

ATUALIDADES EM
NEFROLOGIA
9

Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz
Rui Toledo Barros



sarvier

ATUALIDADES EM
NEFROLOGIA

— 9 —



ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 9

Coordenadores

Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz
Rui Toledo Barros

Comissão Editorial

Gianna Mastroianni Kirsztajn
Jenner Cruz
Ita Pfeferman Heilberg
José Hermógenes Rocco Suassuna
José Roberto Coelho da Rocha
Elizabeth De Francesco Daher
José Augusto Meneses da Silva

Sarvier, 1ª edição, 2006

Projeto Gráfico/Capa

CLR Balieiro Editores Ltda.

Fotolitos/Impressão/Acabamento

Gráfica Ave Maria Ltda.

Direitos Reservados

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



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

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

Atualidades em nefrologia 9 / coordenadores
Jenner Cruz, Helga Maria Mazzarolo Cruz,
Rui Toledo Barros. — São Paulo : SARVIER, 2006.

Vários colaboradores.
Bibliografia.
ISBN 85-7378-168-8

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

06-6958

CDD-616.61
NLM-WJ 300

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças renais : Medicina 616.61
2. Nefrologia : Medicina 616.61
3. Rins : Doenças : Medicina 616.61

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

— 9 —

Coordenadores

JENNER CRUZ

HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ

RUI TOLEDO BARROS

Comissão Editorial

Gianna Mastroianni Kirsztajn

Jenner Cruz

Ita Pfeferman Heilberg

José Hermógenes Rocco Suassuna

José Roberto Coelho da Rocha

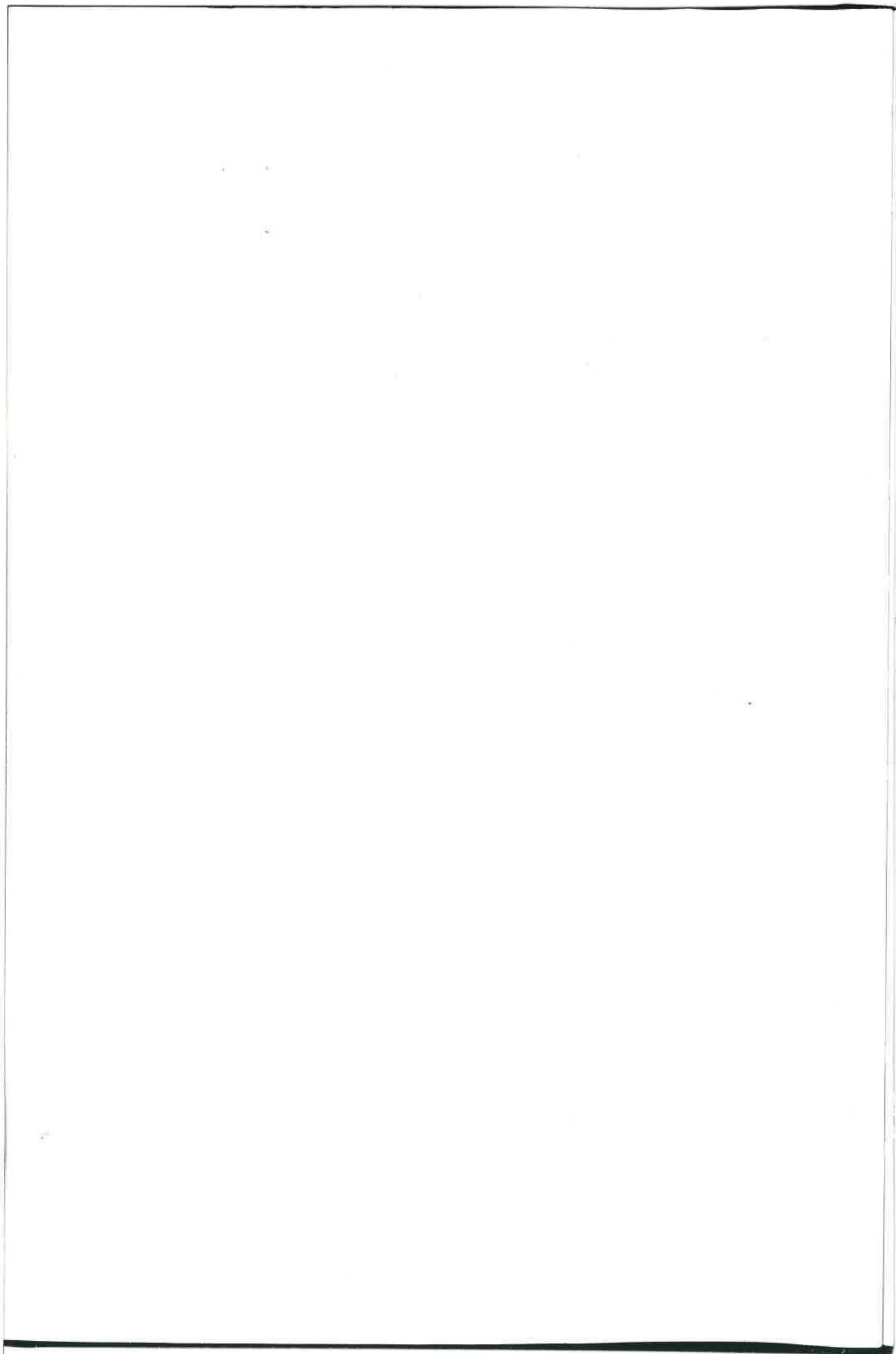
Elizabeth De Francesco Daher

José Augusto Meneses da Silva



sarvier

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



COLABORADORES



Albanita Viana de Oliveira – Professora Titular da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Rio de Janeiro.

Aldo José Peixoto Silva – *Associate Professor of Medicine, Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT and Director, Hypertension Clinic, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA.*

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

Aluizio Barbosa de Carvalho – Professor Afiliado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Responsável pelo Setor de Doenças Ósseas do Hospital do Rim e Hipertensão da Fundação Oswaldo Ramos.

Álvaro Pacheco Silva Filho – Professor Adjunto e Livre Docente da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

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

Ana Beatriz Lesqueves Barra – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médica Nefrologista da Clínica de Doenças Renais (CDR) do Rio de Janeiro. Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro.

Ana Karina C. Dantas – Pós-Graduada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Ex-Residente de Pediatria e da Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

Antonio Carlos Leitão de Campos Castro – Professor Livre-Docente e Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), ex-Professor da Disciplina de Nefrologia da UNICAMP, responsável pelo Serviço de Nefrologia da Casa de Saúde Campinas.

Aparecido Bernardo Pereira – Professor do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Pesquisador do Instituto Fleury, São Paulo.

Armando Miguel Júnior – Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), ex-Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cardiologia da UNICAMP, Geriatra Clínico da Casa de Saúde Campinas.

Arthur Ferreira Tavares Neto – Médico Nefrologista. Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e Médico Assistente do Serviço de Transplante Renal do Real Hospital Português de Pernambuco.

Benedito Jorge Pereira – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital do Câncer de São Paulo e do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

Bento Fortunato Cardoso dos Santos – Professor da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Coordenador Médico do Centro de Diálise do Hospital Israelita Albert Einstein.

Carla Maria Avesani – Doutora em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Cursando Estágio de Pós-Doutoramento no Departamento de *Clinical Science, Intervention and Technology*, Karolinska Institutet, Suécia.

Carlos Abaeté de los Santos – Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (FAMED-PUCRS). Mestre em Medicina (Ne-

frologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Doutor em Medicina (Nefrologia) pela PUCRS.

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

Carlos Eduardo Pompilio – Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva da Unidade de Vila Mariana – Rede Focus. Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Christianne Fernandes Valente Takeda – Infectologista do Hospital São José de Doenças Infecciosas de Fortaleza, Ceará.

Clotilde Druck Garcia – Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA). Coordenadora da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antonio – Santa Casa de Porto Alegre.

Cristina Maria Kokron – Doutora em Imunologia e Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Daniela Veit Barreto – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

David Saitovitch – Médico Nefrologista. Doutor em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Oxford. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Domingos Candiota Chula – Médico Nefrologista do Setor de Nefrologia Intensiva e Intervencionista do Hospital Evangélico de Curitiba. Mestrando em Nefrologia Intervencionista do Curso de Pós-Graduação da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

Domingos Octávio d'Ávila – Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo.

Eduardo Barbosa Coelho – Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Coordenador da Unidade de Clínica de Hipertensão da Divisão de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Eduardo Cantoni Rosa – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Eliana Nogueira – Doutora em Ciências Básicas pela Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Elias David Neto – Professor Livre-Docente pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Elizabeth De Francesco Daher – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora Adjunta do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Elizete Keitel – Médica Nefrologista. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médica Assistente da Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre.

Érika Bevilaqua Rangel – Doutoranda da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médica do Centro de Diálise do Hospital Israelita Albert Einstein.

Felype Carvalho Barreto – Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Fernando Morgadinho Santos Coelho – Médico Neurologista. Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico do Sono da UNIFESP-EPM.

Fernando Nobre – Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador da Unidade de Clínica de Hipertensão da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Flávia Roberta Carneiro Roza – Mestranda do Setor de Glomerulopatias da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Francine Brambate Carvalhinho Lemos – Doutora em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Colaboradora da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Francisco Ortega Suarez – Médico Nefrologista. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade de Oviedo, Espanha. Vice-Presidente Científico da Fundação Renal Iñigo Alvarez de Toledo. Diretor do Conselho de Direção do Instituto Reina Sofia de Pesquisa em Nefrologia da Fundação Renal Iñigo Alvarez de Toledo. Chefe da Unidade de Resultados em Saúde. Médico Adjunto do Serviço de Nefrologia e Membro do Comitê de Coordenação de Transplante do Hospital Universitário de Astúrias, Espanha.

Frederico Ruzany – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado de Rio de Janeiro (UERJ). Médico da Kidney Assistance/Clínica de Doenças Renais e Serviços Hospitalares.

Frida Liane Plavnik – Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Fulvio Alexandre Scorza – Mestre em Neurociências. Doutor em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Pós-Doutorado pelo Departamento de Neurofisiologia da *Harvard Medical School, USA*. Professor Adjunto de Neurofisiologia e Pesquisador do Laboratório de Neurociências, Núcleo de Pesquisas Tecnológicas da Universidade de Mogi das Cruzes. Professor Adjunto Afiliado da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP-EPM.

Geraldo Bezerra da Silva Júnior – Médico Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Ex-Bolsista do Programa de Iniciação Científica do CNPq.

Gianna Mastroianni Kirsztajn – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora Afiliada e Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

Grace Tâmara Moscoso Solorzano – Médica Nefrologista. Mestrado em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Bolsista da Fundação Carolina, Espanha. Pesquisadora da Unidade de Resultados em Saúde, Hospital Universitário de Astúrias, Espanha.

Helga Maria Mazzarolo Cruz – Livre-Docente de Clínica Médica e Professora Associada Aposentada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Hélio Tedesco Silva Júnior – Médico do Serviço de Transplante Renal do Hospital do Rim e Hipertensão, Fundação Oswaldo Ramos, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Henrique Novo Costa Pereira – Médico Nefrologista do Hospital Universitário Gaffrée & Guinle da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNI-RIO) e do Hospital Souza Aguiar do Rio de Janeiro.

Henrique Palomba – Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutorando da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Nefrologista do Hospital Estadual Mário Covas em Santo André.

Henry de Holanda Campos – Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC). Diretor da Faculdade de Medicina da UFC.

Hugo Abensur – Professor Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro do *Ane-mia Working Group*.

Hugo Ludovico Martins – Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Área de Pesquisa: Transplante Renal.

Irene de Lourdes Noronha – Professora Livre-Docente e Professora Associada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutora em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Coordenadora do Programa de Transplantes de Rim-Pâncreas do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo. Membro da Equipe Multidisciplinar de Transplante de Ilhotas Pancreáticas.

Israel Nussenzeig – Professor Livre-Docente de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (aposentado).

Ita Pfeferman Heilberg – Professora Adjunta e Coordenadora do Setor de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutora em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

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

Jamille Godoy Mendes – Graduanda em Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

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

João Batista Douverny – Professor Auxiliar de Ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista do Hospital Estadual Mário Covas em Santo André.

Jocemir Ronaldo Lugon – Professor Titular de Nefrologia da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Jorge Milton Neumann – Médico Imunologista. Diretor Médico do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.

Jorge Paulo Strogoff de Matos – Doutor em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médico Nefrologista da Clínica de Doenças Renais (CDR) do Rio de Janeiro.

José Augusto Meneses da Silva – Diretor Técnico do Núcleo de Nefrologia de Belo Horizonte. Diretor Presidente do Lithocentro – Centro de Tratamento de Cálculos Renais. Presidente da Regional de Minas Gerais da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

José Hermógenes Rocco Suassuna – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências

Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médico da Kidney Assistance/Clínica de Doenças Renais e Serviços Hospitalares.

José Mauro Vieira Júnior – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia e Médico Pesquisador do Laboratório de Fisiopatologia Renal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

José Osmar Medina Pestana – Professor Livre-Docente e Diretor do Programa de Transplante da Escola Paulista de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Kikumi Suzete Ozaki – Mestre em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Lilian Cuppari – Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doença em Ciências pela UNIFESP-EPM. Supervisora de Nutrição da Fundação Oswaldo Ramos.

Lilimar Rioja – Médica da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Lúcio R. Requião Moura – Médico Nefrologista. Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Luís Fernando Carvalho de Menezes – *Post-Doctoral Fellow* da Divisão de Nefrologia da Escola de Medicina da Universidade Johns Hopkins.

Luiz Fernando Onuchic – Professor Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Paulo José Marques – Professor Adjunto de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Manuel Carlos Martins de Castro – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Colaborador da Disciplina de Nefrologia da FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Marcelo S. Silva – Biólogo. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Márcia Cristina da Silva Magro – Mestre e Doutoranda em Enfermagem na Saúde do Adulto pela Universidade de São Paulo.

Marcus Gomes Bastos – Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Juiz de Fora e da Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Educação e Pesquisa em Nefrologia). Membro do *Anemia Working Group*.

Maria Ayako Kamimura – Mestre em Nutrição e Doutoranda em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Maria de Fátima Fernandes Vattimo – Mestre e Doutora em Ciências de Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professora Associada da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Maria Eugênia Fernandes Canziani – Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Membro do *Anemia Working Group*.

Maria Lúcia dos Santos Vaz – Coordenadora do Ambulatório de Pré-Transplante Renal do Hospital do Rim e Hipertensão, Fundação Oswaldo Ramos, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Marina Harume Imanishe – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital do Câncer de São Paulo.

Marly de Albuquerque – Mestre em Neurologia e Doutora em Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora Adjunta de Neurologia do Curso de Medicina e Pesquisadora Associada do Laboratório de Neurociências, Núcleo de Pesquisas Tecnológicas da Universidade de Mogi das Cruzes.

Maurício Younes Ibrahim – Livre-Docente em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO). Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutor em Ciências pela Universidade de Paris VI. Diretor da Renalle Consultoria e Serviços Médicos.

Mauro Velho de Castro Faria – Professor Titular de Biologia Celular da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Miguel Carlos Riella – Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital Evangélico de Curitiba. *Chairman* do Comitê de Nefrologia Intervencionista da Sociedade Internacional de Nefrologia. Professor Titular de Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-Paraná). Diretor do Laboratório de Isolamento de Ilhotas do Centro de Engenharia e Transplante Celular da PUC-Paraná.

Miriam Aparecida Boim – Biomédica, Doutorada pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professora Associada e Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP-EPM.

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros – Doutora em Imunologia e Médica Supervisora do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Natália Cristina Marques – Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Mestranda em Nutrição pela UNIFESP-EPM.

Nestor Schor – Livre-Docente e Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Pró-Reitor de Pós-Graduação e Pesquisa da UNIFESP-EPM.

Niels Olsen Saraiva Câmara – Professor Afiliado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Professor Doutor do Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas IV da Universidade de São Paulo.

Nildo Medeiros Dantas – Médico Nefrologista do Núcleo de Nefrologia de Belo Horizonte. Médico Intensivista do Hospital Semper. Coordenador da Unidade de Terapia Renal Aguda do Hospital Odilon Behrens.

Noemia Perli Goldraich – Doutora em Nefrologia. Professora-Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

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

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

Pamella Wei Mei Wang – Doutoranda em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Paulo Cezar Fortes – Médico Nefrologista do Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Mestrando em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Paulo Roberto Faraco – PhD pela Universidade de Melbourne, Austrália. Nefrologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutor da Renalle Consultoria e Serviços Médicos.

Patrícia Ferreira Abreu – Médica Nefrologista da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

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

Pedro Saraiva Pinheiro – Médico Residente da Disciplina de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro

Ernesto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Rejane de Paula Meneses – Chefe do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, PR.

Renato Ribeiro Nogueira Ferraz – Doutorando em Ciências Básicas-Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Ricardo Mario Arida – Mestre em Neurociências e Doutor em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Pós-Doutorado pela *Oxford University*, Inglaterra. Pesquisador do Laboratório de Neurociências, Núcleo de Pesquisas Tecnológicas da Universidade de Mogi das Cruzes. Professor Adjunto Afiliado da Disciplina de Neurologia Experimental da UNIFESP-EPM.

Ricardo de Castro Cintra Sesso – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Roberto Pecoits Filho – Doutor em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto de Medicina e Diretor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Pesquisador Associado do Instituto Karolinska em Estocolmo. Pesquisador do CNPq.

Rodrigo Bueno de Oliveira – Médico Especialista em Nefrologia e Clínica Médica. Médico Assistente do Pronto-Socorro Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador Clínico do Departamento de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Santo Amaro.

Rodrigo P. Campos – Médico do Setor de Nefrologia Intensiva e Intervencionista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Mestrando em Nefrologia Intervencionista do Curso de Pós-Graduação da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

Rogério Baumgratz de Paula – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). *Ex-Fellow of the Department of Physiology, Jackson MS, University of Mississippi – Medical Center, USA*. Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

Ronaldo Roberto Bérnago – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). *Ex-Fellow* em Nefrologia, *University of California, Los Angeles, USA*.

Rosilene Motta Elias – Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutora em Ciências pela FMUSP.

Rui Alberto Gomes – Professor Assistente da Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Univer-

sidade de Mogi das Cruzes, responsável pelo ensino de Nefrologia. Especialista em Nefrologia e em Terapia Intensiva.

Rui Toledo Barros – Professor Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências – Área de Nefrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Samirah Abreu Gomes – Doutoranda da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Sandra Maria Rodrigues Laranja – Mestre e Doutor em Nefrologia. Diretora do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Sandra Regina Fernandes – Bióloga Supervisora Técnica do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre. Especialista em Histocompatibilidade em 2004. Mestre em Clínica Médica e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Sandra Regina Schwartzwälder Sprovieri – Professora Doutora do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Sérgio Fernando Ferreira dos Santos – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Sergio Wynton Lima Pinto – Médico da Divisão de Nefrologia do Hospital São João de Deus de Divinópolis, Minas Gerais.

Silvana Kesrouani – Médica Nefrologista e Diretora do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva – Professora Assistente da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Farmacêutica Bioquímica e Diretora do Laboratório de Histocompatibilidade e Imunologia dos Transplantes do Centro de Pesquisas em Doenças Hepatorrenais. Doutoranda da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Sônia K. Nishida – Biomédica. Mestre em Imunologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Pesquisadora do Instituto Fleury, São Paulo.

Sônia Leite da Silva – Professora Adjunta da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Médica Nefrologista do Ambulatório de Litíase do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Suzimar Rioja – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Médica da Unidade

Docente-Assistencial de Nefrologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Tufik José Magalhães Geleiete – Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto. Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Valter Duro Garcia – Doutor em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pela Unidade de Transplante Renal e Pancreático da Santa Casa de Porto Alegre.

Vanda Benini – Chefe do Setor de Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Vicente de Paulo Castro Teixeira – Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico e Pesquisador da UNIFESP-EPM. Pós-Doutorado pela *Ludwig-Maximilians Universitaet Muenchen*, Alemanha.

Vicente Faria Cervante – Mestre em Nefrologia e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Viktoria Woronik – Professora Assistente Doutora da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Ambulatório de Glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Viviane Barros Bittencourt – Mestre em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Nefrologista Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antonio – Santa Casa de Porto Alegre.

Viviane Campos Ponciano – Pós-Graduada em Nível de Doutorado da Escola Paulista de Nefrologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP-EPM).

William Carlos Nahas – Professor Livre-Docente pela Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Grupo Cirúrgico da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Yvoty Alves dos Santos Sens – Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe da Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo.

PREFÁCIO



A **Sociedade Brasileira de Nefrologia**, por meio do seu Departamento de Nefrologia Clínica, tem o prazer e o orgulho de publicar mais um livro da série *Atualidades em Nefrologia*. Neste Prefácio não cabe fazer uma análise do conteúdo, mas sim da filosofia que envolve este trabalho de tantos nefrologistas liderados pelos Drs. Jenner Cruz, Helga Maria Mazzarolo Cruz e Rui Toledo Barros, que representam a elite intelectual da nefrologia brasileira e a quem a SBN profundamente agradece.

A edição de *Atualidades em Nefrologia 9* é somente mais uma confirmação da abrangência da atuação dos nefrologistas e sua constante luta pelo aperfeiçoamento e pelos esforços que a Sociedade Brasileira de Nefrologia realiza para capacitar seus pares para oferecerem a melhor qualidade possível à atenção aos seus pacientes.

Apesar de a Nefrologia ter sido confundida em vários momentos da sua história como uma especialidade ligada a procedimentos, a Sociedade Brasileira de Nefrologia, por meio de iniciativas como esta, reafirma sua posição de “filha predileta da Clínica Médica” e sua ligação atávica à integridade dos cuidados médicos dispensados à população.

Os nefrologistas integrantes da Sociedade Brasileira demonstram, nesta publicação, seus compromissos educacionais e sociais, não se restringindo a temas exclusivamente técnicos, mas também manifestam sua constante preocupação com os problemas epidemiológicos que envolvem o futuro da especialidade.

Em resumo: a nona edição da publicação da série *Atualidades em Nefrologia* é o espelho do Departamento de Nefrologia Clínica da SBN ativo, atualizado, comprometido com a realidade e cômico das suas responsabilidades perante a Sociedade e o País. Parabéns à Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn, Coordenadora do Departamento, que tem dedicado toda sua competência e horas preciosas, subtraídas ao seu lazer e família, para engrandecer a Nefrologia nacional.

Uma obra imprescindível para nefrologistas, residentes e clínicos gerais.

Pedro Gordan – Julho de 2006
Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia

APRESENTAÇÃO



Atualidades em Nefrologia 9 é o maior livro desta série, iniciada em 1988. Tem 64 capítulos excelentes e 133 autores. Seria muito longo e difícil comentar cada um, mas temos certeza que quem ler este livro deverá encontrar muita informação que desconhecia e muito artigo que o impressionará profundamente.

Reunir esta equipe não foi tarefa fácil. No início, convidou-se mais de um décimo dos sócios efetivos para sugerir temas e indicar quem os escrevesse. Depois o Departamento de Nefrologia Clínica, atualmente coordenado pela Dr^a Gianna Mastroianni Kirsztajn, escolheu 71 temas, dentre o grande número de sugestões recebidas.

Os convites foram formalizados, alguns desistiram e outros foram convidados para preencher a pequena parte das desistências. À medida que os trabalhos foram chegando, foram a mim encaminhados. Fui o responsável pela primeira revisão e pelo seu encaminhamento à Sarvier já parcialmente corrigidos. A Sarvier só inicia a edição do livro após todos trabalhos terem sido entregues.

Infelizmente sempre existem retardatários que querem entregar o serviço, mas não encontram o tempo necessário para fazê-lo. Finalmente a Sarvier inicia a sua revisão, mais cuidadosa, tarefa entregue à D. Maria Ofélia da Costa, como vem ocorrendo desde o primeiro volume desta série.

Há necessidade da padronização dos capítulos e da correção dos erros da nossa língua. As correções feitas são novamente por mim revistas e finalmente os capítulos prontos são encaminhados à gráfica. Após a primeira impressão são novamente revistos pela revisora da gráfica e pela revisora da Sarvier e outra vez por nós. O livro então está pronto para a impressão definitiva, sendo que a realização do Índice Remissivo é tarefa bastante difícil e complicada. O Prefácio é sempre escrito pelo Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Desta vez fiquei tentado a comentar um dos capítulos, não sua excelente confecção, que traduz o ensinamento mundial atual, mas sua idéia: o conceito de síndrome metabólica nasceu com Reaven, em 1988, com a síndrome de resistência à insulina, síndrome X ou quarteto fatal, de-

sencadeado pelo fator X ou hiperinsulinemia: **hipertensão arterial, obesidade tipo andróide (ventre volumoso e pernas finas), intolerância à insulina e distúrbios do metabolismo lipídico**. O termo síndrome X foi abandonado porque os cardiologistas já o haviam usado para as anginas sem aterosclerose coronariana. Porém, as definições atuais de síndrome metabólica continuaram a incluir a hipertensão arterial, sem realçar que um hipertenso bem tratado, com sua pressão arterial mantida sempre abaixo de 120/80mmHg, tem sobrevida igual a um normotenso nas mesmas condições; que a obesidade andróide, desde que seja apenas um pouco acima de um sobrepeso e acompanhada de outros parâmetros normais, acompanha-se de pouca gravidade; que a hiperglicemia de jejum, de fácil diagnóstico, é um grande fator de mortalidade, devendo ser ferozmente combatida e que pequenas elevações dos triglicérides (acima do limite de 150mg/dL) ou diminuição da fração HDL-colesterol para níveis inferiores a 40mg/dL são muito menos importantes que os aumentos da fração LDL-colesterol ou da relação LDL/HDL-colesterol.

Portanto, os quatro grandes responsáveis pela mortalidade precoce são a hipertensão arterial e o diabetes tipo II insuficientemente tratados, o aumento da relação LDL/HDL-colesterol e a obesidade mórbida ou a obesidade andrógena acompanhada de tabagismo, etilismo, hiperuricemia e vida sedentária.

Como no oitavo livro desta série, o Laboratório Genzyme do Brasil financiou grande parte deste livro, adquirindo 1.200 exemplares. Muito obrigado.

Finalizamos agradecendo a todos nossos colaboradores, especialmente aos autores e co-autores, aos colegas do Departamento de Nefrologia Clínica, sua Coordenadora Prof^ª Dr^ª Gianna Mastroianni Kirsztajn e à Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda. por mais este livro de Atualidades em Nefrologia.

Jenner Cruz

CONTEÚDO



SEÇÃO 1

PERSPECTIVAS EM NEFROLOGIA

1. ENSINO DE NEFROLOGIA NA ATUALIZAÇÃO CURRICULAR DAS ESCOLAS MÉDICAS BRASILEIRAS 3
Ivan Carlos Ferreira Antonello
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
Domingos Octávio d'Ávila
2. CÉLULAS-TRONCO E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS 7
Patrícia Ferreira Abreu
Pamella Wei Mei Wang
Niels Olsen Saraiva Câmara
3. CONTRIBUIÇÃO DA ANÁLISE DO CÁLCULO NA INVESTIGAÇÃO DA LITÍASE RENAL 13
Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva
Sônia Leite da Silva
Henry de Holanda Campos
4. PROBIÓTICOS E RIM 22
Natália Cristina Marques
Alessandra Calábria Baxmann
Renato Ribeiro Nogueira Ferraz
5. REGISTROS DE DOENÇAS RENAIIS NO MUNDO 25
Flávia Roberta Carneiro Roza
Gianna Mastroianni Kirsztajn
6. AINDA É IMPORTANTE IDENTIFICAR O REFLUXO VESICoureTERAL

- EM INFECÇÃO URINÁRIA EM PEDIATRIA? 44
Noêmia Perli Goldraich

SEÇÃO 2

NEFROLOGIA INTENSIVA

7. O NEFROLOGISTA INTERVENCIONISTA 53
Domingos Candiota Chula
Rodrigo P. Campos
Miguel Carlos Riella
8. CETOACIDOSE E ACIDOSE LÁCTICA: COMPLICAÇÕES AGUDAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO 57
Antonio Carlos Leitão de Campos Castro
Armando Miguel Júnior
9. TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL 63
Rodrigo Bueno de Oliveira
10. SUPORTE ARTIFICIAL NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA: QUANDO, QUAL, QUANTO E COMO ... 69
Frederico Ruzany
José Hermógenes Rocco Suassuna
11. BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL: O IMPACTO NO CONTROLE DA IRA APÓS CIRURGIA CARDÍACA 83
Maria Cristina da Silva Magro
Américo Lourenço Cuvello Neto
Maria de Fátima Fernandes Vattimo

SEÇÃO 3

NEFROLOGIA CLÍNICA

a) Diagnóstico e investigação

12. A SITUAÇÃO ATUAL DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL 91
Aparecido Bernardo Pereira
Sonia K. Nishida
Marcelo S. Silva
13. ANORMALIDADES URINÁRIAS ASSOCIADAS À ATIVIDADE FÍSICA 99
Gianna Mastroianni Kirsztajn
Ita Pfeferman Heilberg
14. PRINCÍPIOS DE FISIOLOGIA RENAL APLICADA: A FISIOLOGIA DO TUFO GLOMERULAR 103
Vicente de Paulo Castro Teixeira
Miriam Aparecida Boim
Nestor Schor
15. IMUNOGLOBULINA POR VIA INTRAVENOSA E NEFROTOXICIDADE 109
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Cristina Maria Kokron
Rui Toledo Barros
16. PAPEL DAS AQUAPORINAS NO CONTROLE DO pH INTRACELULAR 116
Carlos Eduardo Pompilio

b) Aspectos terapêuticos

17. DOSE IDEAL DE ASPIRINA® NA PROFILAXIA DE DOENÇAS TROMBÓTICAS 123
Jenner Cruz
Silvana Kesrouani
Rui Alberto Gomes
18. USO DE URICOSÚRICOS EM HIPERURICEMIA LEVE – CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DE UM CASO CLÍNICO 129
Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz

c) Glomerulopatias

19. DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE SURTO DE GLOMERULONEFRITE EPIDÊMICA 137
Sergio Wynton Lima Pinto
Ricardo de Castro Cintra Sesso

20. GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL: ATUALIZAÇÃO 146
Israel Nussenzweig
21. GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA CRESCÊNICA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 154
Omar da Rosa Santos
Luiz Paulo José Marques
Henrique Novo Costa Pereira
22. DOENÇAS GLOMERULARES EM ADOLESCENTES 168
Lúcio R. Requião Moura
Gianna Mastroianni Kirsztajn
23. EFEITO DO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS RENAIS. REVISÃO E EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE GLOMERULOPATIAS 176
Grace Tâmara Moscoso Solorzano
Niels Olsen Saraiva Câmara
Gianna Mastroianni Kirsztajn

d) Outras doenças do rim

24. ACOMETIMENTO RENAL NA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA 183
Elizabeth De Francesco Daher
Geraldo Bezerra da Silva Júnior
Christianne Fernandes Valente Takeda
25. ASPECTOS CLÍNICOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA 191
Jorge Paulo Strogoff de Matos
Ana Beatriz Lesqueves Barra
Jocemir Ronaldo Lugon
26. NEFROPATIA LÚPICA EM IDOSOS 199
Yvoty Alves dos Santos Sens
Sandra Regina Schwartzwälder Sprovieri
Pedro Jabur
27. ATUALIZAÇÃO EM AMILOIDOSE 203
Vicente Faria Cervante
Pedro Saraiva Pinheiro
28. DOENÇA RENAL ATEROEMBÓLICA ESPONTÂNEA: UMA DOENÇA EMERGENTE? 213
Rodrigo Bueno de Oliveira
José Mauro Vieira Júnior
29. DOENÇAS DO PODÓCITO EM LES 219
Viktoria Woronik

30. BASES MOLECULARES E CELULARES DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA 222
Luís Fernando Carvalho de Menezes
Luiz Fernando Onuchic

SEÇÃO 4

DOENÇA RENAL AGUDA E CRÔNICA

31. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTES RADIOLÓGICOS 233
Sandra Maria Rodrigues Laranja
Nestor Schor.
32. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM CÂNCER 241
Benedito Jorge Pereira
Américo Lourenço Cuvello Neto
Marina Harume Imanishe
33. CONDUTA PRÉ, PER E PÓS-OPERATÓRIA NO PACIENTE NEFROPATA 250
José Augusto Menezes da Silva
Nildo Medeiros Dantas
34. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA 256
Maria Ayako Kamimura
Carla Maria Avesani
Lilian Cuppari
35. SÍNDROME DA ANEMIA CARDIORRENAL 267
Hugo Abensur
Marcus Gomes Bastos
Maria Eugênia Fernandes Canziani
36. CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA 272
Daniela Veit Barreto
Maria Eugênia Fernandes Canziani
37. HIPERFOSFATEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA 277
Aluizio Barbosa de Carvalho
Fellype Carvalho Barreto
Lilian Cuppari

SEÇÃO 5

MÉTODOS DIALÍTICOS

38. TRATAMENTO MARS (*MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM*) 289
Érika Bevilaqua Rangel
Bento Fortunato Cardoso dos Santos

39. INDIVIDUALIZAÇÃO DA PRESCRIÇÃO DO DIALISATO NA HEMODIÁLISE 296
Manuel Carlos Martins de Castro

40. HEMODIÁLISE NO IDOSO 303
João Batista Douverny
Henrique Palomba
Ronaldo Roberto Bérnago

41. CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL NA HEMODIÁLISE 310
Sérgio Fernando Ferreira Santos
Aldo José Peixoto Filho

42. REUSO DE DIALISADORES E RESÍDUOS DE OXIDANTES NO CIRCUITO EXTRACORPORAL 321
Paulo Roberto Faraco
Mauro Velho de Castro Faria
Maurício Younes-Ibrahim

43. ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL REVISITADA 327
Hugo Abensur
Roberto Pecoits Filho

44. MANEJO DO PACIENTE DIABÉTICO EM DIÁLISE 332
Paulo Cezar Fortes
Jamille Godoy Mendes
Roberto Pecoits Filho

SEÇÃO 6

TRANSPLANTE RENAL

45. CRITÉRIOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS PREDITIVOS DE EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL NA NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO 343
Suzimar Rioja
Albanita Viana de Oliveira
Lilimar Rioja

46. POLIOMAVÍRUS NO TRANSPLANTE RENAL 348
Arthur Ferreira Tavares Neto

47. MODELO PARA ORGANIZAÇÃO DE UM PROGRAMA DE TRANSPLANTES RENAIIS EM LARGA ESCALA DENTRO DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES 356
José Osmar Medina Pestana
Maria Lúcia dos Santos Vaz
Hélio Tedesco Silva Júnior

48. FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO:
SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS 368
Francine Brambate Carvalhinho Lemos
William Carlos Nahas
Elias David Neto

49. O PAPEL DA CITOMETRIA DE
FLUXO NA DETECÇÃO DE
ALOANTICORPOS ANTI-HLA
PRÉ-TRANSPLANTE RENAL 375
Sandra Regina Fernandes
Jorge Milton Neumann
David Saitovitch

50. ANÁLISE GENÔMICA E PROTEÔMICA
COMO FERRAMENTA CLÍNICA NO
TRANSPLANTE RENAL 381
Viviane Campos Ponciano
Alvaro Pacheco Silva Filho
Niels Olsen Saraiva Câmara

51. O DOADOR LIMÍTROFE NO
TRANSPLANTE RENAL 388
Valter Duro Garcia
Elizete Keitel

52. EMERGÊNCIA DE CEPAS
RESISTENTES DE
CITOMEGALOVÍRUS EM
TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS
SÓLIDOS: DIAGNÓSTICO E
MANUSEIO CLÍNICO 401
Kikumi Suzete Ozaki
Eliana Nogueira
Álvaro Pacheco Silva Filho

53. HIPERCALEMIA NO
PÓS-TRANSPLANTE RENAL 409
Érika Bevilaqua Rangel
Samirah Abreu Gomes
Ita Pfeferman Heilberg

54. O MODELO ESPANHOL: EXPANSÃO
DO *POOL* DE DOADORES
CADAVERÍCOS NO TRANSPLANTE
RENAL 417
Grace Tâmara Moscoso Solorzano
Gianna Mastrianni Kirsztajn
Francisco Ortega Suarez

55. IMUNOSSUPRESSÃO SEM
CORTICOSTERÓIDES EM
TRANSPLANTE RENAL 425
Clotilde Druck Garcia
Viviane Barros Bittencourt
Valter Duro Garcia

56. C4d COMO MARCADOR DO
DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO
HUMORAL PÓS-TRANSPLANTE RENAL 428
Hugo Ludovico Martins
Irene de Lourdes Noronha

SEÇÃO 7

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

57. ADEQUAÇÃO E PRESCRIÇÃO DE
HEMODIÁLISE EM CRIANÇAS 435
Rejane de Paula Meneses

58. PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL
CRÔNICA NA INFÂNCIA E
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS 443
Ana Carina C. Dantas
Olberes Vitor Braga de Andrade
Vanda Benini

SEÇÃO 8

HIPERTENSÃO ARTERIAL

59. NEFROPATIA ISQUÊMICA: QUANDO
NÃO INTERVIR 457
Carlos Abaeté de los Santos

60. APNÉIA DO SONO 461
Rosilene Motta Elias
Fernando Morgadinho Santos Coelho

61. ABORDAGEM RACIONAL DO
PACIENTE COM HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA REFRACTÁRIA 466
Tufik José Magalhães Geleilete
Eduardo Barbosa Coelho
Fernando Nobre

62. SÍNDROME METABÓLICA E
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE 472
Frida Liane Plavnik
Eduardo Cantoni Rosa

63. EPILEPSIAS E HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA 477
Fulvio Alexandre Scorza
Ricardo Mario Arida
Marly de Albuquerque

64. OBESIDADE, RIM E HIPERTENSÃO
ARTERIAL 482
Rogério Baumgratz de Paula

ÍNDICE REMISSIVO 489

1
ENSINO DE NEFROLOGIA
SEÇÃO 1 ATUALIZAÇÃO
CURRICULAR DAS ESCOLAS MÉDICAS BRASILEIRAS

Perspectivas em Nefrologia



1

ENSINO DE NEFROLOGIA NA ATUALIZAÇÃO CURRICULAR DAS ESCOLAS MÉDICAS BRASILEIRAS

Ivan Carlos Ferreira Antonello
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
Domingos Octávio d'Avila



QUESTÕES PRELIMINARES

O modelo de educação em saúde no País vem se modificando ao longo da linha do tempo. Nem sempre se trata de evolução ou, ao menos, não se percebe dessa maneira. Neste texto, apresenta-se a informação sintetizada de alguns fundamentos teóricos da literatura, das descrições escritas de experiências com a organização curricular em escolas médicas do País e das conversas com professores que se interessam por Nefrologia e educação médica. Pretende-se uma reflexão sobre o cenário em que se inseriu a Nefrologia nos currículos da graduação em medicina no Brasil e sobre caminhos contemporâneos – à luz das novas Diretrizes Curriculares Nacionais – que se oferecem ao aprendizado daqueles conteúdos na Escola Médica.

No século XX, a formação médica foi estruturada a partir da produção de conhecimentos. O desenvolvimento, já no início do século, levou a uma fragmentação progressiva dos conteúdos que deu origem à especialização. Este ambiente e as conclusões do Relatório Flexner nos Estados Unidos, em 1910, serviram de base para a implantação de um novo modelo de ensino e prática em saúde, resultando na organização das especialidades médicas, introdução de laboratórios de ensino, expansão do ensino clínico em hospitais, incorporação das escolas médicas às universidades, ênfase na pesquisa biológica, vinculação da pesquisa ao ensino e controle do exercício profissional pela profissão organizada^{1,2}. Posteriormente, as disciplinas foram agrupadas em departamentos que, na graduação, distribuíam-se em dois grandes ciclos de formação – o básico e o clínico – sendo o primeiro pré-requisito ao segundo (Reforma Universitária de 1968, no Brasil)^{3,4}. As especialidades parti-

cipavam dos currículos sob forma de disciplinas daqueles grandes departamentos, cuja divisão tinha origem na organização da profissão na sociedade.

O cenário de práticas desse modelo foi o hospital, que se tornou a “catedral da educação médica”, possuidor dos melhores recursos tecnológicos e de profissionais especializados para a realização de procedimentos³. A produção vertiginosa de conhecimento das últimas cinco décadas reforçou e sedimentou esse modelo de educação médica embora, no contexto histórico do Brasil, tivesse havido a reforma sanitária e, ainda na década de 1960, a criação dos departamentos de Medicina Preventiva que introduziram na formação do médico a idéia de prevenção em saúde e o cenário de ensino fora dos limites hospitalares².

Apesar da complexidade e das diferentes variáveis que envolviam o processo saúde/doença, não existia integração entre as disciplinas: não havia diálogo entre as de caráter clínico-biomédico, nem com os diferentes profissionais da área da saúde ou de diferentes saberes como sociologia, antropologia e psicologia^{2,3}. Seria desejável essa fragmentação disciplinar no contexto de uma formação geral que contemple a integralidade? Nessa estrutura, o aluno parecia estar protegido dos desafios e da complexidade dos problemas comunitários de saúde.

O modelo pedagógico vigente no período apontou para o conhecimento contido no professor e para a capacidade sensorial do aluno como receptor desse conteúdo. O regime de docência em dedicação exclusiva foi algo pouco comum dentro do ciclo clínico, embora já ocorresse no ciclo básico, que era onde se processava a incipiente pesquisa em saúde. O critério de admissão à docência no ciclo clínico foi a capacitação técnica

específica. Supunha-se que, uma vez habilitado sobre o conteúdo, estar-se-ia habilitado a ensiná-lo^{3,5,6}.

Em 1991, a Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM) e o Conselho Federal de Medicina constituíram, com o apoio de mais nove instituições relacionadas à profissão médica, a Comissão Interinstitucional Nacional de Avaliação das Escolas Médicas (CINAEM)¹. A CINAEM avaliou o perfil das escolas médicas brasileiras, o egresso dessas escolas, o corpo docente e o modelo pedagógico desenvolvido. Em análise dos conteúdos programáticos revelou-se a hegemonia absoluta no entendimento do processo saúde/doença centrado no indivíduo biológico (encarado, de forma cartesiana, como a soma das partes). O médico egresso dessas escolas não tinha mais docente-modelo para sua formação generalista durante o curso. Em 1997, o relatório da CINAEM foi entregue aos ministros da Educação e Saúde, constituindo um marco na mobilização das escolas e instituições relacionadas à medicina^{1,3,7}.

Em 2001 foram homologadas as Diretrizes Curriculares Nacionais para o Ensino de Graduação em Medicina, definindo princípios, fundamentos, condições e procedimentos para a formação de médicos, para a aplicação na organização, desenvolvimento e avaliação dos projetos pedagógicos dos cursos de instituições do sistema de ensino superior. A partir daí, o Conselho Nacional de Educação deixa explícita a idéia de que a graduação deve buscar uma formação com perfil generalista, humanitário, crítico e reflexivo para os egressos/profissionais da escola médica (www.abem-educmed.org.br). Estes passam a ser os fundamentos para a atualização curricular da graduação das faculdades de medicina no Brasil.

O ENSINO DE NEFROLOGIA COMO DISCIPLINA NA GRADUAÇÃO MÉDICA DO SÉCULO XX

O panorama do ensino da Nefrologia nos currículos da escola médica brasileira no século XX não foi muito diferente de outras especialidades, embora existam especificidades que serão comentadas mais adiante. Na década de 1950, os médicos que se interessavam por doenças renais fizeram da Nefrologia uma especialidade⁸. Até então, poucas escolas destacavam essa especialidade do ensino geral de Clínica Médica. A criação da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 1960, com a realização de congressos, foi fator determinante para o surgimento de vários núcleos de Nefrologia, nas diversas faculdades do País. Como especialidade, a Nefrologia passou a participar dos currículos tradicionais já na década de 1960, sob forma de disciplina ministrada pelos departamentos de Medicina Interna⁹⁻¹¹.

Em 1983, a ABEM, através de sua diretoria executiva, fez ampla avaliação dos currículos plenos de graduação em Medicina no Brasil. A Nefrologia constava como disciplina obrigatória ou optativa na maioria das faculdades, oferecendo 45 a 75 créditos. Houve expe-

riências com a integração entre clínica e cirurgia e, em uma escola de Medicina, chegou a haver a “Clínica Integrada Nefrourológica”, com 105 créditos. Os encontros com os alunos eram teóricos – em sala de aula – e práticos – em ambulatórios ligados ao hospital –, ou mesmo assistindo pacientes hospitalizados e acompanhados pelo Serviço de Nefrologia. Restava ainda aos acadêmicos a possibilidade do estágio optativo no Internato, onde poderiam voltar a acompanhar pacientes que estavam hospitalizados nos Serviços de Nefrologia ou eram atendidos em ambulatórios especializados⁹.

Como a formação docente e a estrutura curricular eram especializadas, a imagem do indivíduo e o entendimento de seus problemas passaram a ter origem topográfica³. A presença de docente nefrologista nas escolas médicas passou a ser absolutamente necessária, pois a especialização ampliava a base cognitiva da ciência médica. Nos diversos hospitais universitários foram sendo criadas áreas para diálise, transplante renal, ambulatórios especializados dentro da Nefrologia, além de laboratórios para suporte às atividades de investigação, de acordo com o preparo dos nefrologistas e a riqueza da região onde trabalhavam⁹. O desenvolvimento científico em Nefrologia reforçava a necessidade dessa disciplina na graduação da escola médica.

A Nefrologia, disciplina recente que tratava de órgão cujo comprometimento está muito freqüentemente associado a doenças sistêmicas, e que tinha suas origens na urologia, na cardiologia e nos médicos que gostavam de fisiologia e equilíbrio hidroeletrólítico, passou a ser motivo de crescente interesse acadêmico^{8,9}. Acrescente-se a isso sua aproximação com o ciclo básico nas melhores escolas, em especial com laboratórios de fisiologia e bioquímica. O nefrologista acabou sendo um exemplo a ser seguido: pessoa profissionalmente bem-sucedida, com conhecimento profundo em sua área específica e boa visão geral da Medicina. Era o médico que atendia pacientes com insuficiência renal necessitando de diálise, o que o aproximava das máquinas e da tecnologia, supervalorizada na Medicina.

Neste modelo *hospitalocêntrico* de educação, confundiam-se docente e especialista, Disciplina e Serviço. Acadêmicos aproximavam-se das Disciplinas/Serviços de Nefrologia, das pesquisas ali realizadas, e muitas vezes decidiam durante a graduação que especialista queriam ser³. A perspectiva de Residência Médica organizada em concursos com ingresso direto para a especialidade – embora precedido de um ano de Clínica Médica dentro do mesmo programa – reforçou a necessidade de que o aluno de graduação definisse a área específica em que atuaria e orientasse seu currículo pessoal de acordo com esta decisão, ao longo dos seis anos do curso.

A visão do paciente e sua enfermidade eram o fio condutor da organização dos conteúdos de Nefrologia no currículo que se seguiu à Reforma Universitária de 1968. A busca por causas, com o estabelecimento de etiologias específicas, escondeu o perfil psicossocial do indivíduo que adoce e deslocou o foco de atenção e de cuidados da saúde integral da pessoa.

NO CONTEXTO DAS DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS DE 2001

As Diretrizes Curriculares apresentadas no início do século XXI apontam para modelos de ensino médico que tendem a equilibrar capacitação científica com aspectos humanitários (www.abem-educmed.org.br/cne_minuta_resolucao.htm). A complexidade do processo saúde/doença deve ser abordada com categorias interdisciplinares. A ciência básica deve ser ensinada com vistas a sua aplicação na prática médica e não como exercício intelectual ou base para o estudo das especialidades^{6,11}. O propósito educacional é a formação de um egresso com visão integradora dos problemas de saúde e doença, capaz de atender à demanda da sociedade, isto é, das doenças de maior prevalência na população^{1,4,6}.

Com a idéia de integrar o conhecimento das diversas disciplinas, criam-se módulos interdisciplinares^{4,11}. O conteúdo de Nefrologia passa a ser apresentado dentro de módulos urinários que agregam Pediatria, Radiologia, Urologia, Nefrologia, Anatomia Patológica etc. No entanto, segue a dificuldade de integração dos conteúdos, pois hoje temos malformações do sistema urinário e amanhã hipertensão arterial apresentadas por diferentes especialistas. Muitos currículos ainda não são nucleados em torno das doenças mais prevalentes¹².

Há currículos que se aproximam mais da integração de conteúdos e a Nefrologia encontra-se dispersa nos primeiros anos: no bojo da Anatomia, Embriologia, Histologia, Bioquímica, ou no agrupamento das síndromes principais. Durante o curso, a Nefrologia reaparece nos conteúdos do terceiro e do quarto ano, com espaço possível no internato, ainda concentrada em ambulatórios especializados e leitos hospitalares de Serviços próprios. Afinal, o docente não pode ser mudado em passe de mágica. Ainda é um médico e professor com formação especializada, por vezes sem a visão de conjunto do generalista.

Para atender às Diretrizes, alguns modelos se aproximam mais do preconizado, pelo uso do ensino/aprendizagem baseado em problemas. Pretendem tornar os alunos elementos ativos, independentes e responsáveis por sua própria aprendizagem, capazes de aplicar o conhecimento adquirido a situações práticas¹³. A Nefrologia está integrada nos conteúdos dos módulos, e é aprendida em aproximações sucessivas de complexidade crescente, durante o desenrolar do curso. Assim, nos primeiros anos integra o módulo de Funções Biológicas, onde aparecem as noções de depuração, espaços de distribuição da água, mecanismos de diurese e sede, equilíbrio eletrolítico e distúrbios acidobásicos, integrados com outros conhecimentos que compõem fundamentos morfológicos e fisiológicos ao estudo da Medicina. Outros módulos, como Febre e Inflamação, contemplam ainda conteúdos de Nefrologia, na medida em que vinhetas com situações mais prevalentes de comprometimento renal são apresentadas e discutidas. Em anos posteriores, os módulos integrados de Dispneia, Dor Torácica e Edema englobam as principais síndromes nefrológicas, onde participam nefrologistas, cardiologis-

tas e pneumonologistas, com perfil docente capaz de superar a visão segmentada de suas especialidades. Aqui, novamente são trazidas as discussões de anatomia, histologia e fisiologia renais. No internato, ocorre a passagem por ambulatórios gerais e especializados e o atendimento ao acadêmico é realizado em pequenos grupos.

A *educação problematizadora*, na qual o conhecimento é construído a partir do aprendiz e suas vivências, possibilita outra compreensão do processo saúde/doença. A idéia de problematizar os conteúdos no curso de graduação troca o conceito educacional, baseado na reprodução e incorporação de conhecimentos, por um modelo que possibilite a atitude crítica, analítica e reflexiva diante dos problemas de saúde^{3,13}. Movimentando-se nesta direção aparece a própria Sociedade Brasileira de Nefrologia, discutindo séries de casos clínicos em sua página da *Web* e mobilizando-se na atenção e no acompanhamento preventivo da saúde renal das pessoas¹⁴.

PERSPECTIVAS

O currículo da nova escola passa a ser a soma dos conteúdos suficientes e necessários para a formação geral do médico, que cuida de pessoas e não de órgãos ou sistemas. Nesse contexto, a Nefrologia, como especialidade ou como parte da Medicina que estuda as doenças renais, desaparece da organização do currículo médico. A palavra Nefrologia – e não é diferente com as outras palavras que designam especialidades – cai em desuso nos currículos, construídos à luz das novas Diretrizes Curriculares.

Nos vários cenários e demandas da escola médica, os conteúdos de saúde e de doença do aparelho urinário são distribuídos ao longo do curso. Assim, anatomia, histologia, embriologia, fisiologia e bioquímica do rim são conteúdos apresentados nos espaços de fundamentos morfológicos e funções biológicas, sendo revisitados longitudinalmente em outros momentos do curso em que se discute Patologia Clínica, Emergências, ou em módulos integrados de Sinais e Sintomas, como dispnéia, dor torácica e edema. Nesses espaços, e em outros que focalizem a saúde das pessoas e da coletividade, tem-se a discussão de manutenção da saúde, de prevenção de doença renal e de reabilitação do indivíduo com redução da saúde por disfunção do aparelho urinário. Os conteúdos que se referem ao sistema urinário podem voltar a se agrupar no Internato. Este é o espaço no currículo que se pode oferecer às atividades especializadas, como treinamento em serviço e seminários do período optativo do curso.

Entre as atividades acadêmicas, ganham espaços as de *tutorial/mentoring*, desenvolvidas em programas contemporâneos de acompanhamento específicos do aluno ou em atividades muito conhecidas pelos nefrologistas, como monitoria, iniciação científica e ligas acadêmicas^{15,16}. Programas de iniciação científica possibilitam a viagem de conteúdos específicos através da pesquisa, em espaço que aproxima professores, pesquisadores e alunos. Ligas são grupos de estudos interdisciplinares que têm como ponto comum o interesse por determi-

nadas áreas temáticas e que trabalham na prevenção, reconhecimento, assistência e pesquisa do tema central, geralmente os de maior prevalência na comunidade. A Nefrologia tem sido pioneira na ocupação desses espaços extracurriculares (vide liga desenvolvida para estudos de diagnóstico e tratamento da Hipertensão Arterial, na década de 1970)¹⁷.

Finalmente, é fundamental reconhecer que a formação do médico durante o curso de graduação é o começo de um aprendizado que se desenvolverá durante toda a vida profissional. O currículo costuma ser o veículo que oferece ao acadêmico a possibilidade de transporte por um caminho já delineado. Aos nefrologistas e aos professores cabe oferecer opções fora desse itinerário previamente estabelecido, para que os graduandos desenvolvam novas habilidades e aumentem seu leque de opções profissionais. O novo curso busca encorajar o estudante a assumir a responsabilidade por sua própria aprendizagem e por suas escolhas: aí entra a Nefrologia propriamente dita como especialidade que estuda doenças renais. Participa como conteúdo alternativo oferecido ao interesse do acadêmico em disciplinas eletivas, ou mesmo nas atividades extracurriculares complementares já mencionadas, várias das quais reconhecidas pela escola e com créditos referenciados nas Diretrizes Curriculares.

Os autores agradecem aos professores que gentilmente relataram suas experiências e, em especial, ao Professor Dr. Pedro Alejandro Gordan pelas referências da evolução do processo de Educação Médica na Universidade Estadual de Londrina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAMPERT JB: Avaliação do Processo de mudança na formação médica, em *Educação Médica em Transformação*, editado por Marins JJN, Rego S, Lampert JB, Araújo JGC, São Paulo, Editora Hucitec/ABEM, 2004, pp 245-266.
2. CECCIM RB, CAPOZZOLO AA: Educação dos profissionais de saúde e afirmação da vida: a prática clínica como resistência e criação, em *Educação Médica em Transformação*, editado por Marins JJN, Rego S, Lampert JB, Araújo JGC, São Paulo, Editora Hucitec/ABEM, 2004, pp 346-391.
3. CUTOLO LRA, DELIZOICOV D: Caracterizando a escola médica brasileira. *Arg Catarin Med* 32:24-34, 2003.
4. LAMPERT JB: Tendências de Mudança na Formação Médica no Brasil: Tipologia das Escolas. São Paulo, Editora Hucitec/ABEM, 2002, 284p.
5. BATISTA NA: Formação do professor de medicina, desafios e perspectivas, em *Educação Médica* editado por Marcondes E, Gonçalves EL, São Paulo, Sarvier, 1998, pp 31-39.
6. MOURA LCS: A Face Reversa da Educação Médica: um Estudo sobre a Formação do Habitus Profissional no Ambiente da Escola Paralela. Porto Alegre, Editora Age Ltda, 2004, 160p.
7. CINAEM (Comissão Interinstitucional Nacional de Avaliação do Ensino Médico): Relacionando os resultados do Projeto CINAEM. *Bol ABEM*. 25 (2):5-6, 1997.
8. D'AVILA DOL: Campanha pró-memória da nefrologia brasileira. *J Bras Nefrol* 15:105-106, 1993.
9. ROCHA H: A Nefrologia no Brasil: alguns aspectos de sua evolução histórica, in *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Junior D, Romão Junior J. São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 15-28.
10. CRUZ J: As primeiras aulas de Nefrologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, in *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Junior D, Romão Junior J, São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 59-61.
11. FEUERWERKER LCM: Gestão dos processos de mudança na graduação em medicina, em *Educação Médica em Transformação*, editado por Marins JJN, Rego S, Lampert JB, Araújo JGC, São Paulo, Editora Hucitec/ABEM, 2004, pp 17-39.
12. MARCONDES E, MONTES GS, BIANCO AC. A proposta do currículo nuclear, em *Educação Médica*, Marcondes E, Gonçalves EL, São Paulo, Servier, 1998, pp 174-183.
13. SANTOS SR. Aprendizado baseado em problemas. *Rev Bras Educ Méd* 18:121-124, 1994.
14. sbn.org.br [página da Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; c2001 [atualizada em 17.11.2002; acessada em 18.11.2002]. Avaliada de: <http://www.sbn.org.br/>.
15. BELLODI PL. Os tutores da FMUSP, em *Tutoria, mentoring na formação médica*. editado por Bellodi PL, Martins MA, São Paulo, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda, 2005, pp133-141.
16. BELLODI, PL, MARTINHO T, MASSAROPPE B, MARTINS MA: Temas para um programa de tutoria em Medicina: uma investigação das necessidades dos alunos da FMUSP. *Rev Bras Educ Méd* 28:119-127, 2004.
17. MION JUNIOR D, GREGÓRIO MC: Liga de diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial da disciplina de Nefrologia da Universidade de São Paulo, in *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Junior D, Romão Junior J, São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 115-116.

2

CÉLULAS-TRONCO E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Patrícia Ferreira Abreu
Pamella Wei Mei Wang
Niels Olsen Saraiva Câmara



INTRODUÇÃO

No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa dialítico cresceu mais de 100% nos últimos 10 anos. A constatação das altas incidências e prevalências de insuficiências renais agudas (IRA) ou crônicas (IRC) vem mobilizando a comunidade científica mundial e as autoridades de Saúde Pública, na busca de estratégias adequadas de prevenção e tratamento dessas doenças. Apesar dos avanços alcançados na área de transplante, que resultaram em um aumento substancial na sobrevida do enxerto a curto prazo, não se observou aumento proporcional na sobrevida a longo prazo. Além disso, existe um grande desbalanço entre a demanda de órgãos para transplante e o número de doadores. Assim, hoje em dia, estudos de alternativas terapêuticas ao transplante renal e à diálise são imprescindíveis para auxiliar na reversão desse quadro. Nesse contexto, a medicina regenerativa que abrange o estudo de terapias celulares e a bioengenharia de tecidos representa fontes alternativas no tratamento para a melhora de diversas doenças. Dentre todas as terapias celulares, o uso de células-tronco (CT) parece o mais promissor.

AS CÉLULAS-TRONCO

As CT são caracterizadas pela sua capacidade de auto-renovação e de diferenciação em diversas linhagens celulares. Os níveis de competência de diferenciação as classificam em totipotentes (capazes de gerar os três folhetos germinativos embrionários, assim como tecidos extra-embrionários), pluripotentes (capazes de contribuir para a formação da mesoderme, ectoderme e endoderme do embrião) e multipotentes (com a capacidade de diferenciar-se em qualquer tipo celular, mas não nos três folhetos germinativos). As células progenitoras são linhagens mais restritas que as CT, mas retêm a capaci-

dade proliferativa, não se tornando células diferenciadas terminais. As CT podem ser originadas de embriões, fetos abortados, sangue de cordão umbilical e de órgãos e de tecidos de indivíduos adultos¹.

CT EMBRIONÁRIAS *VERSUS* CT ADULTA

As CT embrionárias são derivadas da massa interna do blastocisto e classificadas como pluripotentes devido a sua capacidade de formar qualquer tecido do organismo. Após a fecundação, os blastocistos apresentam uma camada externa de células (trofoblasto) e uma massa interna de células indiferenciadas (*inner cell mass*, ICM). Em 1981, dois grupos isolaram e cultivaram células pluripotentes de blastocistos de camundongos que aparentemente não perderam o potencial de diferenciação em outros tecidos^{2,3}. A pluripotenciabilidade dessas células foi demonstrada *in vivo* pela introdução dessas em blastocistos que resultaram em animais quimeras. Essa pluripotenciabilidade pode resultar em um amplo potencial terapêutico.

O uso de CT embrionárias depende da habilidade de voltar a diferenciação a um tecido específico, prevenindo o crescimento não controlado de outros tecidos (teratomas)⁴. Entretanto, o uso de CT embrionárias apresenta algumas desvantagens, pois, caso as células transplantadas sejam reconhecidas como não-próprias, pode resultar em rejeições imunológicas. Além disso, o uso de embriões humanos para a produção de CT embrionárias ainda levanta questões polêmicas do ponto de vista ético.

As CT adultas podem ser encontradas em uma variedade de órgãos, tais como: medula óssea⁵⁻⁷, cérebro⁸, sistema nervoso periférico⁹, coração¹⁰, músculo esquelético⁷ e pele¹¹. A capacidade de diferenciação das CT adultas é mais limitada em relação às embrionárias e, geralmente, no órgão em que elas residem se encon-

Quadro 2.1 – Comparação entre as células tronco (CT) embrionárias as CT adultas.

	CT embrionárias	CT adultas
Origem embrionária	Massa interna do blastocisto (epiblasto)	Presente em diferentes tecidos
Auto-renovação	Divisões simétricas ilimitadas sem diferenciação	Capazes de manter a homeostase do compartimento de CT por toda a vida do organismo
Cariótipo	Diplóide Cromossomos estáveis e normais	Diplóides Cromossomos estáveis e normais
Pluripotenciabilidade	Podem diferenciar-se em células dos três folhetos germinativos (endoderme, mesoderme e ectoderme) Capazes de gerar qualquer tipo de tecido ao serem reintroduzidas no embrião na geração de animais quiméricos Capazes de colonizarem linhagens germinativas, originando óvulos e espermatozoides	A grande maioria das CT adultas não são pluripotentes como as CT embrionárias, já que apresentam uma capacidade limitada de diferenciação Podem ser multipotentes com as CT hematopoiéticas ou CT mesenquimais ou unipotentes como as CT de pele
Clonogenicidade	Uma única CT embrionária pode originar uma colônia celular idêntica (clones) com as mesmas propriedades da célula original	Uma única CT adulta, <i>in vitro</i> , pode originar uma colônia de células diferenciadas sem as mesmas propriedades da célula original
Destino celular	Podem ser usadas para a continuação da proliferação ou diferenciação	Podem ser induzidas à diferenciação
Ciclo celular	Falta do ponto de parada da fase G1. CT embrionárias geralmente são encontradas na fase S do ciclo celular, em que elas sintetizam o DNA. Diferentemente das células somáticas diferenciadas, elas não necessitam de estímulo externo para iniciar a replicação do DNA	A maioria das CT adultas estão em quiescência. CT adultas necessitam de um estímulo externo do microambiente para entrarem no ciclo celular e iniciarem a replicação do DNA
Plasticidade	Plasticidade ilimitada	Podem ter a capacidade de gerar células especializadas de outros tecidos. O mecanismo ainda não está esclarecido: transdiferenciação ou fusão?

tram um ou mais tipos celulares. Mesmo com a inexistência de características tecido-específicas, essas células sob influência de sinais adequados podem diferenciar-se em células especializadas com fenótipos diferentes da célula precursora. Em hipótese, as CT de tecidos adultos servem como reservatórios para células lesadas, prontas para se mobilizarem e diferenciarem em resposta a sinais de lesão ou de doenças. Muito pouco se sabe sobre a biologia dessas CT endógenas e suas respectivas funções na reparação e regeneração tecidual. Muito disso deve-se, em parte, à ausência de marcadores célula-específicos dessa população *in vivo*¹². Uma vantagem do uso de CT adultas é que elas podem ser isoladas do próprio paciente, evitando assim o problema de rejeições. Além disso, as CT adultas muito dificilmente podem ocasionar o crescimento não controlado de diferentes tipos de tecidos (Quadro 2.1).

CÉLULAS-TRONCO DA MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é classicamente conhecida pela sua capacidade de gerar células sanguíneas, pela diferenciação das CT hematopoiéticas (CTH) e a gerar tecidos conjuntivo e adiposo pela diferenciação das CT mesenquimais (CTM). Entretanto, atualmente há diversas evi-

dências demonstrando maior plasticidade de ambas as linhagens celulares, ou seja, de que elas são capazes de gerar diversos tipos celulares e órgãos (Fig. 2.1).

PLASTICIDADE DA MEDULA ÓSSEA E REPARO DE ÓRGÃOS

Estudos recentes indicam que a plasticidade das CT adultas pode ser maior do que se tinha conhecimento (Quadro 2.2). Sob condições adequadas, as CT adultas vêm quebrando “barreiras de diferenciação de linhagens” ao produzirem tipos celulares inesperados. Como exemplo, temos as CTH que podem não estar limitadas apenas à diferenciação de células sanguíneas, uma vez que células derivadas da medula óssea já foram identificadas nos rins, coração^{13,14}, fígado, pulmão, trato gastrointestinal, pele¹⁵, cérebro^{16,17} e vasos sanguíneos¹⁸. Essas descobertas indicam que as CTH têm a capacidade de se tornar diferentes tipos celulares fora dos limites de diferenciação classicamente descritos. Além disso, muitos estudos mostraram que lesões teciduais promovem a incorporação de células derivadas da medula óssea aos órgãos lesionados. As CTM são uma outra classe de CT localizadas na medula óssea que também apresentam plasticidade inesperada e capacidade de incorporar-se em diferentes órgãos.

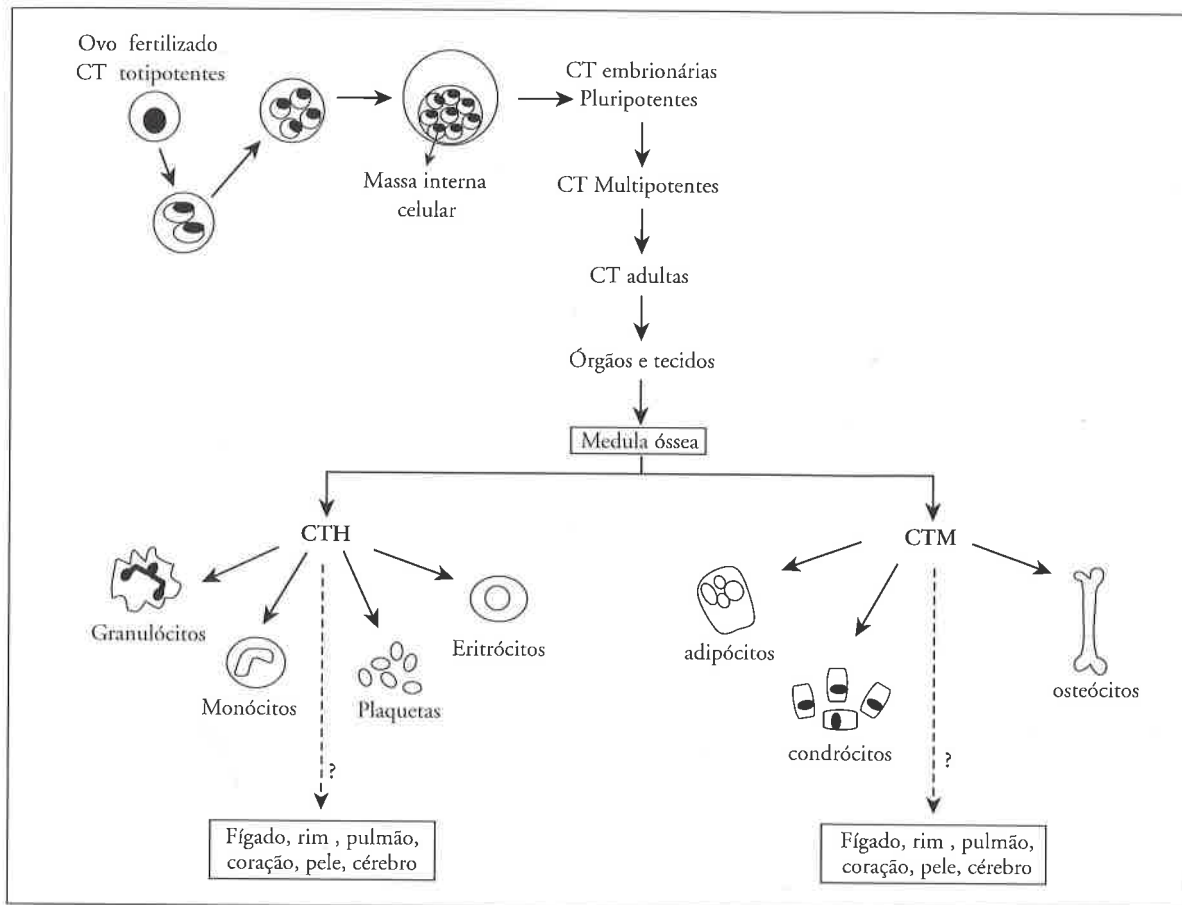


Figura 2.1- Diferenciação das células-tronco (CT) da medula óssea. CTH = célula-tronco hematopoiética; CTM = célula tronco mesenquimal.

Quadro 2.2 - Plasticidade das células-tronco (CT).

Origem tecidual	Tipo celular	Espécie	Dano tecidual	Tecido formado	
				<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Músculo	Células satélites	-	-	-	-
Pele	CT epiteliais	-	-	-	-
SNC	CT neurais	Camundongo	TBI	-	Medula óssea, músculo
Fígado	Hepatócitos, células ovais	Rato	Estreptozotocina	Pâncreas	Pâncreas
Rim	CT renais	-	-	-	-
	CT mesenquimal	Humano	-	Medula óssea, fígado	-
Pâncreas	CT pancreáticas	Rato	-	Fígado	-
Coração	CT cardíacas	Camundongo	TBI	-	Endotélio

SNC = sistema nervoso central; TBI = *traumatic brain injury*

CONTRIBUIÇÃO DAS CT ADULTAS NO REPARO RENAL

A medula óssea tem sido observada como contribuinte do reparo renal em casos clínicos e experimentais. Esses estudos baseiam-se na localização do cromossomo Y em pacientes do sexo masculino receptores de rins provenientes de doadores do sexo feminino ou pacientes

receptoras da medula óssea de doadores do sexo masculino. Poulson et al, em 2001¹⁹, examinaram biópsias renais de pacientes homens que receberam transplantes de doadoras mulheres, assim como camundongos fêmeas que receberam transplante de medula óssea de doadores machos. Em ambos os casos, células contendo o cromossomo Y localizaram-se dentro dos túbulos

e glomérulos. Os autores descreveram que após o transplante de medula óssea, de 3,8 a 7,9% das células epiteliais corticais dos recipientes femininos continham o cromossomo Y. Apesar da irradiação prévia dos receptores, os autores apontaram que os danos renais induzidos por esse tratamento eram mínimos e consideraram que a porcentagem de células com cromossomo Y representava a contribuição das CT circulantes ao *turnover* basal do parênquima renal. A imunocoloração das células contendo o cromossomo Y demonstrou marcação negativa para proteínas que indicavam que essas eram apenas células brancas infiltrantes. Além disso, essas células derivadas da medula óssea também foram positivas para marcadores epiteliais, sugerindo que elas adotaram um fenótipo tubular¹⁹⁻²¹.

Kale et al, em 2003, usaram um modelo de lesão renal após isquemia e reperfusão para analisar a modulação da resposta tecidual após tratamento com as CT da medula óssea. Nesse estudo, camundongos foram irradiados subletalmente e submetidos a transplante de medula óssea 16 semanas antes da indução da lesão de isquemia e reperfusão. A análise de biópsias renais demonstrou que 20,9% dos túbulos continham células positivamente marcadas como doadoras. Quando o período do transplante de medula óssea foi reduzido em duas semanas antes da lesão de isquemia e reperfusão, essa porcentagem declinou para 8,5%. Além disso, a comparação dos níveis sanguíneos de uréia indicaram que o transplante da medula óssea aparentemente melhorou os danos da lesão ocasionados pela isquemia²². Lin et al também demonstram que a administração de CTM purificadas imediatamente após a lesão tubular resultou em células epiteliais derivadas de CT e na melhora da função renal²³.

A capacidade das células derivadas da medula óssea de contribuir ao reparo e à regeneração aos tecidos renais vem de encontro a relatórios de que doenças renais podem ser transmitidas pelo transplante de medula. Estudos experimentais realizados em camundongos demonstraram alguns defeitos genéticos responsáveis pela glomerulosclerose e pela nefropatia diabética podiam ser transmitidos pelo transplante de medula óssea^{24,25}. Uma vez que camundongos normais ao receberem o transplante de medula óssea de camundongos db/db (modelo experimental de nefropatia diabética do tipo II) passaram a expressar o genótipo dbc, conseqüentemente, o fenótipo de nefropatia diabética²⁵. Em um outro modelo experimental, utilizando animais que apresentam o quadro de glomerulosclerose difusa, o transplante de medula desses animais para camundongos normais também modifica o fenótipo dos animais saudáveis, concluindo-se que células glomerulares mesangiais progenitoras são derivadas da medula óssea e podem "carregar" o fenótipo patológico a glomérulos normais²⁴.

Após estudos que demonstraram CT em folículos pilosos, córnea, cripta intestinal e cérebro²⁶⁻²⁸, alguns autores também sugerem a presença de CT especificamente localizadas dentro do rim. Recentemente, Oliver et al evidenciaram que as CT renais podem estar pre-

sentes na papila renal²⁹. Assim, há fortes indicações de que a maioria dos órgãos contém CT, mas as ferramentas necessárias para seu reconhecimento ainda precisam ser desenvolvidas^{30,31}. Acredita-se que as CT se localizam em um microambiente local em que mantém um estado não diferenciado, protegidas de danos do ambiente³². Por exemplo, acredita-se que as células da medula óssea são capazes de migrarem a nichos tecidos específicos que as induzem a adotar o destino de diferenciação do novo microambiente.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS E O RIM

Atualmente, há um crescente interesse na aplicabilidade de CTM. Em 2004, Oswald et al demonstraram que as CTM cultivadas em baixa suplementação de soro bovino fetal e com fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) diferenciaram-se tanto fenotípica como funcionalmente em células endoteliais³³. Assim, a cada dia diversos estudos demonstram que é possível a manipulação *ex-vivo* de CTM para tratar ou reparar tecidos agredidos⁷. Em cultura, elas apresentam os marcadores de superfície CD105, CD166, CD54, CD55, CD13 e CD44³⁰. A pureza da cultura pode ser comprovada pela ausência de marcadores de superfície hematopoiéticos como CD34, CD45, CD14 e CD133.

Especificamente em Nefrologia, as CTM têm sido utilizadas em modelos experimentais de IRA, glomerulonefrite e obstrução unilateral do ureter. Morigi et al demonstraram que as CTM são capazes de induzir proliferação tubular e restaurar a arquitetura renal em animais com IRA tóxica³⁴. Nesse estudo, camundongos fêmeas receberam CTM por via intravenosa, de animais machos um dia após a injeção com cisplatina. A análise de hibridização do cromossomo Y confirmou a presença de CTM na região dos túbulos renais proximais. Além disso, foi também demonstrado que as CTM marcadas pela hibridização expressavam lectina (*Lens culinaris*), indicando migração e diferenciação em células epitelial tubular proximal renal.

Apesar de os mecanismos serem ainda pouco compreendidos, a hipótese é que as CTM possam regenerar os tecidos ao secretarem fatores tróficos, ao se fundirem com células lesadas ou ao se diferenciarem em novas células residentes teciduais (transdiferenciação) (Fig. 2.2).

TRANSDIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS RENAIS VERSUS FUSÃO

TRANSDIFERENCIAÇÃO E TRANSIÇÃO EPITÉLIO-MESENQUIMAL "REVERSA" DAS CÉLULAS RENAIS

O processo de transdiferenciação que descreve a conversão fenotípica de um tipo celular a outro é um dos mecanismos em que as CT poderiam contribuir ao reparo dos tecidos de diferentes linhagens. Essa natureza pluripotente das células adultas leva-nos a reavaliar o conceito de transdiferenciação que é evidente nas células renais durante a lesão e remodelamento.

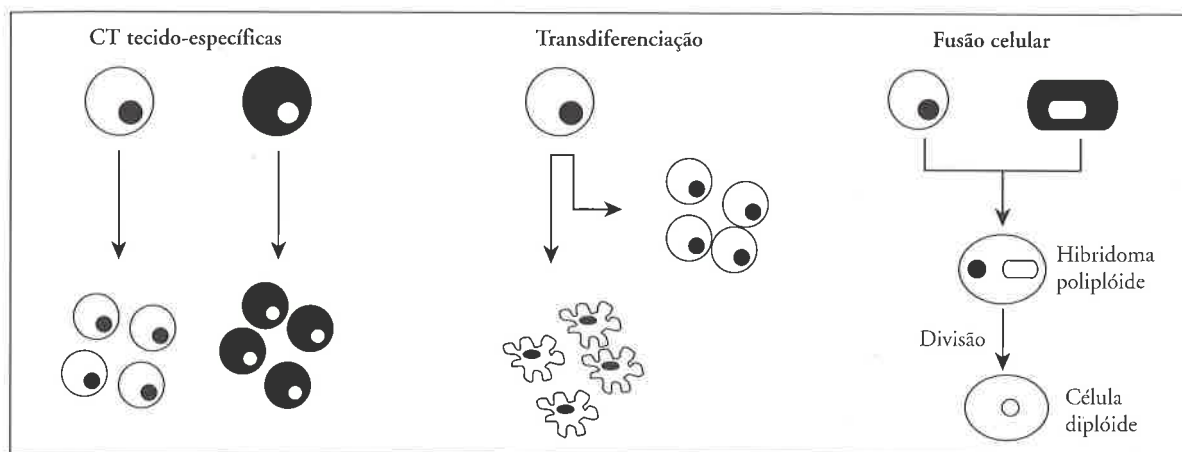


Figura 2.2 – Possíveis mecanismos de ação das células-tronco (CT).

A patogênese da fibrose intersticial renal envolve a infiltração de células inflamatórias, lesão e morte das células tubulares proximais, acúmulo da matriz extracelular e perda progressiva das funções renais. A transformação dos fibroblastos intersticiais em miofibroblastos alfa-actina de músculo liso positivos (α -SMA+) é essencial ao desenvolvimento da fibrose intersticial^{35,36}. Durante esse processo, tanto as células tubulares como glomerulares mudam seu fenótipo durante o remodelamento³⁷⁻³⁹. Essa plasticidade celular foi denominada de transição epitélio-mesenquimal (TEM), um processo em que células tubulares e glomerulares perdem o fenótipo epitelial e induzem a transformação mesenquimal^{40,41}. Durante o desenvolvimento renal, as células mesenquimais diferenciam-se em células epiteliais, e durante a resposta fibrótica, células epiteliais regridem a um estado mais mesenquimal antes de serem reparadas. Esse processo de TEM, que também foi denominado de “embriogênese reversa”, pode ser a ligação entre a nefrogênese e a diferenciação celular no rim adulto no processo de reparo^{37,42}.

Os fibroblastos intersticiais também apresentam um papel fundamental na fibrose e reparo tecidual por mecanismos dependentes da TEM em resposta a fatores de crescimento como: o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2). O interstício renal apresenta um papel importante tanto na morfogênese como no reparo após lesão. Apesar da origem e das funções precisas dos fibroblastos intersticiais ainda permanecerem não bem esclarecidas, foi sugerido que o recrutamento de fibroblastos ao interstício no rim adulto, durante a lesão, pode influenciar no reparo dos túbulos danificados em uma tentativa de restaurar o microambiente embrionário^{30-32,36}. Fibroblastos são derivados do mesênquima metanéfrico dos rins em desenvolvimento, assim como outros componentes epiteliais do néfron. Atualmente, há evidências de que as células derivadas da medula óssea são progenitoras dos fibroblastos teciduais^{36,42-44}. Usando camundongos quimeras de medula óssea e com genes reportes transgênicos, Iwano et al evidenciaram que as células intersticiais

são derivadas tanto da medula óssea como células tubulares epiteliais sob a TEM durante a fibrogênese³⁶.

FUSÃO

Hipotetiza-se que a fusão espontânea de células pode ser uma explicação à aparente capacidade das células da medula óssea de se diferenciarem em células não-hematopoiéticas, incluindo células renais. Ainda não é claro se as células da medula óssea resultam no processo de transdiferenciação ou de fusão celular e se esses eventos ocorrem *in vivo*. A fusão pode ser defendida por estudos que demonstraram que as CT da medula óssea podem fundir-se com hepatócitos e cardiomiócitos, gerando produtos com fenótipo e genótipo misto⁴⁵⁻⁴⁸. Além disso, estudos que envolvem marcadores genéticos e citogenéticos demonstraram a capacidade das CT de se fundirem com células do fígado^{46,49}, cérebro⁴⁷, coração⁴⁸ e músculo esquelético⁵⁰.

Também há evidências sugerindo que as células renais podem fundir-se com células circulatórias extrarenais. Uma preocupação em relação à fusão celular leva em consideração a haploidia entre o tecido transplantado e o receptor, que poderia ter uma leve inclinação às transformações neoplásticas. Essa preocupação pode ser não justificada, pois acredita-se que a fusão celular ocorre naturalmente no desenvolvimento, assim como na reparação e regeneração teciduais^{45,51-53}.

CONCLUSÕES

As CT representam novas alternativas terapêuticas para auxiliar nos quadros não favoráveis de IRA e IRC. A cada dia que passa, novos estudos demonstram mais plasticidade e aplicabilidade das CT, principalmente das CT isoladas de tecidos adultos, como a medula óssea. O uso de CT para transplantes dependerá da capacidade de modular sua diferenciação no tecido requisitado e de prevenir o crescimento não controlado de diferentes tipos de tecidos. Além disso, a compreensão dos seus mecanismos de ação nos tecidos lesionados será fundamental para a utilização clínica das CT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WOBUS AM, BOHELER KR: Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev* 85:635-678, 2005.
2. MARTIN GR: Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7634-7638, 1981.
3. LABOSKY PA, HOGAN BL: Mouse primordial germ cells. Isolation and in vitro culture. *Methods Mol Biol* 97:201-212, 1999.
4. TROUNSON AO: The derivation and potential use of human embryonic stem cells. *Reprod Fertil Dev* 13:523-532, 2001.
5. SPANGRUDE GJ, HEIMFELD S, WEISSMAN IL: Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 241:58-62, 1988.
6. GRONTHOS S, ZANNETTINO AC, HAY SJ, et al: Molecular and cellular characterization of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. *J Cell Sci* 116:1827-1835, 2003.
7. JIANG Y, JAHAGIRDAR BN, REINHARDT RL, et al: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418:41-49, 2002.
8. GAGE FH: Mammalian neural stem cells. *Science* 287:1433-1438, 2000.
9. KRUGER GM, MOSHER JT, BIXBY S, et al: Neural crest stem cells persist in the adult gut but undergo changes in self-renewal, neuronal subtype potential, and factor responsiveness. *Neuron* 35:657-669, 2002.
10. BELTRAMI AP, BARLUCCHI L, TORELLA D, et al: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114:763-776, 2003.
11. TOMA JG, AKHAVAN M, FERNANDES KJ, et al: Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* 3:778-784, 2001.
12. BARRY FP, MURPHY JM: Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 36:568-584, 2004.
13. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410:701-705, 2001.
14. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, et al: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10344-10349, 2001.
15. KRAUSE DS, THEISE ND, COLLECTOR MI, et al: Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105:369-377, 2001.
16. MEZEY E, CHANDROSS KJ, HARTA G, et al: Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 290:1779-1782, 2000.
17. BRAZELTON TR, ROSSI FM, KESHET GI, BLAU HM: From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 290:1775-1779, 2000.
18. SATA M, SAIURA A, KUNISATO A, et al: Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 8:403-409, 2002.
19. POULSON R, FORBES SJ, HODIVALA-DILKE K, et al: Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 195:229-235, 2001.
20. GUPTA S, VERFAILLIE C, CHMIELEWSKI D, et al: A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int* 62:1285-1290, 2002.
21. NISHIDA M, KAWAKATSU H, SHIRAISHI I, et al: Renal tubular regeneration by bone marrow-derived cells in a girl after bone marrow transplantation. *Am J Kidney Dis* 42:E10-12, 2003.
22. KALE S, KARIHALOO A, CLARK PR, et al: Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 112:42-49, 2003.
23. LIN F, CORDES K, LI L, et al: Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 14:1188-1199, 2003.
24. CORNACCHIA F, FORNONI A, PLATI AR, et al: Glomerulosclerosis is transmitted by bone marrow-derived mesangial cell progenitors. *J Clin Invest* 108:1649-1656, 2001.
25. ZHENG F, CORNACCHIA F, SCHULMAN I, et al: Development of albuminuria and glomerular lesions in normoglycemic B6 recipients of db/db mice bone marrow: the role of mesangial cell progenitors. *Diabetes* 53:2420-2427, 2004.
26. OLIVER JA: Adult renal stem cells and renal repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13:17-22, 2004.
27. PITTINGER ME, MACKAY AM, BECK SC, et al: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143-147, 1999.
28. ANGLANI F, FORINO M, DEL PRETE D, et al: In search of adult renal stem cells. *J Cell Mol Med* 8:474-487, 2004.
29. OLIVER JA, MAAROUF O, CHEEMA FH, et al: The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 114:795-804, 2004.
30. ITO T: Stem cells of the adult kidney: where are you from? *Nephrol Dial Transplant* 18:641-644, 2003.
31. AL-AWQATI Q, OLIVER JA: Stem cells in the kidney. *Kidney Int* 61:387-395, 2002.
32. PRESTON SL, ALISON MR, FORBES SJ, et al: The new stem cell biology: something for everyone. *Mol Pathol* 56:86-96, 2003.
33. OSWALD J, BOXBERGER S, JORGENSEN B, et al: Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells* 22:377-384, 2004.
34. MORIGI M, IMBERTI B, ZOJA C, et al: Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15:1794-1804, 2004.
35. OKADA H, DANOFF TM, KALLURI R, NEILSON EG: Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 273(4 Pt 2):F563-F574, 1997.
36. IWANO M, PLIETH D, DANOFF TM, et al: Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 110:341-350, 2002.
37. EL-NAHAS AM: Plasticity of kidney cells: role in kidney remodeling and scarring. *Kidney Int* 64:1553-1563, 2003.
38. BONVENTRE JV: Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14 (Suppl 1):S55-S61, 2003.
39. BARIETY J, BRUNEVAL P, Hill GS, et al: Transdifferentiation of epithelial glomerular cells. *J Am Soc Nephrol* 14 (Suppl) 1:S42-S47, 2003.
40. LIU Y: Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 15:1-12, 2004.
41. NG YY, HUANG TB, YANG WC, et al: Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int* 54:864-876, 1998.
42. KALLURI R, NEILSON EG: Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 112:1776-1784, 2003.
43. PROCKOP DJ: Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276:71-74, 1997.
44. EL KOSSI MM, EL NAHAS AM: Stem cell factor and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 41:785-795, 2003.
45. VASSILOPOULOS G, RUSSELL DW: Cell fusion: an alternative to stem cell plasticity and its therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev* 13:480-485, 2003.
46. WANG X, WILLENBRING H, AKKARI Y, et al: Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 422:897-901, 2003.
47. WEIMANN JM, JOHANSSON CB, TREJO A, BLAU HM: Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. *Nat Cell Biol* 5:959-966, 2003.
48. ALVAREZ-DOLADO M, PARDAL R, GARCIA-VERDUGO JM, et al: Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 425:968-973, 2003.
49. VASSILOPOULOS G, WANG PR, RUSSELL DW: Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 422:901-904, 2003.
50. CAMARGO FD, GREEN R, CAPETANAKI Y, et al: Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates. *Nat Med* 9:1520-1527, 2003.
51. WAGERS AJ, WEISSMAN IL: Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116:639-648, 2004.
52. EISENBERG LM, EISENBERG CA: Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation. *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:209-218, 2003.
53. HERZOG EL, CHAI L, KRAUSE DS: Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 102:3483-3493, 2003.

3

CONTRIBUIÇÃO DA ANÁLISE DO CÁLCULO NA INVESTIGAÇÃO DA LITÍASE RENAL

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Sônia Leite da Silva

Henry de Holanda Campos



INTRODUÇÃO

A litíase urinária é uma doença freqüente e em constante expansão em todo o mundo, sendo atualmente considerada um problema de saúde pública, devido ao elevado custo socioeconômico. Acomete principalmente os adultos entre a terceira e sexta décadas de vida, com incidência duas a três vezes mais elevada no sexo masculino¹. Estudos mostram que o risco de desenvolver nefrolitíase no adulto é menor na Ásia (1-5%), intermediário na Europa (5-9%) e América (12% no Canadá e 13% nos Estados Unidos da América) e maior na Arábia Saudita (20,1%)². No Brasil é estimado que existam em torno de 5 a 15% de pacientes litíasicos³. Além da sua alta prevalência, a litíase renal apresenta também elevada taxa de recorrência, em torno de 15% em um ano, 50% em 5 anos e 70% em 10 anos, após o primeiro episódio de cólica nefrética^{4,5}.

Em todo o mundo, vários fatores estão relacionados ao processo litogênico, como idade, gênero, raça, ocupação, sedentarismo, hábitos dietéticos, ingestão de líquidos, distúrbios metabólicos, hereditariedade e clima quente^{6,7}. Além disso, essa doença acomete principalmente os indivíduos que compõem as camadas mais altas da pirâmide social e é variável conforme a localização geográfica¹.

FATORES ENVOLVIDOS

Poucos estudos têm sido realizados para se determinar os fatores envolvidos na formação do cálculo nas diferentes regiões brasileiras. A grande extensão territorial do nosso país, com suas variações climáticas, raciais e hábitos alimentares distintos, pode influenciar significativamente na prevalência e nos fatores de riscos associados com a doença calculosa em nossa população. Um estudo realizado no Mato Grosso mostrou que o

somatório de dieta rica em proteína animal, especialmente carne vermelha, maior ingestão de oxalato, presente no chá de erva-mate em infusão, associados às características climáticas da região, que atinge 39°C durante o verão e apresenta baixa umidade relativa do ar no inverno, sejam os fatores de risco dessa população⁸. Em estudo realizado em Catanduva, interior de São Paulo, o principal distúrbio metabólico observado na população estudada foi a redução do volume urinário, com média de $1.097 \pm 62\text{mL}/24\text{h}$ ⁹. Sabe-se que o baixo volume urinário, que em regiões de clima quente pode ser acarretado pela perda extracorpórea de líquido associada a uma ingestão deficiente, favorece a formação de cálculos através do aumento da concentração das substâncias litogênicas na urina. Andrade et al, estudando a relação entre proteína dietética e calciúria em crianças e adolescentes com nefrolitíase no Rio Grande do Norte, mostraram que a ingestão elevada de proteína de origem animal está positivamente correlacionada com calciúria, enquanto a proteína vegetal preserva o cálcio ingerido¹⁰. Rosa et al, em estudo realizado em Brasília, que apresenta um clima tropical com alternância entre estações de seca e chuvas, mostraram que as mudanças climáticas influenciaram a excreção de sódio urinário (NaU) e a cristalúria observada no sedimento urinário dos pacientes litíasicos. O valor médio de NaU mostrou-se diminuído na seca, $126,7 \pm 40,8\text{mEq/L}$, em relação ao período de chuva, $179,4 \pm 56,7\text{mEq/L}$ ($p < 0,005$)¹¹.

Em decorrência destes fatos, é de fundamental importância o estudo da litíase urinária nas diferentes regiões do Brasil, para se conhecer os fatores de riscos inerentes a cada região e adotar medidas profiláticas e dietéticas que possam contribuir para minimizar a formação e a recorrência do cálculo, expressão da doença litíásica propriamente dita.

INVESTIGAÇÃO DO PACIENTE LITIÁSICO

A investigação do paciente litiásico compreende história clínica, pesquisa de distúrbios metabólicos na urina de 24 horas (cálcio, sódio, oxalato, ácido úrico, citrato, cistina, magnésio, fosfato) e no sangue (cálcio, ácido úrico, potássio, acidose metabólica, paratormônio), diagnóstico de infecção urinária e pesquisa de anormalidades da acidificação urinária e do trato urinário¹²⁻¹⁴. A tabela 3.1 mostra os distúrbios metabólicos avaliados em diferentes regiões do Brasil.

Embora hipercalcúria, hiperossalúria, hiperuricosúria sejam fatores de risco litogênicos importantes, sua presença não constitui prova definitiva da doença, uma vez que estas mesmas alterações podem ser observadas em indivíduos que nunca formarão cálculo renal. Nesse processo, a análise do cálculo que se desenvolveu ao longo de meses no sistema urinário é o melhor indicador da presença da litíase renal, pois o cálculo é a única testemunha ocular da doença. Dessa forma, a história clínica e a realização de dosagens bioquímicas do paciente nem sempre fornecem dados suficientes para se compreender o que acarretou o processo litogênico, sendo imperativa análise minuciosa do cálculo para se determinar com precisão sua composição e, se possível, estabelecer a ordem cronológica da associação de seus componentes. Esse fato é reforçado pela observação de que a maioria dos litiásicos recidivantes elimina cálculos com características morfoconstitucionais constantes.

Segundo Finlayson et al¹⁶, o cálculo urinário resultaria da passagem da fase líquida para a fase sólida de substâncias contidas na urina. Como essa definição engloba a formação de matriz e cristais, milhões de cálculos seriam formados; entretanto, a maioria seria eliminada sem dor e não causaria a doença calculosa. A dor ocorreria quando um cálculo urinário causasse obstáculo à passagem da urina ao seu redor. Assim, o tamanho mínimo do cálculo dependeria basicamente do sistema de detecção utilizado. Qualquer que seja o tamanho do cálculo, cada camada apresenta características próprias e fornece informações sobre o meio em que ele foi formado.

O cálculo é formado em consequência de um desequilíbrio biológico urinário transitório, intermitente ou permanente, expressão de uma supersaturação relativa

ou absoluta de substâncias promotoras de cristalização na urina (cálcio, ácido úrico, fosfato, oxalato etc.), independente da sua origem. A formação de um cálculo envolve o desenvolvimento de três processos associados: a cristalização inicial ou nucleação, a agregação e o crescimento dos cristais. A nucleação traduz-se pela retenção no rim de uma substância insolúvel, cristalina ou não, enquanto o termo agregação descreve o processo de ligação dos cristais em torno do suporte inicial que originou o núcleo do cálculo, com conseqüente crescimento dos cristais¹⁷. Os fatores envolvidos na nucleação e no crescimento cristalino podem ser idênticos ou, ao contrário, completamente diferentes. Por exemplo, a presença de litíase metabólica nas vias urinárias pode favorecer a instalação de infecção urinária. O cálculo infectado por bactérias produtoras de urease pode crescer formando camadas periféricas de estruvita. Cerca de 10 a 20% das litíases de infecção ocorrem em consequência de infecção de um cálculo de origem metabólica¹⁸. Daí a necessidade de análise cuidadosa do cálculo e das suas diferentes camadas, núcleo e camadas periféricas, para se determinar a natureza metabólica do núcleo e possibilitar, dessa forma, o diagnóstico de litíase metabólica secundariamente infectada. Esse diagnóstico é importante para o tratamento adequado da litíase, pois permite a investigação de um distúrbio metabólico após a obtenção do cálculo.

ANÁLISE DE CÁLCULOS URINÁRIOS

Diversos autores interessaram-se na análise de cálculos urinários. Nakano, em 1923, foi o primeiro a registrar o uso da microscopia com luz polarizada na identificação dos componentes cristalinos dos cálculos. Em 1931, Saupe publicou os resultados de análise de cálculo urinário usando a difração de raios X. O primeiro estudo crítico usando esse método foi realizado por Tovberg Jensen^{apud}¹⁹.

Diversas técnicas estão disponíveis para análise do cálculo urinário, a saber²⁰:

1. Técnica química
2. Técnicas físicas seletivas
 - a) Métodos espectrais: espectrometria ultravioleta, espectrometria de massa, espectrometria de absorção atômica, espectrometria de emissão

Tabela 3.1 – Distúrbios metabólicos em pacientes litiásicos pertencentes a diversas regiões do Brasil.

Autores et al ³	HCAU (%)	HOxU (%)	HAuU (%)	HipoCit (%)	HMgU (%)	Cistinúria (%)	ATR (%)	HPP (%)
Amaro et al ³	74	24,1	20,2	37,3	21	—	0,6	1,8
Peres et al ¹⁵	38,3	—	21,6	29,6	—	0,9	1,2	3,3
Ayuso e Schor ⁹	27	—	32	62	—	—	8	—
Almeida e Schor ⁸	14	14	76	43	—	2	3	—

HCAU = hipercalcúria idiopática; HOxU = hiperossalúria; HAuU = hiperuricosúria; HMgU = hipomagnesiúria; ATR = acidose tubular renal; HPP = hiperparatireoidismo primário.

b) Métodos cromatográficos: cromatografia sobre camada fina, cromatografia sobre coluna, sondas iônicas

3. Técnicas físicas globais

a) Métodos radiográficos

b) Métodos ópticos: microscopia óptica, microscopia eletrônica

c) Métodos cristalográficos: difração de raios X

d) Método térmico: análise termodiferencial e análise termogravimétrica

e) Métodos espectroscópicos; espectroscopia de Raman, espectrofotometria de raios infravermelho.

No entanto, qualquer que seja a técnica utilizada ela deverá responder a pelo menos três questões básicas: qual ou quais são os componentes que formam o cálculo, qual a proporção de cada componente e qual a ordem cronológica dos eventos que levaram à formação do cálculo.

Os estudos avaliando cálculos urinários em nossa população são escassos, mostrando que este recurso de investigação tem sido pouco utilizado, provavelmente por causa das dificuldades técnicas encontradas na maioria dos centros nefrourológicos. A maioria destes centros dispõe somente da análise química, que apresenta alguns inconvenientes que dificultam sua interpretação, o que será discutido posteriormente.

ANÁLISE MORFOCONSTITUCIONAL DE CÁLCULOS URINÁRIOS

Daudon et al estudaram a estrutura morfológica de 3.700 cálculos urinários e correlacionaram estes resultados com a análise química e espectrofotométrica dos cálculos, com a análise química da urina e com a história clínica do paciente. Com base nestes dados, estabeleceram uma classificação morfoconstitucional com 6 tipos e 20 subtipos de cálculos e associaram cada tipo com as etiologias mais frequentes²⁰⁻²²:

Tipo I: oxalato de cálcio monohidratado (COM)

Tipo II: oxalato de cálcio dihidratado (COD)

Tipo III: ácido úrico (AU)

Tipo IV: fosfatos (Phos)

Tipo V: cistina (Cis)

Tipo VI: proteínas e compostos metabólicos ou medicamentosos

O quadro 3.1 mostra as características morfológicas da camada superficial e das camadas internas, visualizadas na secção do cálculo, de cada subtipo de cálculo. O estudo morfológico permite classificar aproximadamente 90% dos cálculos e estabelecer seu constituinte principal em 97% dos casos²².

Etapas

As etapas necessárias para a realização da análise morfológica de cálculos são²⁰:

Preparação da amostra

O cálculo a ser analisado deverá estar limpo de eventual contaminação com sangue e seco. Os cálculos poderão

ser lavados com água, destilada se forem enviados para outro tipo de análise, e secados de preferência à temperatura ambiente.

Características gerais

Nesta etapa será avaliado o tamanho, o peso e se o cálculo está fragmentado ou inteiro.

Características da superfície e das camadas internas

Utilizando lupa de 10mm com capacidade de aumento de 10 vezes (Prolabo) ou microscópio binocular, uma análise cuidadosa das características morfológicas da face externa e das camadas internas do cálculo deverá ser realizada e visualizada após secção com lâmina de bisturi.

Os aspectos da superfície dos cálculos a serem avaliados são:

- Aspecto: homogêneo, heterogêneo, espiculado, rugoso, poroso, mamelonado, fissurado.
- Caracteres: cristalinos, microcristalino, poroso.
- Presença ou não de particularidades estruturais: corpos estranhos servindo de nucleação (fio de sutura), umbilicação mostrando a formação de origem papilar, faces lisas de contato indicando a presença de outros cálculos.
- Coloração das diversas zonas do cálculo.
- A tipagem morfológica superficial é realizada de acordo com as características descritas no quadro 3.1.

As características das camadas internas a serem analisadas são:

- Aspecto ao corte: dureza, friabilidade.
- Estrutura: compacta ou frouxa, concêntrica, radial, desorganizada, aspecto das camadas concêntricas.
- Caracteres: cristalino, microcristalino, amorfo, homogêneo, heterogêneo.
- Presença de depósitos ou de camadas localizadas ou esparsas.
- Presença de zona de nucleação difusa, núcleo individualizado ou de um ponto de convergência de cristalização no centro da estrutura, por exemplo, um corpo estranho.
- Coloração das diferentes estruturas individualizadas.
- A tipagem morfológica separada do núcleo e da secção é realizada com o auxílio do quadro 3.1.

Silva et al., após realizarem a análise morfológica, proposta por Daudon et al²⁰⁻²², de 310 cálculos urinários provenientes de 145 pacientes do Estado do Ceará, mostraram que em 81 (26%) cálculos havia mais de um componente. O COM (44,2%) e o fosfato (19,2%) foram os componentes majoritários e minoritários mais frequentes, respectivamente, enquanto o COD foi o segundo componente majoritário (20,8%) e minoritário (12,8%) mais frequente. Em 72 casos, o cálculo era puro: COM, 36,1%; COD, 20,8%; fosfato, 20,8%; ácido úrico, 19,5%; cistina, 2,8%. O COD e o fosfato foram mais frequentes nas mulheres, enquanto, o ácido úrico foi mais frequente nos homens. A prevalência de COM e

Quadro 3.1 – Classificação e descrição morfológica dos diversos subtipos de cálculos urinários, segundo Daudon et al²¹⁻²³.

Subtipos	Superfície	Secção
Ia	Aspecto muriforme ou de mamelão, liso Presença de umbilicação central (origem papilar) Cor: castanho-escuro	Compacta, concêntrica, cristalização radial Cor: castanho-escuro a quase preta
Ib	Aspecto rugoso e de mamelões fraturados Ausência de umbilicação central Cor: castanho-escuro a quase preta	Compacta cristalina, desorganizada, às vezes lacunar Cor: castanho-escuro
Id	Aspecto liso Cor: castanho-amarelado	Compacta, microcristalina, concêntrica, dispostas em camadas finas e cerradas, sem organização radial
IIa	Aspecto espiculado, com cristais bipiramidais achatados e entrelaçados, brilhantes, translúcidos, com ângulos e arestas salientes Cor: castanho-claro a creme	Cristalina, radial, ligeiramente frouxa Cor: castanho a amarelo-claro
IIb	Aspecto espiculado. Com cristais entrelaçados, suaves, espessos, opacos, com ângulos e arestas poucos salientes Cor: cinza-claro a creme	Cristalina, compacta, desorganizada Cor: cinza-claro a castanho-amarelado
IIc	Aspecto rugoso, microcristalino Cor: cinza-claro a castanho-amarelado	Microcristalina, camada periférica concêntrica difusa; centro desorganizado e ligeiramente frouxo Cor: cinza-claro a castanho-amarelado escuro
IIIa	Aspecto homogêneo, cristalino, liso ou com formação de pequenos brotos Cor: cinza-claro, amarelado, ocre ou laranja	Compacta, concêntrica, com cristalização radial Cor: ocre a vermelho-tijolo
IIIb	Aspecto heterogêneo cristalino e/ou microcristalino, rugoso, com áreas de porosidade Cor: heterogênea, creme a castanho-avermelhado	Ligeiramente compacta, cristalina, desorganizada Cor: laranja a vermelho-tijolo
IIIc	Aspecto homogêneo, rugoso, microcristalino e ligeiramente poroso Cor: creme a castanho-acinzentado	Compacta, microcristalina, geralmente desorganizada Cor: cinza a castanho-acinzentado
IIId	Aspecto heterogêneo, microcristalino, com porosidade acentuada Cor: cinza a castanho	Heterogênea, em camadas ligeiramente concêntricas, foruxas com porosidade localizada Cor: cinza-claro a castanho
IVa1	Aspecto homogêneo, microcristalino, rugoso ou com formação de finos brotos Cor: esbranquiçado a bege	Microcristalina, friável, com concentricidade mais ou menos nítida Cor: esbranquiçado a bege
IVa2	Aspecto homogêneo, cristalino, envernizado, ligeiramente liso, com aspereza semelhante à sílica Cor: castanho-amarelado	Concêntrica, mais ou menos folheada, em camadas cristalinas espessas castanho-amareladas e microcristalinas mais finas de cor bege
IVb	Aspecto heterogêneo, rugoso, poroso, com formação de brotos e depósitos cristalinos ou microcristalinos, difusos, ligeiramente confluentes Cor: esbranquiçado e castanho-amarelado a castanho-escuro	Heterogênea, concêntrica, com camadas microcristalinas, espessas e esbranquiçadas, alternadas com camadas cristalinas finas castanho-amareladas
IVc	Aspecto homogêneo, cristalino, composto de cristais de graus variáveis de fusão, ângulos e arestas poucos salientes Cor: esbranquiçado	Estrutura frouxa, cristalina, com organização radial grosseira e concentricidade mais ou menos nítida Presença quase constante de constituintes moldando a morfologia Cor: esbranquiçado
IVd	Aspecto homogêneo, cristalino, finamente rugoso ou em aspecto de couve-flor, freqüentemente translúcido Cor: creme a cinza-claro	Homogênea, com cristalização radial, grosseira e difusa Cor: amarelado a castanho-amarelado claro
Va	Aspecto homogêneo, cristalino, granuloso, com cristais pouco angulosos ou em forma de brotos, mais ou menos translúcidos e cerosos Cor: amarelado a castanho-amarelado	Homogênea com cristalização radial, grosseira e difusa Cor: amarelado a castanho-amarelado claro
Vb	Aspecto homogêneo, microcristalino, ligeiramente liso Cor: creme a amarelado	Periferia: heterogênea, compacta, microcristalina, finamente concêntrica, de cor creme Centro: cristalina e desorganizada, de cor amarelado a castanho-amarelado claro
VIa	Cálculo mole, não-estruturado, liso homogêneo Cor: esbranquiçado a castanho-claro	Homogêneo, desorganizada, idêntica à superfície Presença de focos de mineralização secundária Cor: esbranquiçado a castanho-claro
VIb	Aspecto heterogêneo, irregular, rugoso e em escamas Cor: castanha quase preta, com áreas de cor variável, conforme os constituintes associados	Heterogênea, mais ou menos estruturada, friável, com concentricidade grosseira e folheada Cor: castanho-escuro, com áreas de cor variável, conforme os constituintes associados (amarelo-esverdeado para o triantereno, castanho-chocolate para COM)

ácido úrico foram mais freqüentes nesta população de pacientes da Região Nordeste do Brasil do que aquela observada em outros países. Estes dados mostram que o oxalato e o ácido úrico têm um papel importante na litogênese nesta área do Nordeste, onde o estudo dos hábitos nutricionais e a análise dos aspectos climáticos podem contribuir para explicar estes achados²⁴.

Em um outro estudo ainda não publicado, realizado no período de setembro de 1993 a dezembro de 2005, Silva et al, após a análise morfológica de 353 cálculos urinários, relatam a freqüência observada dos componentes puros e majoritários presentes nos cálculos, bem como as possíveis etiologias sugeridas por Daudon et al^{21,22}. Vale ressaltar que um mesmo cálculo pode ter mais de um componente majoritário se as proporções forem semelhantes. Figuras de cálculos exemplificando a classificação de Daudon et al²¹ são mostradas no final deste capítulo.

Tipos

Tipo I: Oxalato de cálcio monoidratado (COM)

- Ia (33,4%): hiperossalúria intermitente, rim esponjoso medular. Este cálculo, pela sua formação compacta radial, é o mais resistente dos cálculos cálcicos à fragmentação pela litotripsia extracorpórea.
- Ib (7,1%): hiperossalúria, estase com conversão de COD em COM.
- Ic (0%): hiperossalúria primária, oxalose.
- Id (1,1%): hiperossalúria.

Tipo II: Oxalato de cálcio diidratado (COD)

- IIa (26,3%): hipercaleiúria de qualquer etiologia.
- IIb (10,5%): hipercaleiúria + hiperossalúria intermitente.
- IIc (0%): hipercaleiúria de qualquer etiologia.

Tipo III: Ácido úrico (AU)

- IIIa: AU anidro (10,2%) – estase urinária, pH urinário ácido.
- IIIb: AU diidratado ± AU anidro (6,5%) – gota, hiperuricosúria, pH urinário ácido.

- IIIc: uratos livres (0,8%) – hiperuricosúria + urina alcalina (infecção ou alcalinização terapêutica).
- IIId: urato ácido de amônio (1,1%) – infecção urinária causada por bactéria produtora de urease, desnutrição, abuso de laxativo.

Tipo IV: Fosfatos

- IVa1: Carbapatita ± oxalato – infecção urinária, hipercaleiúria, defeito de acidificação renal.
IVa1: Carbapatita ± estruvita (0,8%) – infecção por bactéria produtora de urease.
- IVa2: Carbapatita (1,4%) – acidose tubular renal primária ou secundária, completa ou incompleta.
- IVa: Carbapatita (7,1%).
- IVb: Carbapatita ± estruvita (4,8%) – infecção por bactéria produtora de urease.
IVb: Carbapatita + oxalato – hiperparatireoidismo primário.
- IVc: Estruvita (5,1%) – infecção por bactéria produtora de urease.
- IVd: Bruxita (0%) – hiperparatireoidismo primário, hipercaleiúria, leak de fosfato renal.

Tipo V: Cistina

- Va: Cistina (2,2%) – cistinúria.
- Vb: Cistina + pequena quantidade de carbapatita (0%) – cistinúria + terapia com álcali.

Tipo VI: Proteínas e compostos metabólicos ou medicamentosos

- Via: Proteína (0%) – infecção urinária.
- VIb: Proteínas + compostos metabólicos ou iatrogênicos (0,6%) – fator protéico (coágulo, proteinúria primitiva ou reacional) + distúrbio metabólico ou medicamentoso (triantereno, sulfadiazina)
- VIc: Proteínas + COM (0%) – insuficiência renal crônica terminal, tratamento dialítico crônico.

Daudon et al²¹ também analisaram as etiologias mais freqüentes nos cálculos mistos, de acordo com os componentes associados, conforme mostrado no quadro 3.2.

Quadro 3.2 – Principais causas etiológicas relacionadas com as mais freqüentes associações observadas entre os tipos morfológicos de cálculos urinários²¹.

Associações	Componentes	Etiologias
Ia + IIa	COM + COD	– Hiperossalúria intermitente + hipercaleiúria intermitente
Ia + IIa + IVa	COM + COD + carbapatita	– Hiperossalúria intermitente + hipercaleiúria – Rim esponjoso medular + hipercaleiúria – Hiperparatireoidismo
IIa + IVa	COD + carbapatita	– Hipercaleiúria – Hiperparatireoidismo
Ia + IIIb	COM + ácido úrico	– Hiperuricemia – Hiperuricosúria + hiperossalúria intermitente
Ia + IVa	COM + carbapatita	– Rim esponjoso medular – Hiperossalúria intermitente + infecção urinária por bactérias produtoras de urease
IVa + IVc	Carbapatita + estruvita	– Infecção urinária por bactérias produtoras de urease

ANÁLISE QUÍMICA DE CÁLCULO URINÁRIO

A análise química é a técnica mais utilizada na maioria dos laboratórios brasileiros. Ela se fundamenta na propriedade mais ou menos específica de certos íons, radicais e elementos moleculares, de reagir com um ou mais compostos químicos e desenvolver uma coloração ou uma fase cristalina característica²⁰.

Para a realização da análise química, os cálculos são inicialmente fragmentados e pulverizados com o auxílio de um cadinho de porcelana. O pó obtido é homogeneizado e transferido para um tubo de ensaio, onde será processado com adição de reagentes fornecidos pelo *kit*. Em seguida, a amostra é aquecida em banho-maria a 56°C por 5 minutos e o tubo de ensaio é centrifugado a 3.000rpm durante 3 minutos. O precipitado é conservado no tubo inicial e o sobrenadante transferido para um outro tubo. A presença de carbonato, de oxalato, de cálcio e de magnésio é determinada após a análise do precipitado, enquanto a presença de urato, de cistina, de amônio e de fosfatos é determinada após a análise do sobrenadante.

Após a análise do precipitado e do sobrenadante, os resultados são fornecidos como presença (positivo) ou ausência (negativo) de cada elemento pesquisado, conforme mostrado no exemplo a seguir:

Resultado da análise química de um cálculo renal:

- a) carbonato: **negativo**
- b) oxalato: **positivo**
- c) fosfato: **positivo**
- d) cálcio: **positivo**
- e) magnésio: **negativo**
- f) amônio: **negativo**
- g) urato: **negativo**
- h) cistina: **negativo**

Conforme demonstrado no exemplo acima, os resultados são qualitativos e não fornecem informações sobre as diferentes camadas do cálculo, dificultando o diagnóstico preciso do componente responsável pela nucleação do cálculo e dos constituintes das camadas periféricas.

Matos et al, realizaram um estudo duplo cego comparando a análise química e morfológica de 50 cálculos. As reações obtidas na análise química foram quantificadas em escores que variaram de 1+ a 4+, sendo considerado componente minoritário os elementos com reação de 1+ a 2+ e como componente majoritário os elementos com reações de 3+ a 4+. Os resultados obtidos das duas análises foram comparados e classificados como concordantes (concordância nos componentes majoritários e minoritários), parcialmente concordantes (componentes majoritários concordantes e minoritários discordantes) ou discordantes (discordância nos componentes majoritários). As análises foram concordantes em 34% dos casos, parcialmente concordantes em 48% e discordantes em 18%²⁵.

O quadro 3-3 lista as principais vantagens e desvantagens observadas após a comparação das duas técnicas^{25,26}.

Quadro 3.3 – Comparação das vantagens e desvantagens entre o método analítico-químico e a análise morfológica de cálculos urinários²⁵.

Métodos	Vantagens	Desvantagens
Morfológica	Diferencia as formas cristalinas	Requer treinamento técnico
	Diagnostica cálculos medicamentosos	Não detecta componentes minoritários dispersos em cálculos de infecção
	Permite a análise separada do núcleo da camada média	
	Permite a análise de fragmentos de litotripsia	
	Diagnostica cálculo de infecção	
	Baixo custo – lupa ou microscópio	
Química	Não requer treinamento	Não diferencia as fases cristalinas
	Baixo custo – reativos	Não diagnostica cálculos medicamentosos
	Detecta componentes minoritários dispersos em cálculos de infecção	Dificuldade na interpretação de cálculos de infecção
		Pode confundir cálculos de ácido úrico com urato de amônio, devido à elevada reatividade do amônio
		Pode confundir cistina com urato

A importância da diferenciação das fases cristalinas pode ser demonstrada analisando os cálculos de O x Ca, pois as formas monoidratadas (Figura 3.1) estão mais relacionadas à hiperossalúria e são mais difíceis de fragmentar pelas ondas de choque da litotripsia extracorpórea, enquanto as formas diidratadas (Figura 3.2) são mais relacionadas à hipercalcúria, fragmentam com mais facilidade pela litotripsia²⁷, porém apresentam taxa de recidiva mais elevada do que as formas monoidratadas²⁸.

A análise do cálculo urinário deveria ser realizada com maior frequência, pois pode fornecer informações úteis que auxiliam na compreensão do processo litogênico. A realização das técnicas química e morfológica em paralelo minimiza as dificuldades de interpretação dos resultados. Ambas têm condições de ser realizadas em qualquer centro nefrológico do Brasil, mas para tanto seria necessário promover cursos de treinamento organizados pelas Sociedades Regionais de Nefrologia ou pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Exemplos de tipos de cálculo, figuras 3.1 a 3.14.



Figura 3.1 – Cálculo do tipo Ia (COM).



Figura 3.5 – Cálculo tipo Ia + Id. Seta mostra superfície de contato.



Figura 3.2 – Cálculo do tipo IIa (COD).



Figura 3.6 – Cálculo do tipo IIIb (ácido úrico).



Figura 3.3 – Cálculo do tipo IIa majoritário com conversão para Ia.



Figura 3.4 – Cálculo do tipo IIa majoritário + IVa (carbapatita).



Figura 3.7 – Cálculo do tipo IIIa majoritário + IIIb+ área de IIIId.



Figura 3.8 – Camada superficial Ia + IVb, camada média IVb, núcleo IVa + IVc.



Figura 3.11 – Cálculo tipo Va (cistina).



Figura 3.9 – Camada periférica Ia + VIc.



Figura 3.12 – Cálculo tipo Vb (cistina + carbapatita).



Figura 3.10 – Camada média Ib e núcleo Ia + Id + IIa.

Agradecimentos

Agradecemos a Djamil Cordeiro de Matos, Farmacêutica-bioquímica industrial formada pela Universidade de Fortaleza-Ce, pelos resultados cedidos do estudo comparativo entre os métodos físico-químico e morfológico de cálculos urinários, que ainda não estão publicados e ao Prof. Carlos Antonio Bruno da Silva, Professor Titular e Coordenador do Núcleo de Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UNIFOR, pela inestimável colaboração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAUDON M: Épidemiologie actuelle de la lithiase renale em France. *Ann Urol* (Paris) 39:209-231, 2005.
2. RAMELLO A, VITALE C, MARANGELLA M: Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 13 (Suppl. 3):S65-S70, 1-8, 2000.

3. AMARO CR, GOLDBERG J, AMARO JL, PADOVANI CR: Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 31:29-33, 2005.
4. JOUAL A, RAIS H, RABII R, et al: Epidemiology of urinary lithiasis. *Ann Urol (Paris)* 31:80-83, 1997.
5. TISELIUS HG: Stone incidence and prevention. *Clin Urol* 26:452-462, 2000.
6. PAK CY, RESNICK MI, PREMINGER GM: Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology* 50:504-507, 1997.
7. EKANE S, WILDSCHUTZ T, SIMON J, SCHULMAN CC: Urinary lithiasis: epidemiology and physiopathology. *Acta Urol Belg* 65:1-8, 1997.
8. ALMEIDA WS, SCHOR N: Epidemiological and metabolic evaluation in renal stone patients living in a specific region of Brazil. *Clin Urol* 27:432-439, 2001.
9. AYUSSO LL, SCHOR N: Avaliação de pacientes com litíase renal em região de clima quente. *J Bras Nefrol* 23:205-212, 2001.
10. ANDRADE AS, JALLES LMC, LOPES MF, et al: Proteína, cálcio e sódio na dieta habitual de crianças e adolescentes do Rio Grande do Norte com nefrolitíase. *J Bras Nefrol* 26:76-83, 2004.
11. ROSA TT, PARRY DC, VEIGA JPR: Alterações laboratoriais em pacientes portadores de urolitíase, segundo variações sazonais do Distrito Federal. *J Bras Nefrol* 18:28-32, 1996.
12. LANCINA J, NOVAS S, RIVERA JR, et al: Metabolic alterations and clinical evolution in urinary calcium stone formers. *Braz J Urol* 26:479-487, 2000.
13. SERRA A, DOMINGOS F, SALGUEIRO C, PRATA MM: Avaliação metabólica da litíase cálcica idiopática recorrente em Portugal. *Acta Med Port* 17:27-34, 2004.
14. SHEKARRIZ B, STOLLER M: Metabolic Evaluation of stone disease. *Clin Urol* 27:10-18, 2001.
15. PERES LAB, MOLINA AS, GALLES MHL: Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region. *Clin Urol* 29:217-220, 2003.
16. FINLAYSON B, KHAN SR, HACKETT RL: Mechanisms of stone formation – an overview. *Scan Electron Microsc Pt 3*:1419-1425, 1984.
17. DAUDON M: Mécanismes de la lithogénèse, in *Lithiase Urinaire*, edited by Jungers P, Daudon M, Le Duc A, Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 1989, pp 114-157.
18. RIEU P: Lithiases d'infection. *Ann Urol (Paris)* 39:16-29, 2005.
19. PRIEN EL: Crystallographic analysis of urinary calculi: a 23-year survey study. *J Urol* 80:917-924, 1963.
20. DAUDON M, REVEILLAUD RJ: Revue critique des méthodes d'analyse des calculs urinaires, in *Actualités Néphrologiques*, edited by Crosnier J, Funck-Bretano JL, Bach JF, Grünfeld JP, Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 1985, pp 203-224.
21. DAUDON M, BADER CA, JUNGERS P: Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 7:1081-1106, 1993.
22. DAUDON M, REVEILLAUD RJ: Typage morphologique des calculs oxalocalciques et données étiopatogéniques. *Sem Hôp. Paris* 62:3159-3168, 1986.
23. DAUDON M: Méthodes d'analyses des calculs et des cristaux urinaires. Classification morpho-constitutionnelle des calculs, in *Lithiase Urinaire*, edited by Jungers P, Daudon M, Le Duc A, Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 1989, pp 35-115.
24. SILVA SL, SILVA SFR, CAMPOS WMAD, et al: Morphological analysis of urinary stones and crystals in the assessment of risk factors for urolithiasis in the northeast of Brazil. In *Renal Stone Disease*, edited by Jungers P, Daudon M, Paris, Elsevier, 1997, pp 22.
25. MATOS DC: Estudo comparativo entre os métodos físico-químico e morfológico de cálculos urinários. Monografia do Curso de Farmácia da Universidade de Fortaleza, Fortaleza, 2005.
26. SILVA LS, SILVA SFR, NOGUEIRA RB, et al: Importância da análise morfológica dos cálculos urinários na avaliação do paciente litíásico (abstract). *J Bras Nefrol* 22(Supl 3):S65, 2000.
27. COMITÉ DE LA LITHIASE DE L'AFU: Bilan métabolique d'une lithiase urinaire an pratique courante. *Prog Urol* 6:955-962, 1996.
28. PARENT X, BOESS G, BRIGNON P: Lithiase oxalocalcique. Relation entre facteurs de risqué biochimiques et phase cristalline du calcul. *Prog Urol* 9:1051-1056, 1999.

4

PROBIÓTICOS E RIM

Natália Cristina Marques
Alessandra Calábria Baxmann
Renato Ribeiro Nogueira Ferraz



INTRODUÇÃO

Probióticos são definidos como microrganismos viáveis que, quando administrados em dosagem adequada, conferem efeitos benéficos contra agressores, através da promoção de um balanço positivo com a população microbiana autócrina do trato gastrointestinal (TGI). Os organismos probióticos não precisam habitar constantemente o TGI, mas sim promover um estado de saúde ao homem, conferindo-lhe efeitos benéficos pela alteração da microflora intestinal como diminuição da absorção do colesterol, imunomodulação, entre outros, tendo como objetivo final a melhora da qualidade de vida^{1,2}.

Entre os microrganismos que atualmente são utilizados como probióticos se destacam alguns como os *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e os *Bifidobacterium spp.*, os quais podem ser administrados incorporados a inúmeros tipos de alimentos ou em preparações farmacêuticas liofilizadas, cápsulas ou sachês^{1,2}.

Avanços na biotecnologia vêm revelando novos probióticos desenhados para uma função específica. Eles não estão apenas aliviando morbimortalidades causadas por disfunções intestinais, mas também atuando em infecções e outras doenças localizadas em regiões extra-intestinais como alívio de sintomas alérgicos, modulação da função imunológica, redução do risco de formação de cálculos renais e diminuição de recorrência de infecções do trato urinário e vaginal^{1,2}.

PROBIÓTICOS NA NEFROLITÍASE

A formação de cálculos no trato urinário é um fenômeno de origem multifatorial que resulta da supersaturação urinária, nucleação de cristais, agregação, retenção e crescimentos dos cristais³. A dieta exerce papel rele-

vante sobre a excreção urinária de vários componentes litogênicos^{4,5}.

O oxalato é um ácido orgânico presente em maior quantidade em alimentos de origem vegetal, como o espinafre e o ruibarbo (alto teor), mas também presente em menores quantidades no cacau (ou chocolate), chá, beterraba, farelo de trigo, plantas oleaginosas e amendoim⁶. A ingestão de oxalato pode variar de 44 a 930mg/dia, mas a ingestão média é em torno de 100 a 200mg/dia, sendo que 5 a 10% é excretado na urina.

A excreção diária de oxalato não ultrapassa 40mg em indivíduos saudáveis e hiperossalúria secundária derivada da ingestão de oxalato é rara, se é que existe. De qualquer forma, é recomendado a indivíduos litíásicos que reduzam a ingestão de oxalato para prevenir a formação de cálculos de oxalato de cálcio.

Além de apenas uma parte do oxalato dietético ser absorvido, o oxalato é quelato na luz intestinal pelo cálcio, formando complexos não absorvíveis que são excretados nas fezes.

Tem sido observado que o oxalato pode ser catabolizado por reações de oxidação e descarboxilação, catalisadas por diversas espécies de bactérias, especialmente anaeróbias, encontradas no lúmen intestinal⁷⁻⁹. Foi demonstrado que *Oxalobacter formigenes* (*O. formigenes*), uma bactéria anaeróbia encontrada no intestino de humanos e animais que obtém energia para seu metabolismo por meio da descarboxilação do oxalato, é capaz de reduzir a absorção intestinal de oxalato e conseqüentemente sua excreção urinária, independentemente da dieta^{10,11}. Sidhu et al encontraram *O. formigenes* em 75% de humanos saudáveis e 80% de pacientes que apresentaram um episódio de cálculo, contrastando com a presença em apenas 38% dos pacientes com dois a cinco episódios de cálculos¹⁰.

Em pesquisas visando verificar a capacidade de re-colonização em humanos, a ingestão de 500mg de *O. formigenes* por 90 dias foi capaz de colonizar o intestino e a capacidade de degradação de oxalato manteve-se elevada por até 120 dias após o tratamento⁹, indicando a possibilidade de se administrar preparados contendo *O. formigenes* como forma terapêutica de redução do oxalato urinário. Entretanto, mais estudos são necessários para afirmar e protocolar uma dose terapêutica, uma vez que essa bactéria pode apresentar fatores de virulência desconhecidos, apesar do efeito benéfico¹².

Campieri et al observaram que altas concentrações de uma associação de bactérias produtoras de ácido láctico (LAB) também foram eficazes em colonizar o intestino e reduzir significativamente a excreção urinária de oxalato em um pequeno grupo de pacientes litíasicos, de $55,5 \pm 19,6$ mg/dia para $33,4 \pm 15,9$ mg/dia após 30 dias de uso do probiótico. Esse achado indica que uma mudança na microflora intestinal tem um impacto significativo na absorção e excreção do oxalato dietético, mas que a colonização não é definitiva.

Lieske et al¹⁴ testaram em humanos uma associação de quatro gêneros de bactérias produtoras de ácido láctico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*), tendo obtido uma redução na excreção urinária de oxalato em 70% dos pacientes após um mês de tratamento com essa associação probiótica.

Esse efeito dos probióticos parece depender da dose e tempo de utilização e do tipo de bactéria utilizado. Apesar do potencial benéfico, mais estudos são necessários para confirmar a recomendação do seu uso em pacientes litíasicos.

INFECÇÃO URINÁRIA

A infecção do trato urogenital (ITU) é a doença bacteriana mais comum em mulheres em todas as fases da vida. Na pós-menopausa, a incidência é de 10 a 20% e ocorre principalmente pela redução das bactérias (bacilos de Döderlein) da flora normal da vagina em função do hipoestrogenismo¹⁵.

A presença desses bacilos reduz o pH vaginal, tornando o ambiente hostil ao crescimento de enterobactérias. Na ausência dessa flora, há aumento no risco de ITU por ascensão de bactérias patogênicas do intestino, reto e ânus em direção à vagina e à uretra^{16,17}.

O uso racional dos probióticos seria reequilibrar a flora intestinal da região anal e, dessa forma, interferir na ascensão das enterobactérias. Além desse mecanismo, sugere-se que a presença do ácido láctico, peróxido de hidrogênio e outras substâncias denominadas bactericinas, produzidas pela maioria dos probióticos, iniba a proliferação de bactérias patogênicas por mecanismos ainda pouco esclarecidos.

O primeiro relato do uso de probióticos na redução do risco de infecções do trato urinário (ITU) foi realizado em 1915 por Newman¹⁸. Estudos mais recentes têm mostrado que não só na menopausa mas tam-

bém em ITU em crianças pode haver efeito benéfico dos lactobacilos.

Gerasimov et al em 2004¹⁹ demonstraram que o consumo de *Lactobacillus acidophilus* (4 bilhões por dia) previne infecções urinárias por *Escherichia coli*, e após um mês de utilização os *L. acidophilus* passam a ser predominantes na flora urogenital.

Em outro estudo²⁰, observou-se redução de 47% para 21% na frequência de ITU em crianças que usavam probióticos, mostrando que o uso prolongado de probióticos pode representar uma alternativa à profilaxia de antibióticos para ITU recorrente em crianças.

Em resumo, atualmente se mostra claro que a microbiota autócrina exerce efeito benéfico na resistência às doenças e em diversas outras funções fisiológicas. Todavia, o uso prolongado de antibioticoterapia pode gerar redução da colonização individual e conseqüentemente acarretar diminuição na contabilização de indivíduos colonizados na vida adulta. Sendo assim, nessa era de aumento da resistência aos agentes antimicrobianos pelo uso indiscriminado de antibióticos, o surgimento de medidas profiláticas, como o uso de probióticos, mostra-se uma alternativa bastante promissora.

Os dados expostos permitem especular que as LAB são uma opção de prevenção e tratamento de diversas condições patológicas, uma vez que são bactérias não-patogênicas ao ser humano, fáceis de serem obtidas em concentrações suficientes para ser consideradas alimentos probióticos, viáveis no que tange à colonização intestinal. Sua eficácia na redução do oxalato urinário (e na conseqüente formação de cálculos do trato urinário) e também na prevenção de ITU tem sido demonstrada em diversos estudos. Todavia, a elucidação dos mecanismos pelos quais essas bactérias exercem tais efeitos benéficos ainda se faz necessária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REID G, SANDERS ME, GASKINS HR, et al: New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 37:105-118, 2003.
2. HOLZAPFEL WH, HABERER P, GEISEN R, et al: Taxonomy and important features of probiotics microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 73(2Suppl):365S-373S, 2001.
3. MANDEL N: Mechanism of stone formation. *Semin Nephrol* 16:364-374, 1996.
4. HEILBERG IP: Update on dietary recommendation and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:117-123, 2000.
5. MARTINI LA, HEILBERG IP, CUPPARI L, et al: Dietary habits of calcium stone formers. *Braz J Med Biol Res* 26:805-812, 1993.
6. KASIDAS GP, ROSE GA: Oxalate content of some common foods: determination by an enzymatic method. *J Hum Nutr* 34:255-66, 1980.
7. BARBER HM, GALLIMORE EJ: The metabolism of oxalic acid in the animal body. *Biochem J* 34:144-148, 1940.
8. HOKAMA S, HONMA Y, TOMA C, et al: Oxalate-degrading *Enterococcus faecalis*. *Microbiol Immunol* 44:235-240, 2000.
9. DUNCAN SH, RICHARDSON AJ, KAUL P, et al: *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol* 68:3841-3844, 2002.
10. SIDHU H, SCHMIDT ME, CORNELIUS JG, et al: Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence

- of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium oxalobacter formigenes: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 10:(Suppl 14):S334-S340, 1999.
11. KWAK C, JEONG BC, KIM HK, et al: Molecular epidemiology of fecal *Oxalobacter formigenes* in healthy adults living in Seoul, Korea. *J Endourol* 17:239-243, 2003.
 12. GOLDFARB DS: Microorganisms and calcium oxalate stone disease. *Nephron Physiol* 8:48-54, 2004.
 13. CAMPIERI C, CAMPIERI M, BERTUZZI V, et al: Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int* 60:1097-1105, 2001.
 14. LIESKE JC, GOLDFARB DS, de SIMONE C, et al: Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 68:1244-124, 2005.
 15. COLODNER R, EDELSTEIN H, CHAZAN B, RAZ R: Vaginal colonization by orally administered lactobacillus rhamnosus GG. *Isr Med Assoc J* 5:767-769, 2003.
 16. REID G, BRUCE AW, MCGROARTY JA, et al: Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? *Clin Microbiology Rev* 3:335-344, 1990.
 17. REID G, DEVILLARD E: Probiotics for mother and child. *J Clin Gastroenterol* 38: (6 Suppl):S94-S101, 2004.
 18. NEWMAN D: The treatment of cystitis by intravesical infections of Lactic Bacillus cultures. *Lancet* 14:330-332, 1915.
 19. GERASIMOV SV: Probiotic prophylaxis in pediatric recurrent urinary tract infections. *Clin Pediatr* 43:95-98, 2004.
 20. REID G: The potential role of probiotics in pediatric urology. *J Urol* 168(4 Pt 1):1512-1517, 2002.

5

REGISTROS DOENÇAS RENAIIS NO MUNDO

Flávia Roberta Carneiro Roza
Gianna Mastroianni Kirsztajn



EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS RENAIIS

A epidemiologia consiste no estudo da distribuição, dos fatores determinantes e da ocorrência das doenças e condições relacionadas à saúde das populações¹. Tratando-se das doenças renais, a enorme diversidade de doenças, bem como os fatores etiológicos, predisponentes e prognósticos por demais variáveis a elas relacionados, dificultam sobremaneira a realização de análises epidemiológicas simplificadas e homogêneas. Além do mais, são poucas as populações que possuem dados fidedignos em relação às doenças renais, e a diversidade das características (raciais, socioeconômicas, entre outras) dessas populações dificulta avaliações conjuntas ou mesmo comparativas.

Em face da extensão do tema, apresentaremos os dados epidemiológicos de doenças renais particularmente relevantes, em diferentes regiões do mundo, subdivididas em grandes grupos, quais sejam: insuficiência renal crônica (IRC), incluindo-se os dados referentes às terapias de substituição renal (TSR), insuficiência renal aguda (IRA) e glomerulonefrites (GN).

EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC) E TERAPIA RENAL DE SUBSTITUIÇÃO (TSR)

Nos Estados Unidos da América (EUA) – Dados do USRDS (*United States Renal Data System*, 2005)

Os dados sobre IRC nos EUA são obtidos por meio da contabilização do total dos pacientes em determinado ponto no tempo (prevalência pontual) dos novos casos aceitos para tratamento dialítico (incidência) e dos pacientes que estão recebendo transplante renal. Os índi-

ces das doenças são computados com base no número de pacientes por milhão de habitantes (pmh) da população geral, e são ajustados para idade, sexo e raça.

Nos últimos quatro anos, o USRDS tem notado um crescimento contínuo no número de pacientes em tratamento, mas uma lentificação no crescimento das taxas de incidência. Mais de 100.000 novos pacientes iniciaram terapia para IRC em 2003 (2% maior que em 2002), enquanto a prevalência da população em diálise chegou a aproximadamente 325.000 (3,8% maior), e a prevalência da população transplantada cresceu para aproximadamente 130.000 (5,6% maior) (Fig. 5.1). A prevalência de ambas as populações duplicou desde 1988, enquanto o número de pacientes incidentes cresceu 150%. Desde 1999, entretanto, as taxas de incidência estão relativamente estáveis, variando de 328 a 338pmh.

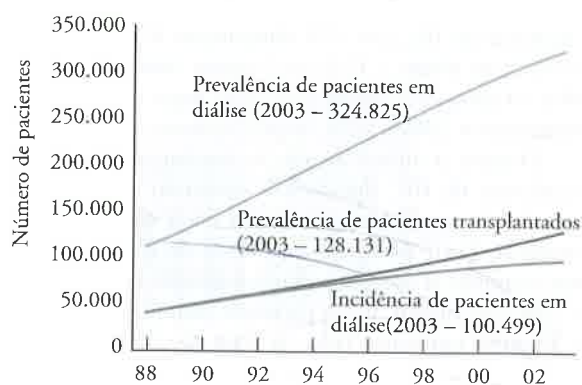


Figura 5.1 – Incidência e prevalência de pacientes em diálise e prevalência de pacientes transplantados renais, nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

As taxas de incidência e prevalência de IRC estão aumentando mais lentamente nos últimos anos e até mesmo diminuindo em certos grupos de pacientes. Esse comportamento tem sido atribuído a mudanças na prática médica, mais notavelmente ao aumento do uso de medicações protetoras renais, como os bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores da enzima conversora da angiotensina; melhora no controle da pressão arterial e uso mais freqüente de medicações para tratamento das alterações lipídicas.

A média de idade da população prevalente com IRC é de 58,2 anos, enquanto a da população incidente tem alcançado 64,8 anos. Com o continuado crescimento da população entre 45 e 64 anos, a taxa da doença nesse grupo tem-se tornado mais evidente. Os índices de casos novos de IRC devidos a *diabetes mellitus* (DM) têm aparecido no topo da lista, enquanto aqueles de IRC secundária a glomerulonefrites (GN) têm diminuído nos últimos anos.

Em 2003, a taxa de incidência era 47% maior para os homens, atingindo 413pmh *versus* 280pmh para as mulheres. No mesmo ano, o número de homens na população prevalente era 1,2 vez o número de mulheres.

Na última avaliação, os brancos correspondiam a 66% dos pacientes; os negros, a 30%; os nativos americanos, a pouco mais que 1%; e os asiáticos, 3 a 5% (correspondiam a 0,6% em 1980). Mas as taxas de incidência mostram um quadro diferente. Comparadas à taxa de 259pmh em brancos, essas taxas são aproximadamente quatro vezes maiores – quase 1.000pmh – para os negros, e aproximadamente duas vezes maiores para os nativos americanos. Desde 1998, no entanto, as taxas têm diminuído nos nativos americanos e asiáticos. O número de novos pacientes hispânicos cresceu 49% entre 1996 e 2003; a taxa de incidência aumentou, entretanto, apenas 6,7%, para 496pmh.

Os pacientes com DM como causa primária da IRC eram cerca de 150.000 em 2000 (Fig. 5.2) e correspondem, atualmente, a 44,8% da população incidente com IRC; no entanto, a taxa de DM diminuiu discretamente entre 2002 e 2003.

As taxas de incidência de acordo com a causa primária da IRC escondem diferenças significativas por idade e raça. Entre 1993 e 2003, por exemplo, as taxas de incidência de IRC por DM diminuíram 47% em adultos brancos jovens e 11% em brancos com idade entre 30 e 39 anos. As taxas na população negra, por sua vez, aumentaram 29% e 44%, respectivamente (Fig. 5.3).

Durante a última década, as mudanças na taxa de incidência de IRC devido à hipertensão arterial têm variado de acordo com a raça e a idade da população estudada. Entre pacientes com idade de 20 a 29 anos, por exemplo, as taxas têm diminuído 14% para brancos e 25% para negros. Entre pacientes com idade entre 30 e 39 anos, por outro lado, as taxas são 3,2% maiores para negros que em 1993 e 35% maiores para brancos. Na população mais idosa, as taxas têm-se mantido relativamente estáveis para brancos com idade entre 50 e 59 anos, mas aumentaram 11% para aqueles entre 40 e

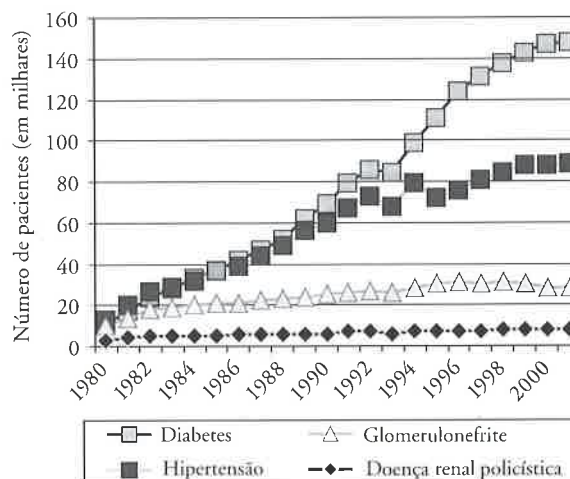


Figura 5.2 – Incidência de pacientes com IRC terminal ajustada pela causa primária nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

49 anos. Para os negros, as taxas permaneceram estáveis em ambos os grupos etários.

As taxas de novos casos de IRC secundárias a glomerulosclerose focal também são consideravelmente maiores em negros – de todos os grupos etários – do que em brancos. Em 2003, por exemplo, as taxas foram 38,5pmh e 40pmh em pacientes negros com idades entre 40-49 anos e 50-59 anos, respectivamente, comparadas com 5pmh e 8,5pmh em brancos com as mesmas idades.

As taxas de incidência de IRC devido a algumas GN mostram-se dramaticamente diferentes entre negros e brancos. Entre brancos com idade menor que 40 anos, as taxas estabilizaram-se nas últimas duas décadas em 10 a 17pmh; naqueles com idade entre 40 e 49 anos, as taxas estabilizaram-se em menos que 25pmh. As taxas para brancos com mais idade aumentaram discretamente em meados de 1990, mas desde então têm diminuído para níveis entre 32 e 34pmh. Para negros, as taxas de IRC devido a GN são significativamente maiores; em 2003, por exemplo, chegaram a 104pmh na faixa etária de 50 a 59 anos, em comparação com apenas 32pmh em brancos na mesma faixa etária.

A taxa de prevalência de IRC em 2003 foi maior que cinco vezes àquela em 1980, atingindo, aproximadamente, 1.500pmh. Apesar do crescimento contínuo, seu ritmo vem diminuindo, sendo menor que 5% ao ano, desde 1997 (Fig. 5.4).

As duas principais modalidades de tratamento da insuficiência renal crônica terminal são diálise (hemodiálise e diálise peritoneal) e transplante renal. A incidência da população em hemodiálise tem aumentado desde 1978, chegando a 93.276 em 2003, enquanto o número de novos pacientes em diálise peritoneal atingiu o pico de 8.530 em 1995 e, no momento, está em 6.690 (Fig. 5.5). O número total de pacientes em hemodiálise, em 2003, era maior que 298.000, enquanto cerca de 26.000 pacientes estavam em diálise peritoneal (Fig. 5.6).

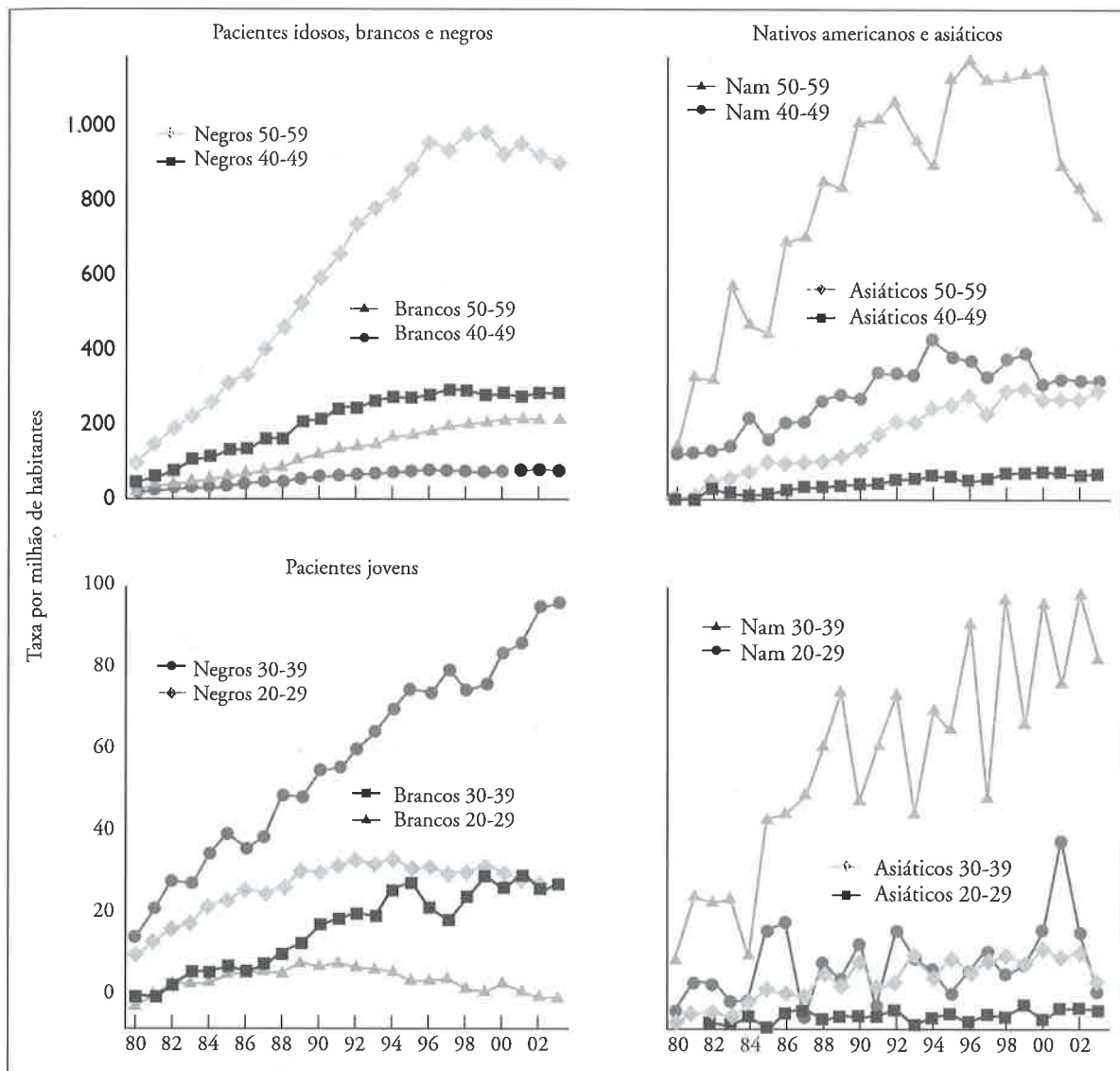


Figura 5.3 – Taxas de incidência de IRC terminal secundária a *diabetes mellitus* ajustadas por idade e raça/etnia nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

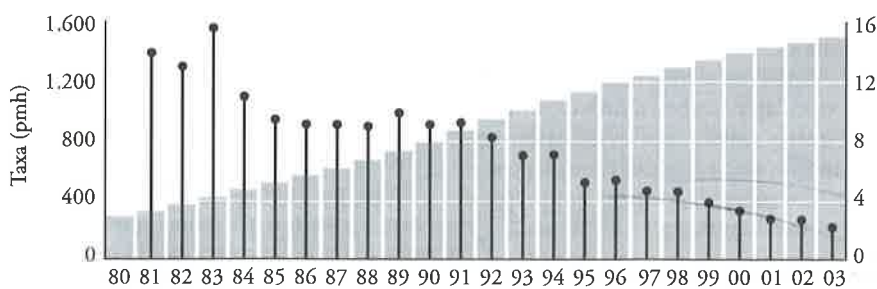


Figura 5.4 – Prevalência anual de pacientes com IRC terminal nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

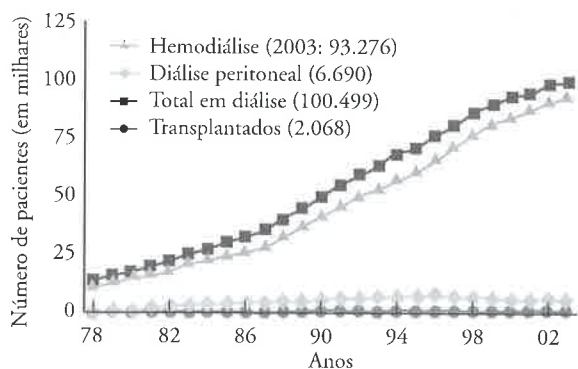


Figura 5.5 – Incidência de pacientes por modalidade de TSR nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

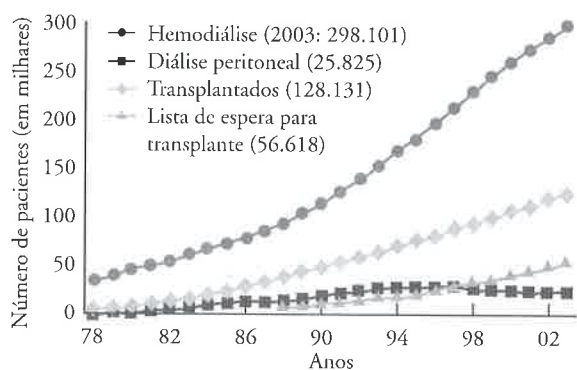


Figura 5.6 – Prevalência de pacientes por modalidade de TSR terminal nos EUA (retirada e modificada do USRDS – www.usrds.org).

O número de transplantes renais realizados nos EUA tem aumentado de forma constante nos últimos 15 anos. Mas esse aumento não tem acompanhado o crescimento do número de pacientes com IRC terminal (IRCT).

As taxas de transplante são maiores em pacientes mais jovens que naqueles mais idosos. Os homens são transplantados mais frequentemente que as mulheres e brancos mais frequentemente que pacientes de outras raças.

A taxa de transplantes renais com doador cadáver tem diminuído dramaticamente, enquanto a taxa de transplantes com doador vivo tem aumentado ligeiramente devido ao incremento no uso de doadores vivos fracamente relacionados ou não-relacionados.

As taxas de cinco anos de sobrevida têm aumentado em todas as populações com IRCT, mais acentuadamente na população transplantada.

A causa mais comum de morte após o transplante renal são as doenças cardiovasculares. Essas doenças incluem os acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio, arritmias e outras causas cardiovasculares; entretanto, 30% das mortes dos pacientes transplantados renais são de causa desconhecida (*United States Renal Data System, 2005 – www.usrds.org*).

Na Europa (Dados do ERA-EDTA/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, 2003 – www.era-edta.org)

As informações do registro europeu anual de 2003 são baseadas em 55 registros de 27 países. Deve-se salien-

tar a dificuldade de avaliações conjuntas e comparativas entre esses registros, levando-se em consideração, sobretudo, as diferenças sociais, políticas e econômicas existentes entre os países que os originaram.

Tem-se observado, nos últimos anos, um aumento na prevalência dos pacientes em TSR (diálise e transplante), o que vem sendo atribuído, em parte, à diminuição das taxas de mortalidade, mas, sobretudo, ao aumento nas taxas de incidência. Estas, por sua vez, devem-se, principalmente, a um maior acesso de pacientes diabéticos e idosos às modalidades de tratamento para IRCT.

Os dados de incidência referem-se a todos os pacientes que iniciaram TSR para tratamento da IRCT em 2003, e os de prevalência, a todos os pacientes vivos e em TSR em 31 de dezembro de 2003.

As maiores taxas de incidência de pacientes em TSR na Europa foram vistas em Portugal (203,6pmh), na Hungria (198,6pmh) e na Alemanha (186,1pmh), seguidas de Grécia (178,1pmh) e Bélgica (172,2pmh). As menores taxas ocorreram na Rússia (19,2pmh), Islândia (72,5pmh), França–Bretanha (90,2pmh) e Finlândia (93pmh). Em todos os países, a incidência foi maior no sexo masculino. As maiores prevalências de pacientes em TSR foram observadas na região espanhola da Cantábria (1.218,8pmh) e em Portugal (1.128,2pmh), enquanto a menor foi verificada na Rússia (90,9pmh).

Diabetes mellitus foi a principal causa de IRCT dos pacientes que iniciaram TSR em 2003 em todos os países, com exceção da Noruega e França (região da Bretanha), nos quais a principal causa foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), e na Espanha (Países Bascos), Hungria e Rússia, em que a principal causa foi GN. Mas, na grande maioria dos países, a causa mais frequente de IRC da totalidade dos pacientes em TRS, no momento, ainda são as glomerulopatias.

Nos 12 países com dados sobre faixas etárias dos pacientes em TSR, as maiores taxas de incidência ocorreram naqueles com mais de 65 anos de idade. Na Bélgica (maior taxa de incidência: 832,4pmh), Grécia (segunda maior taxa de incidência: 785,7 pmh), Islândia, Itália, Noruega, Espanha (regiões da Catalunha e Valência), Suécia e Escócia, as maiores taxas de incidência foram vistas nos pacientes com mais de 75 anos de idade. Mas as maiores prevalências de pacientes em TSR ainda são observadas naqueles entre 45 e 64 anos de idade.

Quanto ao tipo de TSR, em todos os países incluídos no Registro Europeu, as maiores taxas de incidência corresponderam aos pacientes que iniciaram hemodiálise, seguidas daquelas de pacientes que iniciaram diálise peritoneal. As menores taxas de incidência foram vistas nos pacientes que se submeteram a transplante renal, com exceção da Hungria, na qual o número de pacientes que se submeteram a transplante em 2003 foi maior que o daqueles que iniciaram diálise peritoneal.

Por sua vez, as maiores incidências de transplante renal foram observadas na Hungria (29,9pmh), Estônia

(11,8pmh) e Noruega (11,2pmh), e as menores foram verificadas na República Tcheca, Tunísia e na região Espanhola da Cantábria, com taxas de incidência de zero pmh.

Dos 24 países com dados disponíveis no Registro Europeu sobre transplante renal, o transplante com doador cadáver foi mais freqüente em 13 deles. As maiores taxas de incidência de transplante renal com doador cadáver foram vistas na Hungria (29,4pmh), Estônia (9,6pmh) e na região espanhola da Astúria (8,6pmh). Vale salientar que as altas incidências de transplante renal, nessas regiões, devem-se justamente às altas taxas de transplante com doador cadáver.

Em 11 destes 24 países, as prevalências de pacientes transplantados renais são maiores que as de pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal. As maiores prevalências de pacientes transplantados foram vistas na região espanhola da Cantábria (575,5pmh) e dos Países Baixos (517,2pmh). A menor prevalência foi observada na Bósnia-Herzegovina (6,8pmh) (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, 2003 – www.era-edta.org*).

Na Ásia

No continente asiático, existem grandes discrepâncias socioeconômicas entre os países, o que influencia no comportamento das doenças renais, bem como nas suas modalidades de tratamento. Essa característica pode ser evidenciada na comparação dos dados sobre IRCT e TSR coletados no Japão (grande expoente de desenvolvimento socioeconômico da Ásia) e nos países do Sudeste Asiático (que compreende Brunei, Camboja, Indonésia, República Democrática do Laos, Malásia, Myanmar, Filipinas, Singapura, Tailândia e Vietnã). Os dados japoneses são provenientes do Comitê de Registros de Pacientes da Sociedade Japonesa de Terapia Dialítica e os dos países do Sudeste Asiático, das Sociedades Nacionais de Nefrologia.

No Japão, o número anual de pacientes que iniciam TSR triplicou entre 1983 e 2000², totalizando, nes-

te último ano, mais de 31.000 pacientes. O rápido aumento na idade da população japonesa (a proporção de pessoas com idade maior que 65 anos aumentou de 10,3% em 1985 para 17,3% em 2000), bem como as mudanças nos critérios para a aceitação de pacientes para TSR têm contribuído para esse aumento na incidência. Esta passou, nos homens de 116,3pmh para 322,9pmh e nas mulheres de 77,7pmh para 189,1pmh, entre 1983-1984 e 1999-2000³ (Fig. 5.7).

A nefropatia diabética tem-se tornado a principal causa de IRCT no Japão², como na maioria dos países desenvolvidos (www.usrds.org; www.era-edta.org; www.anzdata.org.au). Entre os homens, a causa mais comum de IRC, em 1999-2000, foi a nefropatia diabética (taxa de incidência de 124,4pmh, correspondendo a 38,5% dos novos casos de IRCT), seguida da GN crônica (104,3pmh – 32,3%). Entre as mulheres, a GN crônica permanece como a principal causa nesse período (taxa de incidência entre 1999-2000 de 65,3pmh, correspondendo a 34,5% dos novos casos de IRCT), seguida pela nefropatia diabética (62,5pmh – 33%) (Fig. 5.7).

A taxa de incidência dos pacientes com IRCT, independentemente da causa e do sexo, tem aumentado mais rapidamente nos pacientes com mais de 80 anos que em outras faixas etárias. Entre 1983-1984 e 1999-2000, a média de idade (em anos) dos pacientes que iniciavam TSR, do sexo masculino, aumentou de 52,3 para 63,3, e do sexo feminino, de 53,3 para 65,1³.

No que se refere ao Sudeste Asiático, esta região englobava uma população de aproximadamente 525 milhões de habitantes, em 2001⁴. Todos os países dessa região estão situados entre os trópicos, onde prevalece o clima quente e úmido e um grande reservatório de plantas e animais que garantem o desenvolvimento, a persistência e a evolução de um denso ambiente microbológico responsável por uma série de doenças. O contexto torna-se ainda mais complexo, considerando-se as variações genéticas existentes e a presença de crenças e práticas médicas alternativas costumeiramente utilizadas naquela região.

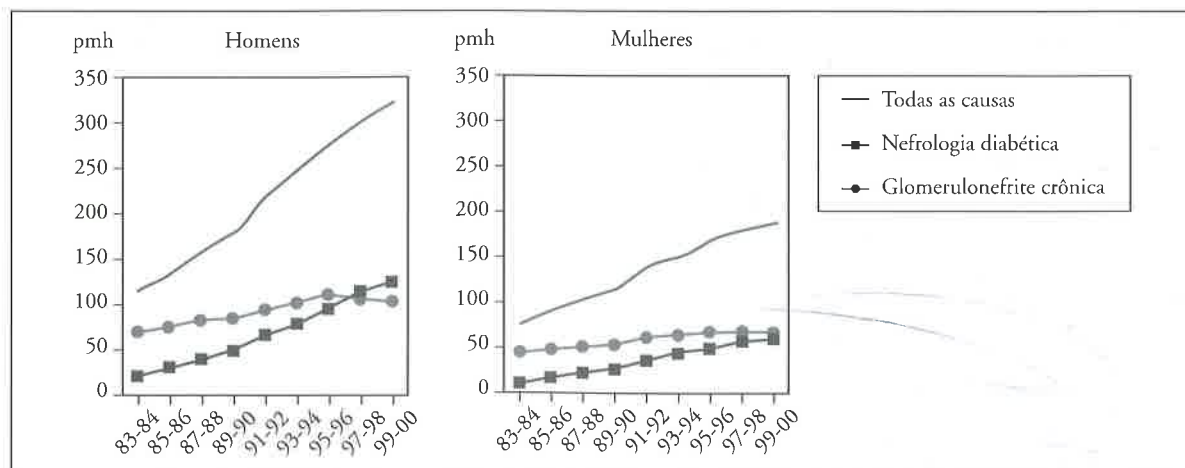


Figura 5.7 – Tendência das taxas de incidência (pmh) de IRC de acordo com sua causa, por sexo, no Japão (1983-2000) (retirada e modificada do artigo de Wakai et al³).

As causas mais comuns de insuficiência renal são variáveis de região para região. Enquanto a IRCT de causa indeterminada é relatada como a doença renal mais comum em Brunei, Myanmar e nas Filipinas, a GN crônica é a causa mais comum de insuficiência renal no Camboja, Indonésia, Singapura e Vietnã. A nefrolitíase é a principal causa de IRC na Tailândia, com a maioria dos casos sendo encontrados na região nordeste do país. Essa condição está associada à hipocitrúria e à baixa ingestão de potássio, conforme os relatos locais. Alguns casos estão relacionados à acidose tubular renal distal.

Nas grandes cidades, as causas de insuficiência renal são mais semelhantes àsquelas relatadas nos países desenvolvidos, sendo mais comumente citadas nefropatia diabética, GN crônica, nefrite tubulointersticial crônica, HAS e nefrolitíase. A incidência da nefropatia diabética está aumentando.

Quanto aos dados sobre TSR para o tratamento da IRCT, não há registros da República de Laos e do Camboja. O maior número de pacientes em hemodiálise é encontrado na Indonésia (n = 3.998), que é o país mais populoso da região, e em diálise peritoneal é verificado na Tailândia (n = 947). O maior número de transplantes renais realizados na região tem sido feito, também, na Tailândia (n = 1.500), onde se encontra o maior número de nefrologistas por país do Sudeste Asiático (n = 268). Vale salientar que, nesta região do planeta, os benefícios das TSR são restritos às elites socioeconômicas da população⁵.

Na Austrália e Nova Zelândia (Registro Anzdata, 2005)

O número de novos pacientes em TSR na Austrália diminuiu na década de 1990, tornando-se estável entre 2001 e 2002. Já na Nova Zelândia, esse número começou a cair a partir de 2001 (Tabela 5.1).

Tem-se observado recentemente uma tendência à redução da proporção das terapias domiciliares (tanto a hemodiálise como a diálise peritoneal ambulatorial contínua ou diálise peritoneal automatizada) em favor das terapias realizadas em hospitais e clínicas satélites na Austrália e Nova Zelândia.

Na Austrália, apesar da superioridade da diálise como TSR da maioria dos pacientes com IRCT, obser-

va-se um aumento proporcional, ao longo dos anos, no número de pacientes transplantados renais em relação aos pacientes em diálise, diferentemente do que ocorre na Nova Zelândia (Figs. 5.8 e 5.9).

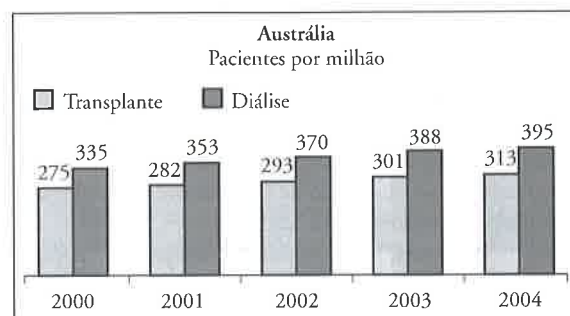


Figura 5.8 – Retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au

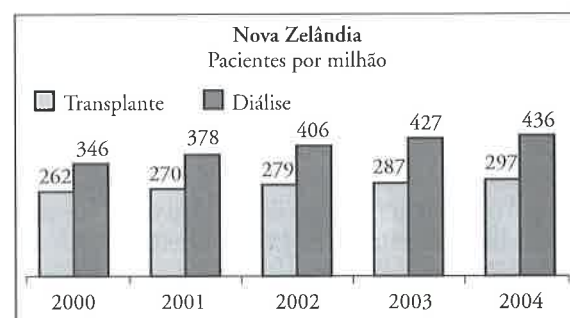


Figura 5.9 – Retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au

Na Austrália, em 2004, só se observou aumento na taxa de entrada de pacientes novos na faixa etária correspondente aos indivíduos com 85 anos ou mais (aumento de 55 para 107pmh); nas demais faixas etárias os números permaneceram estáveis. Já na Nova Zelândia, as taxas de aceitação diminuíram em todos os grupos, exceto no caso dos indivíduos com 85 anos ou mais, na qual passou a ser de 107pmh (Figs. 5.10 e 5.11).

A idade média dos pacientes que entraram em programas de TSR na Austrália em 2004 era de 59,5 anos

Tabela 5.1 – Pacientes em TSR, 2000 – 2004 (número de pacientes por milhão de habitantes até 31 de dezembro).

	2000	2001	2002	2003	2004
Austrália					
Total de novos pacientes	1756 (92)	1911 (98)	1900 (97)	1985 (100)	1912 (95)
Total de novos transplantes	531 (28)	541 (29)	604 (31)	543 (27)	649 (32)
Transplante doador vivo	181	213	230	218	243
Nova Zelândia					
Total de novos pacientes	422 (109)	467 (120)	467 (119)	461 (115)	447 (110)
Total de novos transplantes	106 (27)	110 (28)	117 (30)	111 (28)	105 (26)
Transplante de doador vivo	31	43	48	44	48

Modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au.

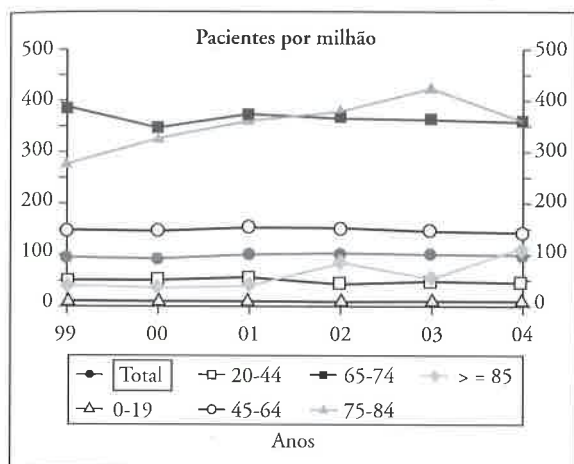


Figura 5.10 – Aceitação de novos pacientes 1999-2004 – taxas específicas por idade na Austrália (retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au).

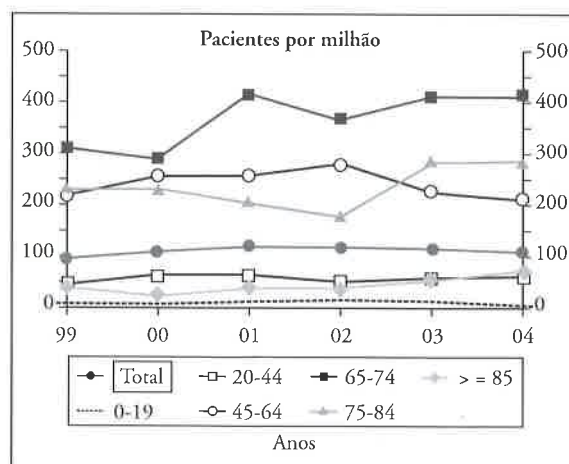


Figura 5.11 – Aceitação de novos pacientes 1999-2004 – taxas específicas por idade na Nova Zelândia (retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au).

e a mediana de 62,3 anos. Na Nova Zelândia, esses números corresponderam a 57,5 anos e 60,1 anos, respectivamente.

Entre os grupos de indivíduos mais velhos, Austrália e Nova Zelândia também apresentam diferenças, já que as taxas de entrada de pacientes com 60-74 anos foram maiores na Nova Zelândia, enquanto de 75-84 anos foram maiores na Austrália. As taxas de novos pacientes com 85 anos ou mais aumentaram de 55pmh em 2003 para 107pmh em 2004 na Austrália, e de 57 para 74pmh na Nova Zelândia. Esse grupo etário cresceu rapidamente ao longo dos últimos cinco anos.

Pela primeira vez na Austrália, em 2004, a **nefropatia diabética** (30%) de todos os novos pacientes ultrapassou as GN (25%), como principal causa de doença renal primária. A **nefropatia diabética** (excluindo os diabéticos com insuficiência renal por outras causas) e a GN foram as causas mais comuns de IRCT (30% e 25%, respectivamente), seguidas de hipertensão arterial (13%), doença renal policística (7%), nefropatia de refluxo (3%) e nefropatia por analgésicos (2%). O número de pacientes com nefropatia por analgésicos em 2004 foi o mais baixo a ser registrado até o momento (46 pacientes) (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 – Causas de IRCT, 2001-2004. Número de pacientes (% de pacientes).

Doença	2001	2002	2003	2004
Austrália				
Glomerulonefrites	513 (27%)	509 (27%)	573 (27%)	479 (25%)
Nefropatia por analgésicos	100 (5%)	79 (4%)	72 (4%)	46 (2%)
Rins policísticos	108 (6%)	108 (6%)	113 (5%)	126 (7%)
Nefropatia de refluxo	77 (4%)	73 (4%)	74 (4%)	55 (3%)
Hipertensão arterial	277 (14%)	301 (16%)	301 (15%)	256 (13%)
Nefropatia diabética	483 (25%)	508 (27%)	512 (26%)	576 (30%)
Miscelânea	211 (11%)	209 (11%)	236 (12%)	247 (13%)
Diagnóstico incerto	142 (8%)	113 (5%)	140 (7%)	127 (7%)
Total	1911 (100%)	1900 (100%)	1985 (100%)	1912 (100%)
Nova Zelândia				
Glomerulonefrites	130 (28%)	110 (24%)	117 (25%)	107 (24%)
Nefropatia por analgésicos	–	2 (< 1%)	–	2 (< 1%)
Rins policísticos	29 (6%)	20 (4%)	22 (5%)	24 (5%)
Nefropatia de refluxo	12 (3%)	17 (3%)	10 (2%)	12 (3%)
Hipertensão arterial	56 (12%)	40 (9%)	44 (10%)	72 (16%)
Nefropatia diabética	177 (38%)	208 (45%)	189 (41%)	177 (40%)
Miscelânea	39 (8%)	52 (11%)	47 (10%)	30 (7%)
Diagnóstico incerto	24 (5%)	18 (4%)	32 (7%)	23 (5%)
Total	467 (100%)	467 (100%)	461 (100%)	447 (100%)

(Retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org).

A GN mesangioproliferativa por IgA (25% de todas as GN) foi a forma mais comum de GN histologicamente comprovada (32%), seguida por doenças sistêmicas (15%) e GN esclerosante focal (12%).

Na Austrália, mais transplantes renais foram realizados em 2004 que em qualquer ano anteriormente (32pmh por ano, comparados a 27 em 2003). Esse aumento se deve, principalmente, ao maior número de doadores cadáveres disponíveis (Fig. 5.12). De forma contrária, na Nova Zelândia vem ocorrendo uma redução no número de transplantes com doador cadáver ao longo dos anos (Fig. 5.13).

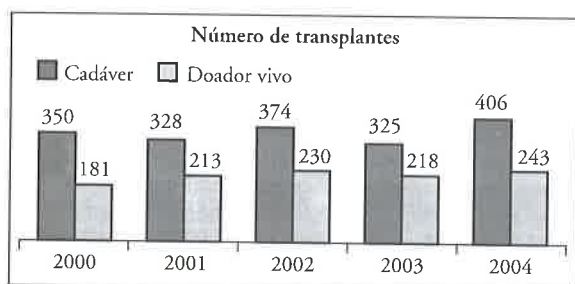


Figura 5.12 – Transplantes de doador vivo e cadáver – Austrália, 2000-2004 (retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org).

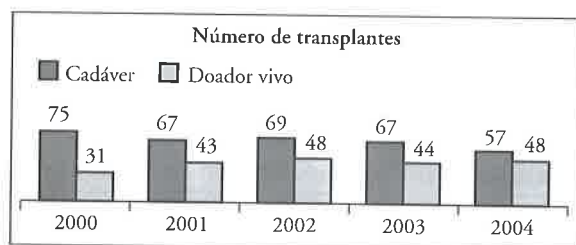


Figura 5.13 – Transplantes de doador vivo e cadáver – Nova Zelândia, 2000-2004 (retirada e modificada do Anzdata, 2005 – www.anzdata.org).

A sobrevida dos pacientes transplantados na Austrália apresentou melhora gradual ao longo da última década e, atualmente, a sobrevida de um ano do enxerto mostra-se, consistentemente, acima de 90%. Também na Nova Zelândia tem-se constatado melhora progressiva desses parâmetros na última década.

Considerando-se os pacientes com enxertos funcionantes, as neoplasias foram a principal causa de morte (39%), seguida por eventos cardíacos (22%), depois infecção (21%) e doenças vasculares (8%) na Austrália. Já na Nova Zelândia, essas causas distribuíram-se da seguinte forma: neoplasias (32%), doenças vasculares e infecção (24%) e doenças cardíacas (12%) (Anzdata, 2005 – www.anzdata.org.au).

Na África

A África é um vasto continente que se estende por 30 milhões de quilômetros quadrados e compreende 53

países, com aproximadamente 760 milhões de pessoas. Muitos milhões vivem em condições de falta de higiene e de superlotação, com escassez de água potável e condições sanitárias precárias, que formam um terreno fértil para doenças infecciosas. Essas doenças são responsáveis por 43% dos óbitos em países em desenvolvimento, em comparação com 1,2% das mortes em países desenvolvidos⁶.

A questão da raça também parece influenciar bastante os achados relativos à IRC nesse continente. A título de exemplo, vários estudos têm demonstrado alta incidência de IRC entre negros americanos e, apesar de não existirem estatísticas fidedignas em todos os países africanos, há impressão geral de que a IRC é, ao menos, três a quatro vezes mais freqüente na África que na maioria dos países desenvolvidos. Essa informação é consubstanciada pela análise das causas de morte entre os egípcios, onde a uremia é reportada como sendo responsável por 1,0 a 1,5% do total de mortes anualmente⁷. Esse quadro é comparável ao de outros países da região com situação socioeconômica semelhante⁸.

Estatísticas do Registro de Diálise e Transplante da África do Sul (SADTR) revelavam, em 1994, GN como causa de IRC em 52,1% (n = 1.771) dos pacientes e HAS como causa em 45,6% (n = 1.549) dos casos⁹. Em um estudo de seis anos, baseado nas estatísticas do *South Africa Dialysis and Transplant Registry* (SADTR), que incluiu 3.632 pacientes com IRCT, a HAS foi referida como causa da IRC em 4,3% dos brancos, 34,6% dos negros e 20,9% dos mestiços¹⁰.

Glomerulonefrite crônica e HAS também são consideradas as principais causas de IRC na África tropical e no leste africano, juntamente com DM e uropatia obstrutiva¹¹.

O último relatório do SADTR, em 1994, mostra que 3.399 pacientes (99pmh) estavam em tratamento para IRCT, sendo que 754 pacientes iniciaram TSR naquele ano. Duzentos e noventa e nove transplantes renais foram realizados em 1994, sendo 253 com doador cadáver, 35 com doador vivo relacionado e 11 com doador vivo não-relacionado, totalizando, no final daquele ano, 1.578 enxertos funcionantes; a taxa de transplantes foi de 8,7pmh⁸.

Entende-se como África do Norte a conjunção de Marrocos, Argélia, Tunísia, Líbia e Egito, cinco países que englobam uma população de 138 milhões de habitantes. Todos os cinco são classificados pelo Banco Mundial como detentores de “economias medianas” e sofrem forte influência da religião islâmica. Os dados sobre IRC dessa região da África são resultantes de alguns registros nacionais e regionais e de algumas publicações esporádicas na literatura¹².

As taxas de mortalidade do Norte da África são relativamente elevadas e a prevalência de IRCT nesses países está aumentando. As taxas de incidência anual de IRC situam-se entre 34 e 200pmh. As respectivas taxas de prevalência variam de 30 a 430pmh. As princi-

país causas de IRC são nefrite intersticial (14 a 32%), GN (11 a 24%), DM (5 a 20%) e nefrosclerose (5 a 21%)¹³⁻¹⁶. Doença calculosa é uma causa particularmente comum de nefrite intersticial no Norte da África⁹, associando-se principalmente à hiperoxalúria na região noroeste¹⁷ e à cistinúria na Líbia¹⁵. Nefropatia obstrutiva de refluxo decorrente de esquistossomose urinária tem sido considerada a maior causa de nefropatia intersticial no Egito, nas últimas décadas¹³. O uso abusivo de medicamentos e a poluição ambiental têm sido, também, relatados como causas epidemiologicamente importantes de nefrite intersticial naquela região¹⁸.

A maioria dos pacientes com IRCT é tratada com hemodiálise¹³. Os dados referentes ao transplante renal na África do Norte são imprecisos. A maioria dos doadores é vivo, já que transplante com doador cadáver não é permitido em algumas regiões (Egito, Líbia e Argélia) ou é permitido apenas por justa causa, segundo definição do país (Tunísia)¹⁹.

Na América Latina (Dados da SLANH, Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão, 2003)

A Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão (SLANH) compreende as Sociedades Nacionais de Nefrologia de 20 países, abrangendo uma população de 518.439.138 habitantes.

Em outubro de 1991, foi criado o Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante Renal, que tem como principal objetivo coletar e analisar dados de pacientes em TSR dos 20 países que fazem parte da SLANH para contribuir com o estabelecimento e desenvolvimento de registros nacionais e preparar relatórios sobre incidência e prevalência de doenças renais e sobre os resultados das TSR. Esse Registro tem suas limitações, devido a diferenças na constituição demográfica das populações (características raciais, diferenças etárias) e na estrutura socioeconômica, com grande variação do Produto Interno Bruto (PIB) – de 220 a 8.060 – e do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) – de 0,275 a 0,881 – entre os países, assim como na organização dos sistemas de saúde, nas condições de acesso dos pacientes às TSR e nas taxas de resposta aos questionários. Por causa dessas limitações, é muito difícil comparar os dados obtidos de diferentes países da América Latina entre si, bem como com outros países e regiões do mundo.

Ainda assim, muitas informações úteis podem ser obtidas dessa fonte. Vale salientar que a prevalência de pacientes com IRCT em TSR na América Latina triplicou nos últimos 12 anos, como pode ser visto na figura 5.14.

A elevação da prevalência da IRC (associada ao aumento da prevalência de pacientes em TSR) é acompanhada, ano a ano, pelo aumento da idade dos novos pacientes com IRC. Esse incremento, em ambos os aspectos, pode ser explicado pela maior expectativa de vida da população (na América Latina de 70,7 anos), pelo

aumento da população idosa (5,6% na América Latina para a população com mais de 65 anos), o que gera uma “epidemia” de enfermidades crônicas como DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares. O tratamento inadequado dessas doenças, bem como a maior amplitude de critérios para aceitação de pacientes para as TSR, têm contribuído para esse comportamento (Fig. 5.15).

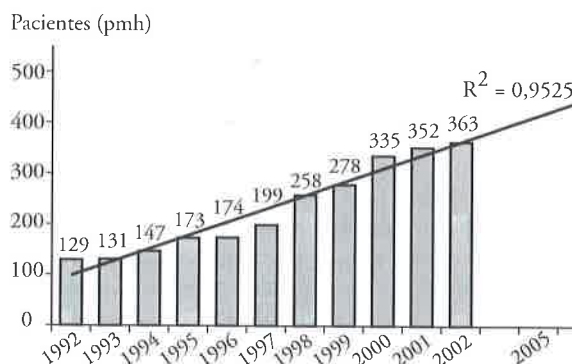
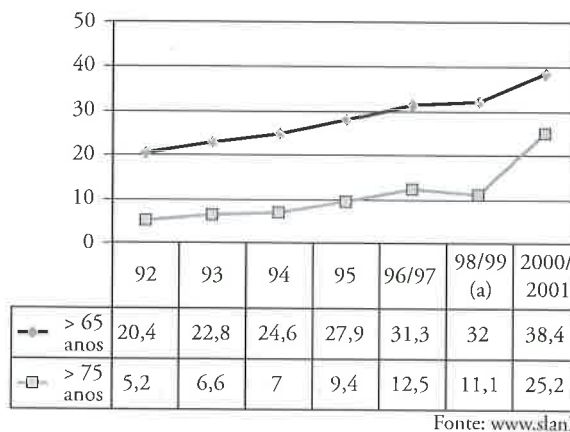


Figura 5.14 – Evolução da prevalência dos pacientes portadores de IRCT em tratamento na América Latina (todas as modalidades) (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante Renal da SLANH, 2003).



Fonte: www.slanh

Figura 5.15 – Registro de Diálise da SLANH para maiores de 65 e 75 anos (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

Em dezembro de 2001, as taxas de prevalência de pacientes em tratamento para IRCT mais elevadas foram observadas em Porto Rico (793pmh) e no Uruguai (651pmh). Taxas intermediárias (300 a 600pmh) foram observadas na Argentina, Brasil, Chile e México; taxas baixas (100 a 300pmh) na Colômbia, Cuba, Equador, El Salvador, Guatemala, Peru e Venezuela, e muito baixas (< 100pmh) na Costa Rica e Paraguai (Fig. 5.16).

É interessante notar que há uma correlação direta entre o PIB dos países e sua taxa de prevalência de pacientes em tratamento para IRCT: quanto maior o PIB, maior o número de pacientes em TSR (Fig. 5.17).

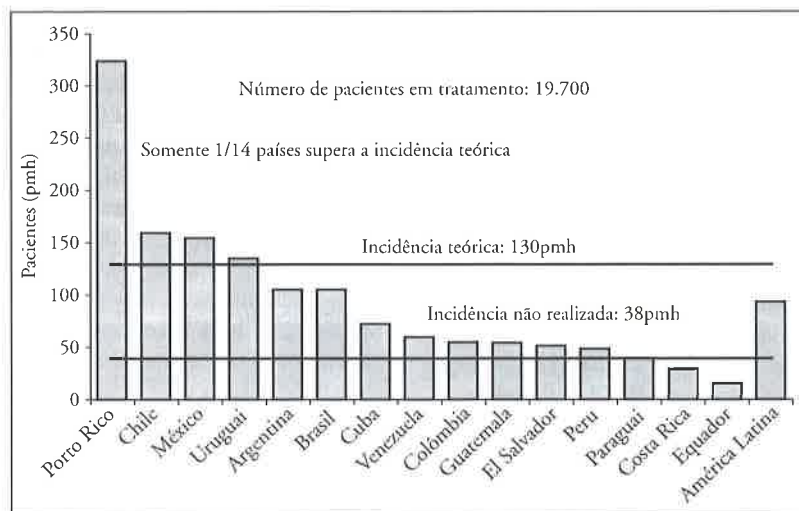


Figura 5.16 – Incidência por país (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

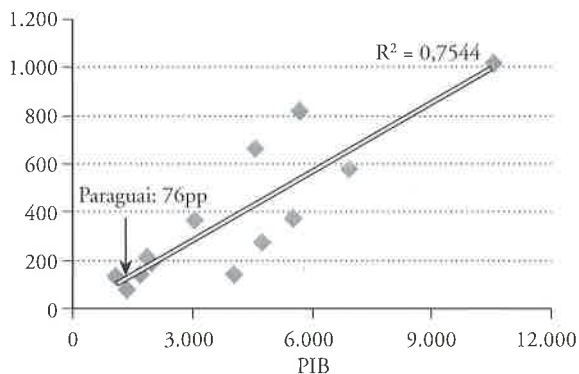


Figura 5.17 – Produto nacional bruto x prevalência de TSR (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

Na maioria dos países da América Latina, as causas mais frequentes de IRCT dos pacientes em TSR ainda são GN e HAS. Mas, dentre os pacientes que iniciaram TSR em 2001, a importância do DM como causa da IRC vem aumentando (Fig. 5.18).

Em todos os países, o número de pacientes em diálise é maior que o número de pacientes transplantados renais, exceto na Costa Rica, onde a taxa de prevalência de transplantados é quase quatro vezes maior que a de pacientes em diálise. As taxas de incidência e prevalência de transplantes renais vêm aumentando na última década, ultrapassando 13pmh nos últimos três anos (Fig. 5.19) e atingindo 62,5 milhões de transplantes em 2002, respectivamente, mas em um ritmo inferior ao incremento de pacientes em diálise.

Cinquenta e três por cento dos transplantes renais utilizam doadores vivos (exceto na Argentina, Chile, Colômbia, Cuba, Porto Rico, Uruguai e Venezuela).

Nos pacientes em TSR, a principal causa de morte daqueles em diálise são as doenças cardiovasculares (38%), seguidas das doenças infecciosas (24%) (Fig. 5.20). Nos pacientes transplantados, as infecções ainda são responsáveis pelo maior número de mortes (Fig. 5.21) (Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão, 2003 – www.slanh.org).

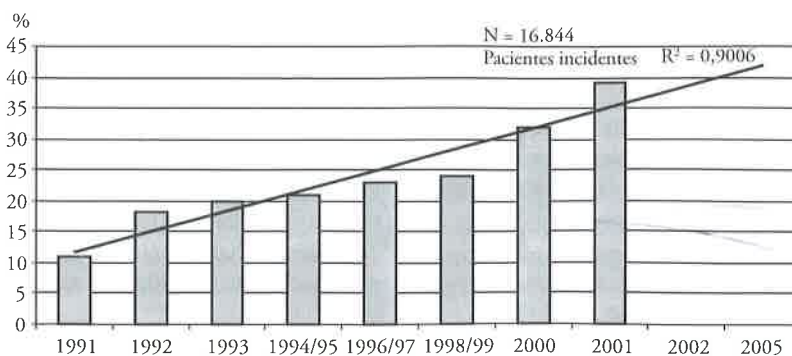


Figura 5.18 – Registro Latino-Americano de diálise: incremento progressivo do DM como causa de ingresso (1991 - 2001) (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

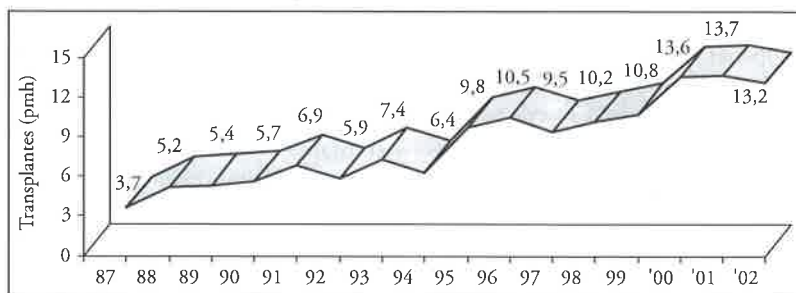


Figura 5.19 – Taxa de transplante renal na América Latina (por milhão de habitantes), 1987-2002 (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

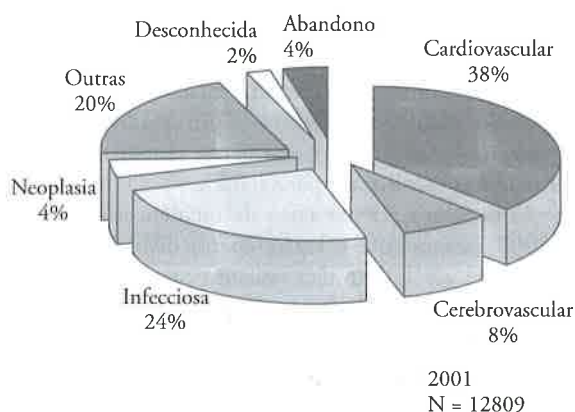


Figura 5.20 – Diálise – causas de morte (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

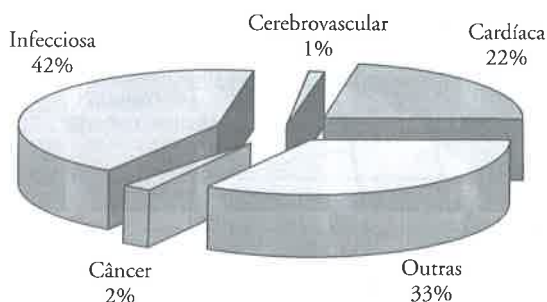


Figura 5.21 – Transplante renal – causas de morte (1993-1999) (retirada e modificada do Registro de Diálise e Transplante renal da SLANH, 2003 – www.slanh.org).

IRC no Brasil

Apresentaremos os dados referentes ao Brasil em separado do restante da América Latina.

Com uma área de 8,5 milhões de km², o Brasil é o maior país da América Latina e o quinto maior do mundo, ocupando, aproximadamente, metade da área total do continente sul-americano. A maioria dos 170 milhões de brasileiros vive em áreas urbanas, especialmente nos estados do Nordeste e Sudeste. As Regiões Sul e Sudeste são as mais prósperas do país, concentrando os conglomerados industriais e financeiros.

A população brasileira tem uma composição étnica mista. Cerca de 60% são caucasianos, descendentes de colonizadores portugueses, bem como de europeus, que imigraram entre os séculos XIX e XX. Negros e mulattos, descendentes dos africanos, constituem o segundo maior grupo étnico, seguidos por uma pequena minoria de asiáticos e semitas. Os índios nativos representam menos de 0,5% da população. Com os avanços econômicos e sociais alcançados no País nas últimas décadas, a população tem envelhecido, constatando-se mais recentemente um aumento no número de pessoas com mais de 65 anos de idade²⁰.

Com um produto interno bruto de 600 bilhões de dólares, o Brasil encontra-se entre as dez maiores economias do mundo, ainda que seus índices sociais sejam típicos de nações latino-americanas. Este País combina características encontradas em países ricos – população predominantemente urbana, uma grande classe média, centros de compras sofisticados, cidades com mansões suntuosas e carros luxuosos, uma indústria automobilística bem desenvolvida, uma economia cada vez mais orientada em relação a empregos – com problemas bem conhecidos das regiões mais pobres do planeta: bolsões disseminados de pobres miseráveis, altos índices de mortalidade infantil, doenças infecciosas e parasitárias endêmicas e índices educacionais ruins.

O perfil das doenças renais no Brasil reflete, amplamente, essa realidade socioeconômica. Embora não existam registros nacionais completos, alguns dados indicam que as GN continuam a ser a maior causa de IRC no Brasil²¹. Em um grande estudo epidemiológico (dados de prevalência), envolvendo 2.905 pacientes em diálise crônica na cidade de São Paulo, GN crônica foi encontrada como causa da IRC em 27,5% dos casos, seguida de nefrosclerose hipertensiva (16,6%). Nefropatia diabética foi considerada como causa da IRC em apenas 8% dos casos²². Dados semelhantes foram publicados pelo Ministério da Saúde Brasileiro²³. Esse quadro, que é similar ao encontrado em outros países da América Latina, contrasta com aquele encontrado no EUA, onde o DM é a principal causa de IRC²⁴. As diferenças na composição etária das populações podem explicar, em parte, essas discrepâncias, já que países desenvolvidos possuem maior proporção de população idosa, na qual a frequência de DM é maior²¹. Além do mais, existe a influência

das más condições socioeconômicas e de higiene na prevalência das glomerulopatias como causa de IRC²⁵.

No Brasil, o subdiagnóstico deve constituir a principal causa da prevalência relativamente baixa de pacientes em TSR, já que, desde 1974, o Ministério da Saúde garante que todos os pacientes com IRCT tenham acesso a TSR financiada pelo Governo. De acordo com dados do Ministério da Saúde, quase 50.000 pacientes estavam em diálise no Brasil no final de 2001, correspondendo a uma prevalência de, aproximadamente, 300pmh, ligeiramente acima da média da América Latina. No entanto, refletindo as diferenças socioeconômicas também encontradas entre as regiões brasileiras, a maior parte desses pacientes encontra-se nas Regiões Sul e Sudeste do País²⁰. Vale salientar que a taxa de mortalidade anual dos pacientes em TSR se encontra em torno de 18%, semelhante àquelas encontradas nos países desenvolvidos²³.

Em geral, a situação do Brasil, em relação ao transplante renal, é melhor que a da média dos países da América Latina. O número total de transplantes renais tem aumentado continuamente desde 1970, alcançando, aproximadamente, 3.400 transplantes/ano (superado apenas pelos EUA em números absolutos) até o final de 2001 (Quarterly Report – July - September: 2001. Brazilian Transplantation Registry – www.abto.com.br/frm_htm).

Expresso como uma proporção do total da população, o número de transplantes renais gira em torno de

22pmh, duas vezes a média da América Latina. Embora os transplantes envolvendo doadores vivos tenham predominado expressivamente nas décadas de 1970 e 1980, o uso de doadores cadáveres tem aumentado de forma constante o início de 1990, chegando quase à metade do total de transplantes em 2001. Isso reflete bem a dicotomia existente no Brasil: por um lado, uma atenção médica primária ruim e insuficiente, que leva ao desenvolvimento de doenças renais específicas, enquanto limita o diagnóstico da IRCT; de outro lado, o grau de desenvolvimento econômico já alcançado, que permite o manejo, com técnicas sofisticadas, de grande parte dos pacientes com IRCT, alcançando índices, nesse aspecto, semelhantes aos dos países desenvolvidos²¹.

Comparações internacionais – IRCT e TSR (Dados USRDS, 2005 – www.usrd.org)

Neste item, são apresentadas informações de 37 registros de doenças renais, oferecendo um quadro mundial da progressão da IRCT e das várias maneiras que os nefrologistas escolheram para tratá-la.

As comparações das taxas de incidência de IRCT de 2003 mostram que o Japão (apenas diálise), o México, os EUA e o Taiwan têm taxas maiores que 250pmh – 262, 280, 341 e 384, respectivamente. Estas taxas contrastam com aquelas encontradas em países da Escandinávia – Finlândia e Noruega, com taxas de incidência abaixo de 100pmh (Figs. 5.22, 5.23 e 5.24).

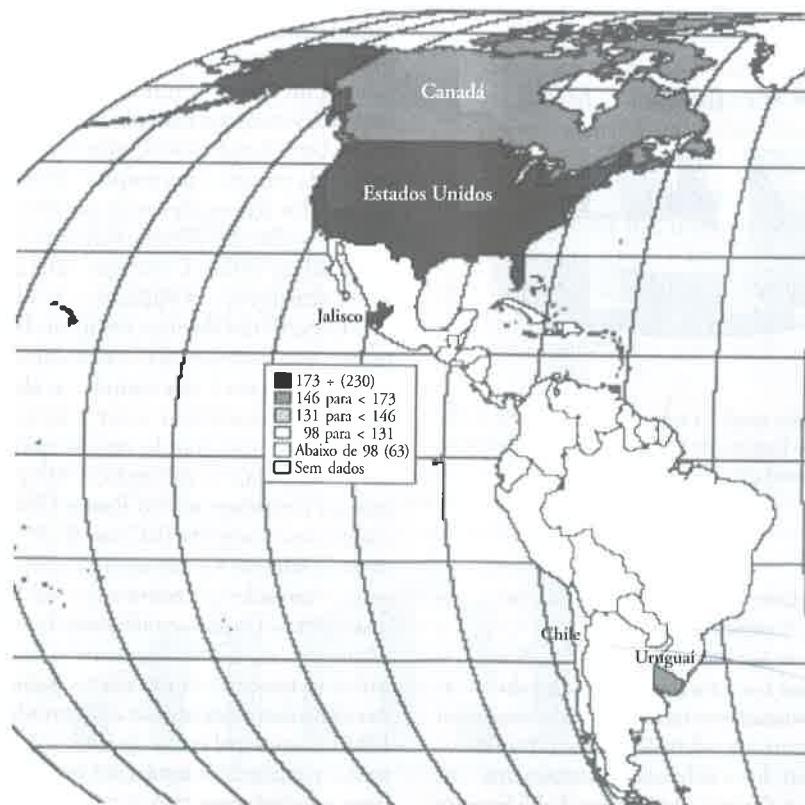


Figura 5.22 – Taxa de incidência de IRCT de 2003 (retirada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

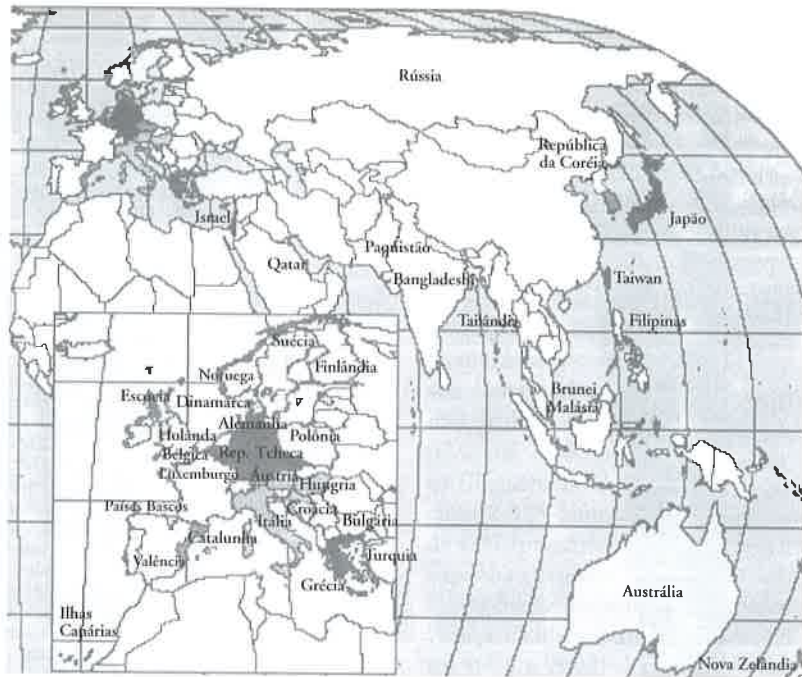


Figura 5.23 – Taxa de incidência de IRCT de 2003 (Retirada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

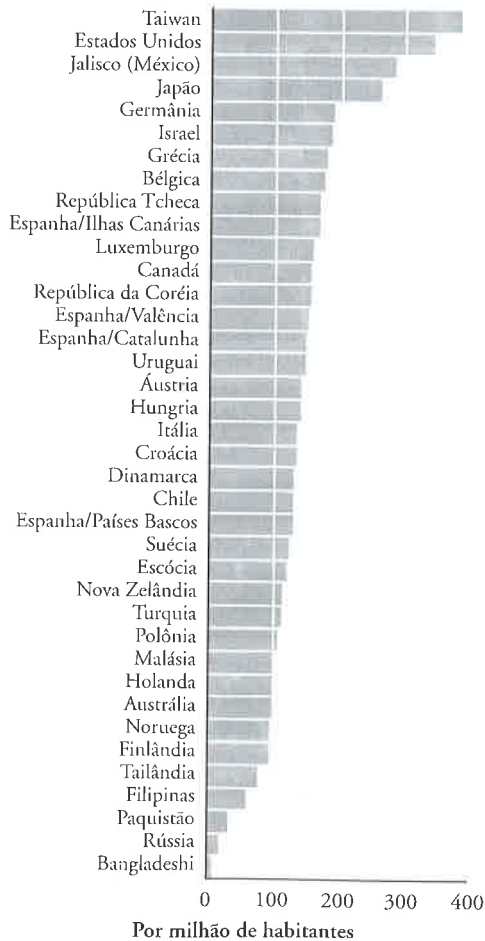


Figura 5.24 – Incidência de IRCT em 2003 (retirada e modificada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

Os EUA e Taiwan apresentam taxas de incidência de 1.469 e 2.365pmh para pacientes com idade superior a 75 anos. As maiores taxas de incidência em crianças são encontradas na Áustria, Nova Zelândia e nos EUA (12,4, 13,6 e 14,8, respectivamente).

O DM continua a maior questão de saúde mundial e a primeira causa de IRCT. Mais da metade dos pacientes que iniciam TSR na Malásia e Jalisco tem DM. No entanto, na Rússia, Países Bascos (Espanha), Noruega, Holanda, Itália e Escócia, DM é relatado em apenas 11 a 18% dos novos pacientes com IRCT (Fig. 5.25).

Na maioria dos países que enviaram dados para o USRDS, as taxas de prevalência de IRCT têm aumentado desde 1999. Mundialmente, o número de pacientes com IRCT passou de 888.000 em 1999 para 1.129.000 em 2003.

Nesse último registro, as taxas de prevalência de IRCT excedem 1.500pmh nos Estados Unidos, Taiwan e Japão (1.509, 1.631 e 1.797, respectivamente) e excedem 1.000pmh na Espanha (Catalunha e Valência). As menores taxas de prevalência são encontradas nas Filipinas, Bangladesh e Rússia (Fig. 5.26).

A hemodiálise continua o modo mais frequentemente utilizado de terapia dialítica. No entanto, no México (Jalisco), de cada cinco pacientes em programa de diálise, quatro são submetidos a diálise peritoneal. Países como Nova Zelândia e Finlândia preferiram a diálise peritoneal para mais de 70% dos seus pacientes pediátricos. Por outro lado, nas Filipinas e em Luxemburgo não há registro de pacientes em diálise peritoneal.

As maiores taxas de prevalência de enxertos renais funcionantes são encontradas nos Países Bascos (Espanha)

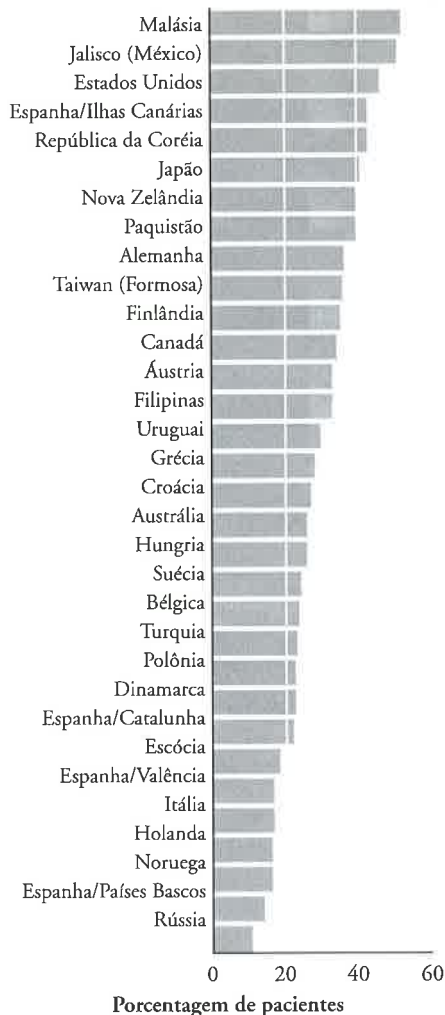


Figura 5.25 – Percental de pacientes incidentes com diabetes em 2003 (retirada e modificada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

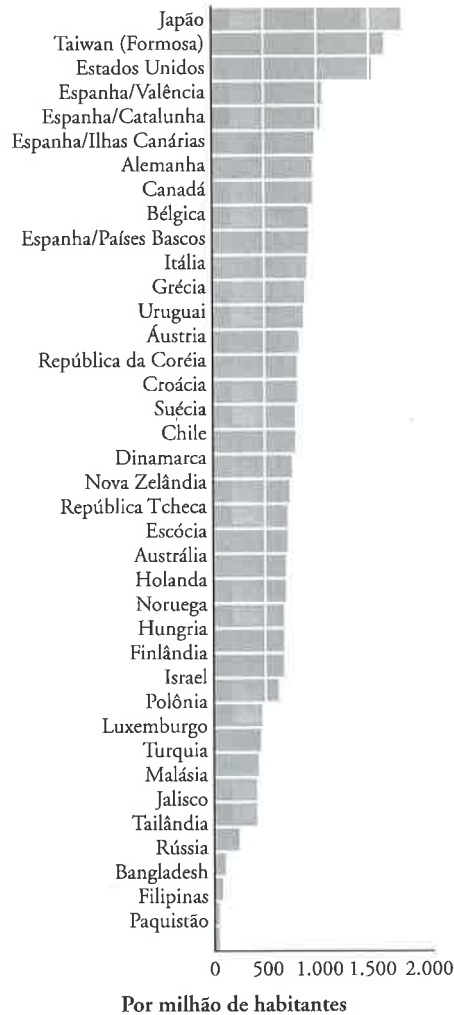


Figura 5.26 – Prevalência de IRCT em 2003 (retirada e modificada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

na), região em que excede 500pmh, em comparação com a taxa de 441 nos Estados Unidos. As menores taxas são descritas em Bangladesh, Rússia, Tailândia, Turquia e Malásia. As taxas de transplante pmh correlacionam-se às taxas de enxertos funcionantes. A maior taxa ocorre na Catalunha (Espanha), que é de 63,4pmh. As menores taxas são encontradas, principalmente, em países Asiáticos, onde a cultura não dá suporte à prática de transplantes (Fig. 5.27) (*United States Renal Data System*, 2005 – www.usrds.org).

EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (IRA)

Não existe uma definição simples, aplicada universalmente para IRA, e esta pode ser considerada desde uma discreta alteração na creatinina sérica até a necessidade de TSR. A grande variedade das definições usadas para IRA dificulta a comparação das incidências estimadas em diferentes estudos. Além do mais, diferentes populações de pacientes (pós-cirurgia cardíaca, pós-trauma-

tismo, queimados, pacientes sépticos, entre outros) têm sido investigadas, o que complica ainda mais a interpretação dos dados²⁶.

As causas da IRA podem ser divididas em três categorias: pré-renal, intrínseca e pós-renal. A principal causa de IRA intrínseca é a necrose tubular aguda. Essa doença é causada por lesão isquêmica ou nefrotóxica ao rim e é uma entidade histo e fisiopatológica específica, que pode ser resultante de vários danos renais. A insuficiência renal pré-renal e a necrose tubular aguda isquêmica ocorrem como uma continuação do mesmo processo fisiopatológico e, juntas, são responsáveis por 75% dos casos de IRA.

A diversidade mundial de fatores que causam necrose tubular aguda mostra uma grande variabilidade entre as populações: doenças tropicais e mordidas de cobra na África, Índia, Sudeste Asiático e América Latina; lesões por esmagamento nas regiões propensas a terremotos; traumatismos em cenários civis e militares e exposição a maior número de ambientes e agentes terapêuticos nefrotóxicos²⁷.

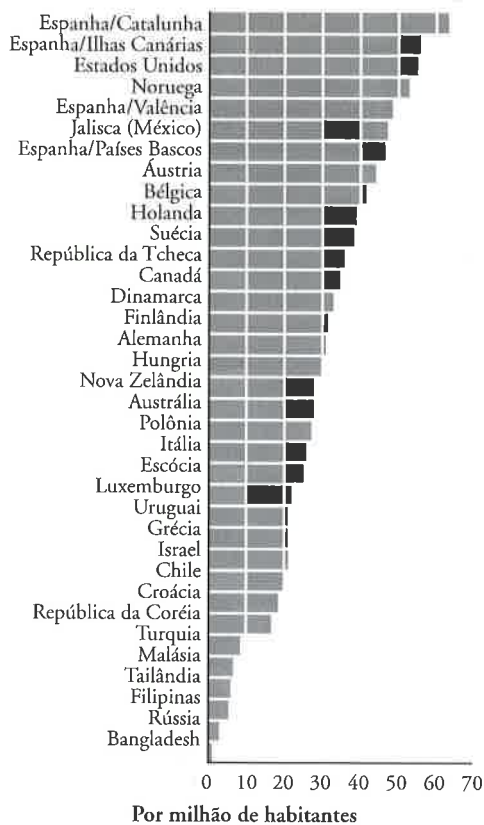


Figura 5.27 – Taxas de transplantes renais em 2003 (retirada e modificada do USRDS, 2005 – www.usrds.org).

Dessa forma, diante da inexistência de grandes estudos ou registros sobre a epidemiologia da IRA, cabe ao médico, clínico ou nefrologista, uma avaliação cuidadosa da história do paciente, sempre levando em consideração as condições ambientais que o cercam, para uma adequada elucidação dos mecanismos fisiopatológicos que a originaram e melhor condução do caso.

EPIDEMIOLOGIA DAS GLOMERULONEFRITES

Glomerulonefrites são doenças relativamente raras, com numerosos subtipos. A maioria dos centros de Nefrologia regionais acompanha apenas um número limitado de pacientes com cada tipo de GN, a cada ano. Informações sobre a prevalência e incidência de GN na população geral são muito escassas. Estudos epidemiológicos detalhados e abrangentes são difíceis de elaborar, especialmente porque a maioria dos casos é “silenciosa” e o diagnóstico é frequentemente incidental, feito por teste de urina durante um exame médico de rotina, o que acarreta em subdiagnóstico. O desenvolvimento de registros nacionais ou regionais tem dado a oportunidade de se conhecer mais sobre a epidemiologia das GN²⁸, ressaltando-se, entretanto, que a maior parte desses registros resultam, na realidade, em registros de biópsias renais, sofrendo, conseqüentemente, a influência das diferentes políticas locais para a realização dessas biópsias.

A epidemiologia das doenças glomerulares pode variar amplamente nas diferentes regiões do mundo. No Uruguai, dados do Registro Uruguaio de Glomerulopatias (foram avaliadas 2.058 biópsias renais entre 1980 e 2003) estimam uma elevação na incidência das GN de 13pmh (entre 1989 e 1989) para 43pmh (entre 2000 e 2003), com incidência em torno de 25,3pmh para as GN primárias e de 14,2pmh para as secundárias²⁹. Essas são semelhantes às incidências relatadas na Itália (Registro Italiano de Biópsias Renais, dados até 1997) de 22,7pmh para as GN primárias e 11,1pmh para as secundárias³⁰, e na República Tcheca (Registros de Biópsias Renais da República Tcheca – 4.004 biópsias renais analisadas entre 1994 e 2000), com incidências de 32,4pmh e 13,8pmh, respectivamente²⁸. Na Dinamarca (Registro de Biópsias Renais Dinamarquês, que incluiu 2.325 biópsias entre 1985 e 1997), a incidência de GN (primárias e secundárias) foi de 39,9pmh³¹, na Espanha (Registro Espanhol de Glomerulonefrites, até 1999) foi de 48pmh³² e na França (estudo realizado na França Ocidental que avaliou 1.742 biópsias renais entre 1976 e 2002) de 77pmh para as GN primárias. A maior taxa de incidência no estudo francês pode ser explicada pelo elevado número de biópsias realizadas em pacientes com proteinúria e/ou hematúria assintomáticas, mas, sobretudo, em pacientes com IRC (81% dos pacientes que iniciaram TSR em janeiro de 1981, naquela região, com hipótese de GN como causa da IRC, possuíam diagnóstico histológico). Nesse país, a incidência anual das GN primárias vem diminuindo nos últimos seis anos, a não ser na faixa etária entre 60 e 79 anos, na qual a incidência aumentou nesse período. Essa ocorrência tem sido atribuída ao aumento na expectativa de vida da população³³.

Na maioria dos registros, GN são mais frequentes em homens: na Espanha, há predomínio, na razão de 3:2, do sexo masculino, em todas as faixas etárias³²; na Dinamarca, os homens correspondem a 59% dos casos de GN³¹. Vários estudos confirmam que a nefrite lúpica (NL) é mais freqüente em mulheres³²; na República Tcheca, 77,2%²⁸, e na Dinamarca, 76% dos casos de NL ocorreram no sexo feminino³¹, e este respondeu por 55% das GN secundárias na Itália. Nesse país, algumas GN primárias como doença de lesões mínimas (DLM) – sexo feminino (F) 10,3% x masculino (M) 7,4% – glomerulosclerose focal e segmentar (GESF) – F 14,7% x M 12,3% – e GN Mesangiocapilar (GNMC) – F 8,0% x M 6,2% – também foram mais frequentes em mulheres³⁴.

Síndrome nefrótica foi o quadro clínico mais comum, como indicação de biópsia renal, no Uruguai (> 30% dos casos)²⁹, na Espanha (35,5%)³², na República Tcheca (39,3%)²⁸ e no Peru (44%)³⁵. Na Itália, as principais indicações foram as anormalidades urinárias assintomáticas (AUA), ou seja, hematúria microscópica e/ou proteinúria não-nefrótica, com função renal normal, correspondendo a 51% dos casos de GN primárias e 48% das secundárias³⁰. No Uruguai, a freqüência das AUA como indicação de biópsia renal aumentou

de 14% (1980-1989) para 22,7% (2000-2003), o que pode justificar o aumento da incidência geral das GN nesse período²⁹.

Entre as GN primárias, a nefropatia por IgA (NIgA) foi a mais freqüentemente encontrada na França (incidência de 26 a 28pmh)³³, na Holanda (aproximadamente 11% dos casos)³⁶ e na República Tcheca (34,5%)²⁸. Na Itália, a GN membranosa (GNM) foi a mais freqüente³⁰, enquanto na Dinamarca, esta foi a mesangioproliferativa (GNMesP) (26,1% dos casos), o que pode ser justificado pela política local para a realização de biópsia renal que priorizava biopsiar os quadros clínicos mais graves e pelo fato de que a avaliação por imunofluorescência não foi realizada em 22% das amostras de tecido renal, o que pode ter subestimado o diagnóstico de NIgA³¹. No Uruguai, a GESF (29,3% dos casos) e a DLM (19,6%) foram as GN primárias mais comuns²⁹, enquanto no Peru, a GN membrano-proliferativa (GNMP) (14,8%) seguida da GESF (13,9%), foram as mais freqüentes³⁵. Na África do Norte, há maior prevalência das formas proliferativas¹². Dos pacientes que se apresentaram com síndrome nefrótica (SN), a GNM foi o principal achado da biópsia renal na Itália (44,1%)³⁰, Espanha (24,2%)³² e Holanda³⁶, e a DLM na República Tcheca (14,9%)²⁸, Japão (37,7%)³⁷ e Coreia (59,4%)³⁸. Nestes últimos países, 17,7%, 20% e 40,5% das biópsias renais foram realizadas em crianças, respectivamente^{28,37,38}. Estudos americanos têm evidenciado que, desde 1995, a GESF é a principal causa de síndrome nefrótica, em adultos, nos EUA³⁹⁻⁴¹.

Algumas características têm sido observadas no comportamento epidemiológico dos diversos tipos histológicos de GN. Assim como já relatado nos EUA³⁹⁻⁴¹, também na Espanha³², Singapura e Peru³⁵, tem-se observado um aumento na incidência anual de GESF como causa de síndrome nefrótica. Diferentemente, no Uruguai, evidenciou-se diminuição na freqüência de GESF de 36,3% entre 1995 e 1999 para 27,1% entre 2000 e 2003²⁹. Acredita-se que fatores raciais, ambientais e nutricionais possam estar implicados nesse comportamento³².

A NIgA é o tipo mais freqüente de GN em muitos registros, e sua freqüência vem aumentando no Uruguai (de 5,2% entre 1980 e 1989 para 17,5% entre 2000 e 2003)²⁹ e na República Tcheca, onde esse aumento ocorreu associado à diminuição na incidência de GN mesangial²⁸. Provavelmente a associação do aumento de indicações de biópsias renais por AUA e a maior freqüência de avaliação das amostras das biópsias por imunofluorescência podem justificar esse incremento no diagnóstico de NIgA. Alguns relatos, no entanto, continuam referindo baixas incidências de NIgA em certas populações, como em Lima (Peru), onde ela correspondeu a 1,5% dos casos de GN. Além da política de biópsia renal, características raciais foram relatadas como possível explicação para a baixa incidência encontrada, já que há indícios de que a NIgA é mais comum em caucasianos e asiáticos, e todos os pacientes do estudo peruano eram "mestiços"³⁵.

Por outro lado, a GNMP é atualmente referida, na maioria dos registros europeus, como um tipo pouco freqüente. Na Espanha, em séries publicadas entre 1970 e 1980, a GNMP era responsável por quase metade dos casos de síndrome nefrótica, observando-se um declínio significativo na década de 1980⁴². Atualmente, segundo o Registro Espanhol, a GNMP é responsável por cerca de 6,9% dos casos de síndrome nefrótica em adultos³². Diminuição na incidência anual de GNMP também tem sido observada na França³³ e no Uruguai (de 10% na década de 1980 para 4% na década de 1990, e 5,5% entre 2000 e 2003), mas sua freqüência ainda permanece elevada em regiões com baixas condições socioeconômicas. Em relação ao comportamento dessas glomerulopatias, há a hipótese de que as más condições de higiene e saneamento, nos primeiros anos de vida, podem dar proteção contra enfermidades atópicas e explicar o predomínio da NIgA e DLM em países desenvolvidos. De maneira inversa, as más condições de higiene explicariam o predomínio da GNMP em países pobres ou em vias de desenvolvimento. Na América do Sul, a incidência de GNMP associa-se a baixos níveis socioeconômicos e é mais freqüente no Paraguai (37,6%) e Peru (11,8%) que no Uruguai (3,4%). Por outro lado, DLM e NIgA predominam no Uruguai, com freqüências de 16,1% e 12,4%, respectivamente, enquanto estas são de 5,5% e 1,5% no Peru e 1% e 3% no Paraguai, respectivamente²⁹.

A GN secundária mais freqüente foi a NL, como evidenciado nos registros da Espanha³² e República Tcheca²⁸, e em estudos de Lima (Peru)³⁵. Na Holanda, a NL constitui o segundo maior tipo histológico de GN secundária, sendo ultrapassada pelas GN crescênticas associadas ao ANCA³⁶.

Tem crescido o número de relatos de aumento da freqüência de glomerulopatias em idosos. Na França, a incidência de doenças glomerulares primárias aumentou, na faixa etária de 60 a 79 anos, entre 1996 e 2002³³; na Dinamarca, a incidência de GN em idosos praticamente dobrou durante os 12 anos de estudo³¹, o que também foi observado em um estudo italiano⁴³; no Uruguai, o percentual de pacientes com idade superior a 65 anos aumentou de 8,1% no período de 1980 a 1989 para 13,3% entre 2000 e 2003²⁹. Um dos motivos seria o aumento da idade média dos pacientes biopsiados, que reflete mudança na política de realização de biópsias renais, com maior indicação de biópsias em pacientes idosos, o que é conseqüência do aumento da expectativa de vida da população³³. Na Itália (45,2% dos casos de GN)³⁰, República Tcheca (11%)²⁸, Espanha (28% dos casos de SN)³² e França³³, o tipo mais freqüente em idosos foi a GNM. É importante a freqüência das GN secundárias a vasculites nessa população, e constitui-se no tipo mais freqüente de GN em pacientes com idade superior a 65 anos no Uruguai (20,6%)²⁹ e o segundo mais freqüente na República Tcheca (10,7%)²⁸. Vasculites também são a principal causa de síndrome nefrítica em idosos na Espanha³². Na França, foi observado aumento de cinco vezes na incidência anual de GN cres-

cênica proliferativa nos pacientes com idade superior a 60 anos, entre 1976-1985 e 1996-2002. O aumento foi ainda mais significativo em mulheres com idade superior a 80 anos de idade³³.

A comparação dos estudos epidemiológicos a respeito das glomerulopatias é difícil, já que muitos não podem ser considerados representativos da população onde foram realizados, bem como as diferenças de frequência das diversas formas histológicas nem sempre indicam as variações verdadeiras de suas incidências e podem estar vinculadas aos critérios de indicação da biópsia renal. Levando-se em consideração esses fatores de erro, acredita-se que as diferentes características epidemiológicas das glomerulopatias, nas diferentes regiões do mundo, podem estar relacionadas com as diferenças genéticas entre as populações e/ou com a exposição ambiental a antígenos ou outros agentes desencadeantes ou indutores dessas doenças²⁹.

Epidemiologia das glomerulonefrites no Brasil

As GN constituem a maior causa de IRC no Brasil²¹. O quadro em que se apresentam essas doenças no território brasileiro, no entanto, ainda é pouco conhecido, devido, principalmente, à escassez de registros a esse respeito. O Brasil não possui um registro nacional de glomerulopatias, mas apenas poucos registros regionais ou, ainda, restritos a centros médicos específicos. Sabendo-se da grande dimensão territorial do País, bem como das evidentes diferenças socioeconômicas entre suas regiões, não é possível extrapolar, com segurança, dados epidemiológicos de um determinado local para outro, ou tê-los como representação das estatísticas do Brasil, como um todo.

O maior banco de dados regional sobre GN faz parte do Registro Paulista de Glomerulopatias (RPG), que coleta informações de onze centros médicos do Estado de São Paulo, desde maio de 1999. São Paulo constitui o mais populoso e rico estado brasileiro e recebe pessoas de todas as regiões do País em busca de assistência médica. Por esse motivo, é possível que estudos epidemiológicos ali realizados possam, de certa forma, ser representativos de todo o País. Até janeiro de 2005, haviam sido diagnosticados 1.844 casos de glomerulopatias. A indicação mais comum para a realização da biópsia renal foi síndrome nefrótica (41,5%), seguida de hematúria/proteinúria assintomática (27,2%). Houve predomínio das doenças glomerulares primárias (61,7%). Destas, a mais comumente encontrada foi a GESF (29,7%), seguida da GNM (20,7%) e da NIgA (17,8%). GNMP foi encontrada em 7% dos casos⁴⁴.

Esse achado está de acordo com um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), que revisou as biópsias renais realizadas naquele centro, de 1979 a 1999, e analisou 943 casos com diagnóstico de GN primária, encontrando GESF como a lesão histológica mais prevalente (n = 279; 29,6%), também seguida da GNM (n = 140). GNMP e NIgA ocorreram em frequências semelhantes (n = 109 casos, cada). A síndrome nefrótica foi a indicação de biópsia

renal em dois terços dos pacientes. NIgA foi o diagnóstico mais freqüente entre pacientes não-nefróticos, o que corrobora a hipótese de que a apresentação clínica no momento da biópsia pode influenciar a distribuição de doenças glomerulares em diferentes estudos.

Além do fato de que o predomínio do quadro de síndrome nefrótica, no momento da biópsia, pode contribuir para uma frequência elevada de GESF nos estudos brasileiros, é possível que exista a participação de outros fatores⁴⁵. Acredita-se que GESF é mais comum em negros^{39,40}. Infelizmente, uma classificação racial acurada é difícil de ser feita na população brasileira, que é constituída por uma população heterogênea, resultante da interação de três povos: europeus (portugueses), africanos e americanos (índios nativos). Em cidades como São Paulo, a imigração de asiáticos e outros europeus torna essa formação ainda mais complexa. Desse modo, a classificação racial é comumente subjetiva⁴⁵. Além disso, dados recentes têm mostrado que essa classificação racial subjetiva no Brasil é duvidosa, pois a aparência física é um preditor ruim da presença de genes de ancestrais africanos⁴⁶. No estudo da USP, embora apenas 53% dos registros fizessem referência à raça, foi observado que GESF foi o principal achado em todas as categorias raciais (incluindo "brancos"), mas era bem mais freqüente naqueles nomeados "pardos" (intermediário entre branco e negro) e negros⁴⁵. Um estudo do Nordeste do Brasil (Salvador - BA), que avaliou 173 pacientes com o diagnóstico de GN, verificou que GESF foi o tipo histológico mais prevalente entre negros e "mulatos" (48,3% dos casos × 39,6% em brancos), enquanto GNMP foi o tipo mais freqüente em brancos (45,3% dos casos × 21,7% em negros e "mulatos")⁴⁷. Acredita-se, assim, que a composição racial da nossa população pode ter influência na prevalência de GESF, embora a magnitude desse possível efeito não possa ser determinada⁴⁵.

Nesses dois últimos estudos, houve predominância do sexo masculino^{45,47}, como na maioria dos dados da literatura mundial. No entanto, os dados do RPG encontraram 56% dos casos de glomerulopatias no sexo feminino, o que pode ser explicado pela alta incidência de NL, que constituiu, naquele estudo, o tipo histológico mais freqüente dentre as GN primárias e secundárias⁴⁴.

Como observado em outros países, o quadro de apresentação das GN, no Brasil, vem-se modificando ao longo do tempo. Tem-se verificado um aumento na frequência de GESF nos últimos anos (de 22,3% no período de 1979-1983 para 33,9% de 1994-1999). Associado a isso, vem sendo observada uma diminuição na ocorrência de GNMP (de 19% entre 1979 e 1983 para 11,3% entre 1994 e 1999) e GN pós-infecciosa (de 5,6% entre 1979 e 1983 para 0,7% entre 1994 e 1999)⁴⁵. No RPG, com dados mais recentes, a GNMP representa apenas 7% dos casos de GN primária⁴⁴. Há dados que sugerem que a mortalidade por doenças infecciosas tem diminuído, na última década, no Sudeste do País e, talvez, esta seja uma das razões para a mudança na frequência de GNMP e GN pós-infecciosa⁴⁸. Ape-

sar desse comportamento, a GNMP ainda é uma causa prevalente de GN em nosso meio, sendo, em algumas Regiões do Nordeste brasileiro, o diagnóstico mais comum entre pacientes com GN primária e secundária⁴⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da epidemiologia das doenças renais é de grande interesse, particularmente em nossos dias, quando o aumento da sua frequência vem atingindo proporções epidêmicas em muitas regiões do planeta e as estimativas referentes ao número de pessoas com doença renal crônica feitas para os próximos anos são assustadoras, gerando preocupação tanto em termos dos cuidados a serem prestados à população como o custo por tal atendimento. O conhecimento da epidemiologia dessas doenças pode ser relevante para a definição das medidas preventivas a serem instituídas e para o planejamento da estrutura de TSR, por exemplo.

Pudemos observar ao longo do texto a influência de fatores socioeconômicos, étnicos e até geográficos na distribuição das doenças. Além disso, vimos que polítics de saúde, posicionamentos culturais ou religiosos e mesmo rotinas médicas, em diferentes regiões, interferem sobremodo nos achados referentes a essas doenças. Apesar de todas essas dificuldades, é importante ter uma visão geral da situação das doenças renais no mundo. O conhecimento deste contexto global permite-nos levantar hipóteses para explicar as mudanças em termos de epidemiologia das doenças renais, suas implicações e possíveis abordagens, assim como a preocupar-nos com um futuro próximo e a investir em prevenção.

A situação dos registros de doenças renais é deficiente não só no Brasil, como também em quase todo o mundo. O conhecimento do que já existe, dos erros já cometidos e da importância dessas informações pode ajudar-nos a desenvolver registros adequados e que reflitam de forma mais fidedigna e abrangente a situação das doenças renais em nosso país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROUQUAYROL MZ, GOLDBAUM M: Epidemiologia, história natural e prevenção de doenças, em Rouquayrol MZ, Almeida-Filho N: *Epidemiologia e Saúde* (5ª ed), editado por Rouquayrol MZ, Almeida-Filho N, Rio de Janeiro, Medsi, 1999, pp 15-30.
2. NAKAI S, SHINZATO, SANAKA T, et al: The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of december 31, 2000). *J Jpn Soc Dial Ther* 35:1155-1184, 2002.
3. WAKAI K, NAKAI S, KIKUCHI K, et al: Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted rates by gender and cause. *Nephrol Dial Transplant* 19:2044-2052, 2004.
4. World Development Report, in *World Bank*, 2000/2001, pp 274-275.
5. SITPRIJA V: Nephrology in South East Ásia: fact and concept. *Kidney Int* 63 (Suppl 83):S128-S130, 2003.
6. The World Health Report: Conquering suffering, enriching humanity. *World Health Forum* 18:248-260, 1997.
7. BARSOUM RS, RIHSN ZE, IBRAIM AS, LEBSTEIN A: Long term intermittent haemodialysis in Egypt. *Bull World Health Organ* 51:647-654, 1974.
8. NAICKER S: End-stage renal disease in sub-Saharan and South África. *Kidney Int* 63 (Suppl 83):S119-S122, 2003.
9. Combined Report on Maintenance Dialysis and Transplantation in the Republic of South África, in *South African Dialysis and Transplantation Registry Report*, edited by Du Toit ED, Pascoe M, MacGregor K, Thomson PD, Cape Town, 1994.
10. VERIAVA Y, du TOIT E, LAWLEY CG, et al: Hypertension as a cause of end stage renal failure in South África. *J Hum Hypertens* 4:379-383, 1990.
11. McLIGEYO SO, KAYIMA JK: Evolution of nephrology in East África in the last seventy years – Studies and practice. *East Afr Med J* 70:362-368, 1993.
12. BARSOUM RS: End-stage renal disease in North África. *Kidney Int* 63 (Suppl 83):S111-S114, 2003.
13. BARSOUM RS: End stage disease in the developing world. *Artif Organs* 26:735-736, 2002.
14. RAYANE T, HADDOUM F: Chronic renal failure in Algeria. Renal replacement therapy strategies and progression (abstract). *Saudi Kidney Dis Transplant Bull* 4(Suppl 1):118, 1993.
15. KAMOUN A, JAWAHDOU F, HACHICHA J, et al: Causes of end-stage chronic kidney failure in children in Tunisia. *Arch Pediatr* 4:196-198, 1997.
16. BOURQUIA A (ed): *La dialyse au Maroc: Realites et Perspectives*, Casablanca, Edit Consulting, 1996.
17. KAMOUN A, DAUDON M, ZGHAL A, et al: Primary hyperoxaluria: Tunisia experience apropos of 24 pediatric cases. *Nephrologie* 18:59-64, 1997.
18. MORTADA WI, SOBH MA, EL-DEFRAWY MM, FARAHAT SE: Study of lead exposure from automobile exhaust as a risk for nephrotoxicity among traffic policemen. *Am J Nephrol* 21:274-279, 2001.
19. BARSOUM RS: Renal transplantation in a developing country: The Egyptian 17-yr experience. *Afr J Health Sci* 1:30-36, 1994.
20. NORONHA IL, SCHOR N, COELHO SN, et al: Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 12:2234-2243, 1997.
21. ATS R, ROMÃO Jr JE, NORONHA IL: Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. *Kidney Int* 63 (Suppl 83): S131-S134, 2003.
22. SESSO R, ANÇÃO MS, MADEIRA AS: Epidemiologic aspects of the dialysis treatment in Grande São Paulo. *Rev Assoc Méd Brás* 40:10-14, 1994.
23. Brazilian Ministry of Health: *Medical Assistance to the Chronic Renal Failure Patient*. Brasília, Brazil, 1997.
24. US Renal Data System: Annual Data Report. Bethesda, US. Department of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2005.
25. PINTO SW, SESS R, VASCONCELOS E, et al: Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 38:249-255, 2001.
26. VINCENT JL, BOTA DP, BACKER D: Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs* 27:1013-1018, 2004.
27. LAMEIRE N, BIESEN WV, VANHOLDER R: Acute renal failure. *Lancet* 365:417-430, 2005.
28. RYCHLIK I, JANCOVA E, TESAR V, et al: The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 19:3040-3049, 2004.
29. MAZZUCHI N, ACOSTA N, CAORSI H, et al: Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínica de las glomerulopatías em el Uruguay. *Nefrología* 25:113-120, 2005.
30. SCHENA FP and the Italian Group of Renal Immunopathology: Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies: frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12:418-426, 1997.
31. HEAF J, LOKKEGAARD H, LARSEN S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 14:1889-1897, 1999.
32. RIVERA F, LÓPEZ-GÓMEZ JM, PÉREZ-GARCIA R: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 17:1594-1602, 2002.

33. SIMON P, RAMEE M-P, BOULAHROUZ R, et al: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 66:905-908, 2004.
34. GESUALDO L, Di PALMA AM, MORRONE LF, et al: The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 66:890-894, 2004.
35. HURTADO A, ESCUDERO E, STROMQUIST CS, et al: Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol* 53:325-332, 2000.
36. Van PAASSEN P, Van BREDA VRIESMAN PJ, van RIE H, TERVAERT JWC: Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease - The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 66:909-913, 2004.
37. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease: Nation-wide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1.850 biopsied cases. *Nephron* 82:205-213, 1999.
38. CHOI IJ, JEONG HJ, HAN DS, et al: An analysis of 4.514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 42:247-254, 2001.
39. HASS M, MEEHAN SM, KARRISON TG, SPARGO BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 30:621-631, 1997.
40. KORBET SM, GENCHI RM, BOROK RZ, SCWARTZ MM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephritic adults. *Am J Kidney Dis* 27:647-651, 1996.
41. BRADEN GL, MULHERN JG, O'SHEA MH, et al: Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 35:878-883, 2000.
42. Study Group of the Spanish Society of Nephrology: Progressively decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish adult population. *Nephron* 52:370-371, 1989.
43. STRATTA P, SEGOLONI GP, CANAVESE C, et al: Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 27:631-639, 1996.
44. MALAFRONTI P, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, BETONICO GN, et al (by RPG): Paulista Registry of Glomerulopathies: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 (*in press*).
45. BAHIENSE-OLIVEIRA M, SALDANHA LB, ANDRADE MOTA EL, et al: Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 61:90-97, 2004.
46. PARRA FC, AMADO RC, LAMBERTUCCI J, et al: Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:177-182, 2003.
47. LOPES AA, SILVEIRA MA, MARTINELLI RP, ROCHA H: Associação entre raça e incidência de doença renal terminal secundária a glomerulonefrite: influência do tipo histológico e da presença de hipertensão arterial. *Rev Ass Med Brasil* 47:78-84, 2001.
48. KERR-PONTES IR, ROUQUAYROL MZ: A medida da saúde coletiva, em *Epidemiologia e Saúde*, editado por Rouquayrol MZ, Almeida-Filho N, Rio de Janeiro, Medsi, 1999, pp 31-68.
49. MELO SM, LOPES LV, CAVALCANTE A, et al: Glomerular diseases in adults in the Northeast of Brazil: a clinical and pathological study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 10:110A, 1999.

6

AINDA É IMPORTANTE IDENTIFICAR O REFLUXO VESICoureTERAL EM INFECÇÃO URINÁRIA EM PEDIATRIA?

Noemia Perli Goldraich



INTRODUÇÃO

A infecção urinária (IU) é, depois das respiratórias, a infecção bacteriana mais freqüente em crianças, no Brasil¹. Em países, como os Estados Unidos, que adotaram a vacinação universal na infância com conjugados para *Haemophilus influenzae* tipo b e para *Pneumococco*, ela já se tornou a etiologia mais comum de infecção grave em lactentes e pré-escolares devido à redução dramática na prevalência das infecções por esses agentes². A IU é responsável por 50% das infecções bacterianas graves em recém-nascidos^{3,4} e diagnosticada em 15% das crianças brancas (5,4% nos meninos e 25,4% das meninas) com idades até 1 ano, que consultam por febre em emergências pediátricas⁵. Estima-se que 7% das meninas e 2% dos meninos irão apresentar uma IU sintomática antes dos 6 anos de idade⁶.

Refluxo vesicoureteral primário (RVU) é uma anomalia congênita que consiste na passagem retrógrada de urina da bexiga para o ureter, na ausência de outras anormalidades obstrutivas ou neuromusculares no trato urinário. Ele é comum tanto em crianças com IU como naquelas com anomalias no trato urinário⁷. Em indivíduos da raça negra, a ocorrência de RVU é significativamente menor que em brancos^{8,9}. Não há diferenças entre brancos e hispânicos¹⁰.

Entre 1950 e 1970, foram realizados vários trabalhos em crianças aparentemente normais para estabelecer a prevalência de RVU. Bailey¹¹ revisou estes estudos e concluiu que, em lactentes e crianças saudáveis, a ocorrência de RVU variava entre 0,4 e 1,8%. Recentemente, Sargent¹² revisou mais de 250 artigos que relatavam os resultados da uretrocistografia miccional (UCM) realizada com diferentes indicações, para a identificação de RVU, em diversos grupos de pacientes pediátricos e estimou as prevalências, com intervalos de confiança de

95%, nesses grupos. Em *crianças normais*, o valor encontrado para a ocorrência de RVU foi de 9%. Em crianças com IU, ele calculou que a prevalência de RVU seria de 31% e não encontrou diferenças significativas entre pacientes com pielonefrite clínica, IU sintomática e com bacteriúria assintomática.

Em 1960, Hodson e Edwards¹³ estabeleceram uma relação causal entre o RVU e a ocorrência de cicatrizes renais na urografia excretora em crianças com IU. Eles demonstraram que as cicatrizes típicas de pielonefrite crônica eram um fenômeno próprio do período de crescimento rápido do rim, quando ele é mais vulnerável aos efeitos do RVU. Em um modelo experimental, em miniporcos nos quais o RVU era induzido cirurgicamente, Hodson et al⁴ concluíram que o fator mais importante na gênese das cicatrizes renais de pielonefrite crônica era o aumento da pressão no trato urinário superior, decorrente da presença de RVU e de alterações no funcionamento normal da bexiga. Contrapondo-se a esses estudos, Ransley e Risdon¹⁵, também em miniporcos com RVU induzido cirurgicamente, e Roberts¹⁶, em macacos com RVU, destacaram a IU como o fator essencial para o aparecimento das cicatrizes renais. Estudos clínicos realizados por Winberg et al¹⁷, na Suécia, pelo grupo de Smellie¹⁸, na Inglaterra, corroboraram o papel da infecção e passaram a defender o tratamento conservador dessas crianças com quimioprofilaxia prolongada, contrapondo-se ao tratamento cirúrgico do RVU, que era a regra até então. No Brasil, o grupo de Goldraich¹⁹ foi pioneiro no tratamento conservador do RVU.

Apesar da disputa entre a importância da infecção e da pressão, todos os grupos estavam de acordo quanto à necessidade da presença de RVU para que se instalassem as lesões no rim. *O RVU passou a ser considerado*

um fator de risco para pielonefrite aguda, IU febris de repetição, pielonefrite crônica, hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. Mais ainda, muitos autores sugeriram que havia uma relação direta entre este risco e o grau de RVU²⁰.

A denominação de *nefropatia do refluxo* foi introduzida em 1973 por Bailey²¹ e popularizou-se para individualizar o conjunto de lesões renais dependentes de RVU, semelhantes em distribuição e intensidade às aquelas descritas como as da pielonefrite crônica, definida *in vivo* por suas características morfológicas – perda, focal ou difusa, irreversível, do parênquima renal²². A UCM passou a ser um exame obrigatório na avaliação de crianças com IU desde então. Ela é, até hoje, o padrão-ouro para o diagnóstico de RVU²³.

Quanto ao tratamento do RVU, ocorreu uma modificação radical. Ele deixou de ser uma doença essencialmente cirúrgica e passou a ser tratado conservadoramente. Inúmeros estudos controlados demonstraram que o tratamento cirúrgico não apresenta nenhuma vantagem sobre o tratamento clínico quanto à preservação da função renal, mesmo em pacientes com RVU graves²⁴⁻²⁸.

A UCM envolve a realização de cateterismo uretral. É um exame invasivo, desconfortável, que envolve radiação e associa-se com o risco de causar IU iatrogênica^{29,30}. Mesmo atendendo a todos os cuidados da técnica, pode haver falha na demonstração do RVU em até 20%⁷. Portanto, *para que se continue a indicar este exame na era da Medicina Baseada em Evidências, é necessário que se justifiquem sua indicação, os riscos e os custos envolvidos por meio dos benefícios obtidos decorrentes de intervenções, que serão instituídas, baseadas no seu resultado.*

O objetivo deste capítulo é revisar a importância do RVU na gênese das lesões renais associadas com IU febril em lactentes, tendo por base os novos conhecimentos sobre sua etiopatogenia e, considerando a prevalência de IU febril nessas crianças com idades até 2 anos, *questionar a indicação indiscriminada da UCM na investigação por imagem de todos os lactentes* nos quais se faz o diagnóstico de uma IU febril.

REFLUXO VESICoureTERAL E CICATRIZES RENAIIS

Estudos experimentais e clínicos, nos quais se utilizou a cintilografia renal com DMSA (ácido dimercapto-succínico), mostraram que cicatrizes renais podem ocorrer, após quadro de IU febril, em pacientes nos quais não se conseguiu evidenciar a presença de RVU, chamando a atenção para o papel da virulência bacteriana e dos fatores de defesa do hospedeiro^{31,32}. Alterações agudas dependentes de pielonefrite aguda são evidenciadas, em diferentes séries da literatura, na cintilografia com DMSA, em 32 a 80% das crianças com IU febril, enquanto RVU é demonstrado concomitantemente em 28 a 50% delas³². Entretanto, parece haver uma associação entre a intensidade do RVU e a presença de pielonefrite aguda no DMSA. Entretanto, hoje está bem estabelecido

do que pielonefrite pode até ser mais freqüente na ausência de RVU. Estudos de seguimento com a cintilografia com DMSA mostraram que as cicatrizes só se desenvolvem naquelas áreas onde previamente havia captação diminuída do radiofármaco (correspondentes às zonas de pielonefrite aguda). Resolução completa desses focos tem sido relatada em 52-60% das crianças acompanhadas³². Na tabela 6.1 estão apresentadas as porcentagens de evolução para cicatrizes renais após episódio de pielonefrite aguda, em crianças com e sem RVU, em diferentes séries da literatura. Evidencia-se, assim, que o *dano permanente se estabelece, secundário à pielonefrite aguda, independente da presença de RVU.*

Tabela 6.1 – Ocorrência de cicatrizes renais em pacientes com infecção urinária febril com e sem RVU demonstrado na UCM, em diferentes séries da literatura.

Autor	Com RVU		Sem RVU	
	n	(%)	n	(%)
Rosenberg et al ³³	2/17	12	2/14	28
Stockland et al ³⁴	4/33	42	23/119	19
Rushon et al ³¹	3/12	25	7/19	37
Gari net al ³⁵	8/20	40	7/12	58

Por outro lado, rins contraídos e/ou com cicatrizes também são identificados em recém-nascidos e em lactentes, nos quais foi feito o diagnóstico intra-útero de RVU e que não apresentaram IU no período pós-natal, caracterizando que eles dependem de displasia renal e não da combinação de RVU e IU¹⁶. Por isso, o diagnóstico diferencial entre nefropatia do refluxo, cicatrizes renais e displasia renal congênita nem sempre pode ser estabelecido com facilidade em uma criança (Fig. 6.1). O aspecto morfológico pode ser exatamente igual. Pode haver IU e RVU associados, em ambas as condições. A ultra-sonografia intra-útero permite o diagnóstico diferencial, assim como o seguimento no período pós-natal, comprovando a ausência de IU antes da realização da cintilografia com DMSA.



Figura 6.1 – Cintilografia renal com DMSA de um lactente de 6 meses. Nefropatia de refluxo, cicatrizes renais ou displasia renal congênita? O diagnóstico diferencial entre estas entidades nem sempre é possível, mesmo quando se demonstra a presença de RVU.

INFECÇÃO E CICATRIZES RENAIIS

Os fatores de virulência da *Escherichia coli* são bem conhecidos, assim como seu mecanismo de aderência ao uroepitélio^{36,37}. Demonstrou-se que há associação entre a gravidade da pielonefrite aguda e os fatores de virulência da bactéria, mas não há fatores de virulência da bactéria associados a cicatrizes renais e progressão da doença. Mais ainda, em muitas cepas de bactérias isoladas de crianças com cicatrizes, os fatores de virulência estavam ausentes, sugerindo que fatores do hospedeiro seriam mais importantes³⁶. A presença de RVU não explica as diferenças qualitativas na resposta tecidual e na inflamação. Os receptores para *P-fimbriae* selecionam as bactérias infectantes, mas não explicam a tendência a desenvolver cicatrizes³⁶.

Neste cenário, estudos mais recentes com biologia molecular mostraram, em ratos e em pacientes, que os neutrófilos são efetores cruciais da defesa do trato urinário do hospedeiro e que *disfunções dos neutrófilos – dependentes de expressão defeituosa de receptores da interleucina-8 (IL-8) – resultam em pielonefrite aguda e em cicatrizes renais*^{38,39}. Frensdú et al³⁹ estudaram a expressão de IL-8 em 12 crianças (2 meninos e 10 meninas, mediana de idades: 10 anos) com pielonefrite aguda documentada na cintilografia renal com DMSA, 7 delas com RVU e 12 controles sem IU documentada. As coletas de sangue foram feitas na ausência de IU e de tratamento e repetidas um ano após. Eles demonstraram que havia redução na expressão de IL-8 nestas crianças, quando comparadas com os controles sem IU.

O rato mIL-8Rh é o primeiro exemplo de gene ligado à suscetibilidade do hospedeiro e este rato mutante, desenvolvido por Svensson et al³⁸, constitui-se na evidência de que a pielonefrite aguda e as cicatrizes renais são precipitadas por um único defeito genético. Ele oferece a primeira oportunidade de modelo experimental da doença humana sem manipulação mecânica ou farmacológica. Nos modelos experimentais anteriores nos quais se produziram cicatrizes renais, além da infecção, foi necessário produzir, cirurgicamente, obstrução e RVU para alterar o funcionamento normal do trato urinário^{14,15} ou fazer a injeção direta das bactérias e traumatismo direto⁴⁰. Em macacos, a obstrução foi usada para causar uma condição de infecção mais crônica e a ação de anti-inflamatórios e imunossupressores na gênese da pielonefrite aguda e das cicatrizes renais foi estudada¹⁶.

Os ratos, usados por Svensson et al³⁸, apresentam RVU espontâneo, de grau moderado, e são resistentes à IU. Por meio de uma modificação genética, eles obtiveram uma cepa de ratos nos quais havia ausência de receptores para IL-8 (ratos mIL-8-Rh-/-), o que os tornou suscetíveis a IU, enquanto os ratos mIL-8-Rh+/+, controles, permaneceram resistentes a IU, com o mesmo grau de RVU espontâneo. Todos os ratos foram infectados com *Escherichia coli* isolada de uma criança com pielonefrite aguda. No grupo IL-8-Rh-/-, 19/30 (63%) morreram em dois dias com quadro sistêmico semelhante à

bacteriemia. Os 11 restantes permaneceram infectados e desenvolveram lesão renal progressiva, com acúmulo patológico de neutrófilos, formação de abscesso e necrose papilar. Todos os ratos mIL-8-Rh+/+ sobreviveram, sem desenvolver infecção. **A infiltração patológica por neutrófilos é o mecanismo-chave do processo de formação da cicatriz.** Parece paradoxal que essa quantidade enorme de neutrófilos não seja capaz de remover as bactérias, mas esses neutrófilos dos ratos mIL-8Rh-/- apresentam provavelmente ativação defeituosa. Esses pesquisadores documentaram a história natural da progressão da infecção desde a mucosa do trato urinário até o aparecimento de cicatrizes renais nos ratos mIL-8Rh-/-, que é precipitada por um único defeito genético^{37,38}.

CICATRIZES RENAIIS OU DISPLASIA?

Goldraich e Goldraich⁴¹, em 1992, estudaram 202 crianças nas quais a RVU havia sido identificada em 314 rins durante a investigação do trato urinário que se seguiu ao diagnóstico de uma IU febril. Desses, 314 rins com RVU, 137 (43%) apresentavam cicatrizes ou eram contraídos. A prevalência de dano renal foi igual em ambos os sexos, mas a gravidade foi maior no sexo masculino ($p < 0,05$), indicando a necessidade de se estratificar os resultados por sexo e idade.

Estudos em pacientes com RVU diagnosticado intra-útero também sugeriram um padrão de comportamento diferente em ambos os sexos: rins normais com RVU leve encontrado principalmente em meninas, e RVU grave associado a dano renal, que se instala no período antenatal e que é quase exclusivo do sexo masculino⁴².

Wennerström et al⁴³ relataram, em 2000, as observações de 753 urografias excretoras realizadas em 1.221 pacientes com idades entre 0 e 15 anos com a primeira IU sintomática (652 febris) e identificaram 74 crianças (21 meninos e 53 meninas) com cicatrizes. Eles classificaram estas cicatrizes em:

- *primárias ou congênitas*: 34 (18 meninos e 16 meninas);
- *adquiridas*: 40 (3 meninos e 37 meninas).

Constataram que as cicatrizes do tipo primário ocorreram em 86% dos meninos e em 30% das meninas. RVU com dilatação ureteral foi demonstrado em 67% dos meninos com cicatrizes primárias e em apenas 23% das meninas com este tipo de cicatriz. IU de repetição foram raras em meninos, enquanto as meninas com cicatrizes adquiridas apresentaram significativamente mais episódios recorrentes de IU do que as meninas com rins normais.

Durante o *Italkid Project*, um estudo prospectivo populacional, iniciado em 1990, que inclui todos os pacientes com idades de até 20 anos com filtração glomerular menor que 75 mL/min/1,73m², atendidos em diferentes centros da Itália, foi encaminhado, entre 1995 e 1997, um questionário específico para todos os médicos que atendiam pacientes cuja doença básica era

RVU primário. Recentemente, foram publicados, em separado, os dados obtidos desse grupo de 284 (25,7%) pacientes oriundos de um universo de 1.197 indivíduos registrados⁴⁴. Eles observaram diferenças quanto a *sexo* (78% meninos e 22% meninas); *idade* (mediana) *no momento da inclusão*: 3 anos nos meninos e 7,9 anos nas meninas; *freqüência de diagnóstico do RVU entre 0 e 6 meses* (n = 187): 63% dos meninos e 34% das meninas (p < 0,01); *diagnóstico antenatal de RVU* (n = 191): mais freqüente em meninos (p = 0,045). O grau de *deficiência de filtração glomerular* foi semelhante em ambos os sexos, no momento da inclusão, indicando que nos meninos a lesão é mais grave desde o início e leva a uma deterioração da função renal mais rápida que nas meninas. Os autores concluem que a associação entre RVU e insuficiência renal crônica é observada principalmente em meninos, nos quais o RVU é diagnosticado precocemente e a progressão para insuficiência renal não pode ser prevenida, apesar dos cuidados instituídos (todos os pacientes eram atendidos em centros especializados com condições de prestar o melhor atendimento disponível no momento). O mecanismo da progressão da doença estaria relacionado à displasia renal e ao RVU grave.

Todos estes estudos permitem especular que em meninas o mecanismo da doença poderia ser diferente que em meninos e estaria relacionado a rins previamente normais que desenvolveriam, no período pós-natal, cicatrizes adquiridas, relacionadas com IU febris recorrentes e RVU de intensidade moderada. No quadro 6.1 está apresentada a classificação atual das cicatrizes renais.

Essa diferenciação é importante porque as cicatrizes adquiridas podem ser prevenidas.

Quadro 6.1 – Classificação das cicatrizes renais ou rins contraídos.

- Congênitas ou primárias: associadas com displasia
- Adquiridas ou pós-natais: relacionadas com episódios recorrentes de pielonefrite aguda, *com* ou *sem* refluxo vesicoureteral

FATORES DE RISCO PARA CICATRIZES RENAIIS

No quadro 6.2 estão apresentados os fatores de risco para o desenvolvimento de cicatrizes renais permanentes em lactentes com IU febril. Observa-se que RVU é um dos fatores, mas não essencial, na gênese dessas cicatrizes em crianças^{45,46}.

Quadro 6.2 – Fatores de risco para o desenvolvimento de cicatrizes renais em crianças com infecção urinária febril.

- Demora em iniciar o tratamento antimicrobiano
- Tenra idade por ocasião da primeira infecção urinária febril
- Infecções urinárias febris recorrentes
- Presença de refluxo vesicoureteral, obstrução urinária e síndrome de disfunção das eliminações

INFORMAÇÕES ATUAIS SOBRE O TRATAMENTO DO REFLUXO VESICoureTERAL

Em uma metanálise recente, Wheeler et al⁴⁷ identificaram oito ensaios clínicos (n = 859 crianças) comparando a quimioprofilaxia prolongada com o tratamento cirúrgico e antibioticoterapia (sete estudos) e antibioticoterapia *versus* nenhum tratamento (um estudo). Os desfechos analisados foram ocorrência de IU, crescimento renal, hipertensão arterial, filtração glomerular e aparecimento ou progressão de lesão renal preexistente. Concluíram que não se pode demonstrar que a identificação e o tratamento de crianças com RVU resultem em benefício clinicamente importante, tendo por base os parâmetros analisados. O possível benefício adicional da cirurgia sobre o tratamento conservador com antibióticos é, na melhor avaliação, pequeno. Assumindo que crianças com RVU em quimioprofilaxia têm risco de 20% de desenvolver IU em cinco anos, seriam necessárias cinco *reimplantações* ureterais para prevenir *uma IU febril*, sem nenhuma redução no número de crianças que desenvolveriam qualquer forma de IU ou dano renal.

Mais recentemente tem-se discutido até mesmo a validade de manter crianças com RVU sob quimioprofilaxia prolongada^{48,49}. Os primeiros estudos comparando crianças tratadas com quimioprofilaxia *versus* nenhum tratamento estão sendo publicados⁵⁰. A necessidade de realizar estudos controlados para testar a eficácia do uso de antibióticos profiláticos por tempo prolongado em crianças com RVU está sendo enfatizada^{2,49}.

REFLUXO VESICoureTERAL E INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DO TRATO URINÁRIO

As indicações para investigar o trato urinário de crianças com IU são:

1. detectar ou excluir condições clinicamente significativas que precisam ser corrigidas para evitar deterioração eminente da função renal. Exemplo: abscesso renal, cálculo obstrutivo;
2. identificar alterações passíveis de correção que predisponem a episódios recorrentes de infecção e a longo prazo e podem causar dano renal permanente. Exemplo: ureteroceles obstrutivos, distúrbio miccional, constipação;
3. determinar o grau de dano renal existente e assim estabelecer o prognóstico do paciente. Exemplo: pielonefrite aguda, cicatrizes renais bilaterais.

Vários protocolos foram propostos para atingir esses objetivos, com diferentes combinações de ultrassonografia e cintilografia renal com DMSA, que incluem sempre a UCM⁵¹⁻⁵³. Até o momento, não há consenso sobre qual o melhor protocolo a ser seguido⁵⁴⁻⁵⁹. Embora muito se tenha questionado sobre a validade da ultra-

sonografia^{55,60,61} e da cintilografia com DMSA^{32,55,62,63} na investigação inicial de lactentes com IU febril, a discussão sobre a utilidade da UCM^{64,65} é muito recente e nenhum estudo prospectivo realizado com esse objetivo foi publicado. A seguir, serão apresentados e comentados alguns trabalhos recentes que fornecem algumas evidências para esta questão.

Moorthy et al⁶⁵ estudaram, retrospectivamente, os dados de 108 lactentes (216 rins) com IU, nem sempre adequadamente documentada. Todos os pacientes realizaram ultra-sonografia, cintilografia renal com DMSA e UCM. Havia RVU em 25/216 (11,6%) rins, e a cintilografia com DMSA realizada três a seis meses após o episódio agudo de IU foi anormal em 8 (3,7%) rins. Dos 25 rins com RVU, havia cicatrizes em 4 (16%) deles. Dos rins com cicatrizes, 4 (50%) deles não apresentavam RVU. O número de pacientes com RVU e com cicatrizes nesse estudo é muito pequeno (talvez decorrente do diagnóstico equivocado de IU em algumas crianças), mas mesmo assim os autores sugerem que a proporção dos rins com RVU identificados na UCM não permite identificar a população em risco de desenvolver cicatrizes após uma IU, *indicando a pouca utilidade e a redundância deste exame na investigação da IU em lactentes.*

Gordon et al⁶⁶ realizaram uma revisão sistemática e uma metanálise que incluíram 12 estudos em crianças hospitalizadas por IU (n = 537) para avaliar a efetividade do achado de RVU como um fator preditor de dano renal na cintilografia com DMSA. Nem todos os estudos continham informações completas, tais como a idade e o sexo das crianças. No conjunto, esses pacientes apresentaram RVU na UCM em 34% e anormalidades na cintilografia renal com DMSA em 59%. Assim, a ausência de RVU na UCM não excluiu a possibilidade de haver dano renal na cintilografia dessas crianças hospitalizadas por IU. Mais ainda, este dano renal não estava relacionado à presença de RVU. *Se estes pacientes forem submetidos apenas à UCM, o dano renal deixará de ser identificado e a gravidade da condição associada à IU não será detectada.* A presença de RVU na UCM aumenta em 20% o risco de lesão renal, enquanto uma UCM negativa aumenta a probabilidade de não haver comprometimento renal em apenas 8%. Os autores enfatizam a importância de se conhecer as *limitações do RVU identificado na UCM como um método de rastreamento de dano renal nessa população.*

Hoberman et al⁵⁵ avaliaram o valor da *investigação de rotina* por imagem do trato urinário em 309 lactentes com idades entre 1 e 24 meses com IU febril de uma coorte de 421 pacientes, estudados entre 1992 e 1997, durante um ensaio clínico multicêntrico para avaliar a eficácia do tratamento antibiótico oral *versus* intravenoso. Em todos, o diagnóstico de IU foi realizado pela combinação de febre e urocultura positiva, com urina obtida por cateterismo vesical. Nas primeiras 48 horas após o diagnóstico, todos esses 309 pacientes realizavam ultra-sonografia e cintilografia renal com DMSA (para o diagnóstico de pielonefrite aguda) e,

um mês após, 302/309 (98%) foram submetidos à UCM. A cintilografia foi repetida seis meses após (para estabelecer a prevalência e a gravidade das cicatrizes renais) em 275/309 (89%) dos lactentes. *A ultra-sonografia foi normal em 88% (272/309) e a UCM não mostrou RVU em 61% (185/302).* Nos 117 (39%) pacientes com RVU, ele foi grau I e II em 57% e graus III e IV em 43%. Não houve nenhum caso de RVU de grau V. Todas as 26/275 (9,4%) crianças com cintilografia com DMSA inicial normal (sem pielonefrite aguda) permaneceram com cintilografia normal e 15% (26/173) *daquelas com pielonefrite aguda desenvolveram cicatrizes renais no seguimento.* Estas foram mais frequentes em pacientes com RVU (16/109; 15%), mas elas também ocorreram naqueles sem RVU com cintilografia inicial alterada (10/166; 10%). Assim, *diferentemente das conclusões dos autores, a UCM não modificou substancialmente a conduta, já que todas com cintilografia alterada representam uma população de risco que necessita de um seguimento mais rigoroso quanto à recorrência ou não da pielonefrite aguda, por meio de coleta de amostra adequada de urina nos episódios subsequentes de febre.*

Hansson et al⁷ analisaram retrospectivamente os prontuários de 303 lactentes (163 meninos, mediana 3,1 meses; 140 meninas, mediana 8,5 meses) com IU (82% febril, sem evidências de obstrução à ultra-sonografia, que realizaram cintilografia renal com DMSA e UCM até três meses após o diagnóstico). A cintilografia mostrou anormalidades em 156/303 (56%) dos pacientes. O RVU estava presente em 80/303 (26%) deles. No grupo total, 223/303 (74%) crianças não apresentavam RVU.

Os achados da cintilografia renal com DMSA e da UCM desses pacientes estão apresentados no quadro 6.3.

Quadro 6.3 – Achados à cintilografia renal com DMSA e à uretrocistografia miccional de 303 lactentes com infecção urinária febril estudados retrospectivamente por Hansson et al⁶⁷.

147 lactentes com cintilografia com DMSA normal
RVU * : 27 (18%)
Graus I e II em 20 pacientes (13%)
Graus III e IV em 7 pacientes (5%)
156 pacientes com cintilografia com DMSA anormal
RVU: 53 (44%)
Graus I e II em 24 pacientes (15%)
Graus III e IV em 29 pacientes (19%)

Caso se deixasse de realizar a UCM nos pacientes com cintilografia normal, perder-se-ia a oportunidade de identificar a presença de RVU grave (graus III e IV) em 7/147 pacientes (5%), mas evitar-se-ia que 120/147 (82%) fossem submetidos a um exame desconfortável, invasivo, que implica riscos e custos e que não acrescenta muitas informações decisivas ao seu tratamento. Acrescente-se o fato de não estar estabelecido qual o significado do achado de RVU, mesmo de intensidade

mais grave, na presença de rim normal por ocasião de uma IU febril.

Restringir a execução da UCM apenas aos pacientes com cintilografia com DMSA alterada (156/303) reduziria a realização desse exame em cerca da metade (49%), mas, mesmo assim nesse grupo, o exame estaria sendo feito em 103 (66%) crianças nas quais não se identifi-cará RVU. Oitenta e dois por cento dos pacientes com cintilografia normal e 66% daqueles com cintilografia alterada não apresentaram RVU na UCM. A sensibilidade da UCM para a presença de RVU é muito boa, mas na grande maioria dos pacientes com IU que se submete a esse exame não se demonstra a presença de RVU. Assim sendo, *parece ser muito importante que se passe a dispor de um método que nos permita prever qual a probabilidade de ausência de RVU na UCM.*

Há necessidade também que os radiologistas revejam as informações que fornecem nos laudos da UCM. Muitos dados importantes para o manejo do paciente, tais como características da parede vesical (presença de trabeculações mesmo discretas, divertículos, pseudodivertículos), capacidade da bexiga (especificar volume de contraste introduzido, porque isso fornece uma medida adequada da capacidade), presença e gravidade da constipação, nem sempre são descritos e são atualmente bem mais úteis no manejo do paciente do que a identificação do RVU e justificam, em muitos casos, a indicação da UCM.

COMENTÁRIOS FINAIS

Todos os novos dados sobre a história natural do RVU e dos múltiplos fatores agora já bem estabelecidos na gênese das cicatrizes renais e na etiopatogenia das IU produziram um impacto significativo no diagnóstico e no tratamento dessa condição em Pediatria. *O comprometimento renal tornou-se o foco principal de toda a atenção médica.*

A cintilografia renal com DMSA, que é preconizada por nós desde 1992³² na avaliação inicial de lactentes com IU febril, estão sendo cada vez mais reconhecidos como o protocolo mais custo-efetivo na investigação desses pacientes, porque permite identificar uma população em risco: os lactentes com pielonefrite aguda.

A indicação da UCM deve ser feita em bases individuais e limitada e não mais irrestrita como é atualmente (Quadro 6.4).

Quadro 6.4 – Indicações para a realização de ureterocistografia miccional em lactentes com infecção urinária febril.

- Lactentes com bexigas anormais (parede vesical espessada ou irregular, resíduo pós-miccional, divertículo, colo vesical persistentemente aberto)
- Cintilografia renal com DMSA indicando pielonefrite aguda
- Dilatação ureteral ou píelica significativa
- Displasia renal congênita ou cicatrizes renais
- Infecções urinárias febris de repetição

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOLDRAICH NP: Infecção urinária febril em lactentes e pré-escolares, em *Pediatria Diagnóstico e Tratamento*, editado por Ferreira JP, Porto Alegre, Artmed, 2005, pp 181-190.
2. WALD ER: Vesicoureteral reflux: the role of prophylaxis. *Pediatrics*, 117:919-922, 2006.
3. LIN DS, HUANG SH, LIN CC, et al: Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 105:E20, 2000.
4. HANSSON S, JODAL U: Urinary tract infection, in *Pediatric Nephrology* (4th ed), edited by Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 835-850.
5. GOLDRAICH NP, GOLDRAICH NP, HORN JP, et al: Prevalence of urinary tract infection in febrile infants (abstract). *Pediatr Nephrol* 3:C240, 1989.
6. MARILD S, JODAL U: Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 87:549-552, 1998.
7. GOLDRAICH NP, BARRATT TM: Vesicoureteric reflux and renal scarring, in *Pediatric Nephrology* (2nd ed), edited by Holliday MA, Vernier RL, Barratt TM. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 647-666.
8. ASKARI A, BELMAN AB: Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 127:747-748, 1982.
9. CHAND DH, RHOADES T, POE AS, et al: Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 170:1548-1550, 2003.
10. PINTO KJ: Vesicoureteral reflux in the hispanic child with urinary tract infection. *J Urol* 171:266-267, 2004.
11. BAILEY RR: Vesicoureteric reflux in healthy infants and children, in *Reflux Nephropathy*, edited by Kincaid-Smith P, Hodson JC, New York, Masson, 1979, pp 59-61.
12. SARGENT MA: What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 30:587-593, 2000.
13. HODSON CJ, EDWARDS D: Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 2:219-231, 1960.
14. HODSON CJ, MALING TMJ, McMANAMON PJ, LEWIS MG: The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 13:1-26, 1975.
15. RANSLEY PG, RISDON RA: Reflux and renal scarring. *Br J Radiol Suppl* 14: 1978.
16. ROBERTS JA: Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *J Urol* 148:1721-1725, 1992.
17. WINBERG J, BOLLGREN K, KALLENIUS G, et al: Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 24:801-814, 1982.
18. EDWARDS D, NORMAND IC, PRESCOD N, SMELLIE JM: Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 30:285-288, 1977.
19. GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH, ANSELM OE, RAMOS OL: Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. *Contrib Nephrol* 39:52-67, 1984.
20. GOLDRAICH NP: Nefropatia do refluxo, em *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos* (4thed), edited by Riella MC, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003, pp 507-518.
21. BAILEY RR: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis — reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1:132-141, 1973.
22. HODSON CJ: The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology* 88:857-861, 1967.
23. RICCABONA M: Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography. *Eur Radiol* 12:2910-2918, 2002.
24. BIRMINGHAM REFLUX STUDY GROUP: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J* 295:237-241, 1987.

25. OLBING, CLAESSEON I, EBEL KD, et al: Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 148:1657-1661, 1992.
26. WEISS R, DUCKETT J, SPITZER A: Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 148:1667-1673, 1992.
27. SMELLIE JM, BARRATT MT, CHANTLER C, et al: Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 357:1329-1333, 2001.
28. JODAL U, SMELLIE JM, LAX H, HOYER PF: Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006 (in press).
29. MASKELL R, PEAD L, VINNICOMBE J: Urinary infection after micturating cystography. *Lancet* 2:1191-1192, 1978.
30. GOLDRAICH NP, PADUA NETO P, PALOMBINI A, et al: Bacteriúria related to micturating cystourethrography (abstract). *Pediatr Nephrol* 9:S103, 1995.
31. RUSHTON HG, MAJD M, JANTAUSCH B, et al: Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with ^{99m}technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 147:1327-1332, 1992.
32. GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH: Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 9:221-226, 1995.
33. ROSENBERG AR, ROSSLEIGH MA, BRYDON MP, et al: Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 148:1746-1749, 1992.
34. STOKLAND E, HELLSTRÖM M, JACOBSSON B, et al: Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 129:815-820, 1996.
35. GARIN EH, CAMPOS A, HOMSY Y: Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 12:249-256, 1998.
36. GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH: Infecção urinária na infância: patogenia, em *Atualidades em Nefrologia 2*, edited by Cruz J, David E, Burdmann EA, et al, São Paulo, Sarvier, 1992, pp 105-113.
37. SVANBORG C, BERGSTEN G, FISCHER H, et al: Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Curr Opin Microbiol* 9:33-39, 2006.
38. SVENSSON M, IRJALA H, ALM P, et al: Natural history of renal scarring in susceptible mIL-8Rh-/- mice. *Kidney Int* 67:103-110, 2005.
39. FRENDEUS B, GODALY G, HANG L, et al: Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 192:881-890, 2000.
40. MILLER T, PHILLIPS S: Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 19:654-662, 1981.
41. GOLDRAICH NP, GOLDRAICH IH: Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 148(S PtZ): 1688-1692, 1992.
42. YEUNG CK, GODLEY ML, DHILLON HK, et al: The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 80:319-327, 1997.
43. WENNERSTRÖM M, HANSSON S, JODAL U, STOCKLAND E: Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 136:30-34, 2000.
44. MARRA G, OPPEZZO C, ARDISSINO G, et al: Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project. *J Pediatr* 144:677-681, 2004.
45. DITCHFIELD MR, de CAMPO JF, NOLAN TM, et al: Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection. *AJR Am J Roentgenol* 162: 1393-1397, 1994.
46. HIRAOKA M, HASHIMOTO G, TSUCHIDA S, et al: Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 18:115-118, 2003.
47. WHEELER D, VIMALACHANDRA D, HODSON EM, et al: Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Childh* 88:688-694, 2003.
48. FANOS V, CATALDI L: Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 364:1720-1722, 2004.
49. GOLDRAICH NP: Uso racional de antimicrobianos na infecção urinária febril em Pediatría, em *Atualidades em Nefrologia 8*, edited by Cruz J, Helga C, Barros RT. São Paulo, Sarvier, 2004, pp 272-280.
50. GARIN EH, OLAVARRIA F, GARCIA NIETO V, et al: Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 117:626-632, 2006.
51. ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS RESEARCH UNIT WORKING GROUP: Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. *J R Coll Physicians (London)* 25:36-42, 1991.
52. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103:843-852, 1999.
53. KASS EJ, KERNEN KM, CAREY JM. Paediatric urinary tract and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int* 86:94-96, 2000.
54. BAUMER JH: Managing urinary tract infections in young children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 90:78-80, 2005.
55. HOBERMAN A, CHARRON M, HICKEY RW, et al: Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 348:195-202, 2003.
56. BEALTTIE TJ: Imaging guidelines for urinary tract infection in childhood; time for change? *Arch Dis Child* 89:398-399, 2004.
57. YORK CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION: Diagnosing urinary tract infection (UTI) in the under fives. *Effective Health Care* 8:1-11, 2004.
58. VERRIER JONES K: Time to review the value of imaging after urinary tract infection in infants. *Arch Dis Childh* 90:663-664, 2005.
59. RICCABONA M, FOTTER R: Urinary tract infection in infants and children: an update with special regard to the changing role of reflux. *Eur Radiol* 14 (Suppl 4): L78-L88, 2004.
60. ALON US, GANAPATHY S: Should renal ultrasonography be done routinely in children with first urinary tract infection? *Clin Pediatr* 38:21-25, 1999.
61. ZAMIR G, SAKRAN W, HOROWITZ Y, et al: Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 89:466-468, 2004.
62. BIGGI A, DARDANELLI L, CUSSINO P, et al: Prognostic value of acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 16:800-804, 2001.
63. ILYAS M, MASTIN ST, RICHARD GA: Age-related radiological imaging in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 17:30-34, 2002.
64. DACHER J-N, HITZEL A, AVNI FE, VERA P: Imaging strategies in pediatric urinary tract infection. *Eur Radiol* 15:1283-1288, 2005.
65. MOORTHY I, EASTY M, MCHUGH K, et al: The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 90:733-736, 2005.
66. GORDON I, BARKOVICS M, PINDORIA S, et al: Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 14:739-744, 2003.
67. HANSSON S, DHAMEY M, SIGSTRÖM O, et al: Dimercaptosuccinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 172:1071-1074, 2004.

7
O NEFROLOGO SEÇÃO 2 CONVENCIONISTA

Nefrologia Intensiva



7

O NEFROLOGISTA INTERVENCIONISTA

Domingos Candiota Chula
Rodrigo P. Campos
Miguel Carlos Riella



INTRODUÇÃO

A queda na procura por programas de Residência Médica em Nefrologia no Brasil e em outros países vem demonstrando o crescente desinteresse dos médicos recém-formados por essa especialidade¹⁻³. As causas desse desinteresse são muitas, mas podemos destacar entre elas o domínio de centros de diálise por empresas locais e mesmo multinacionais e a regulamentação da diálise *per se*, cada vez mais rígida e exigente, que não é acompanhada de um aumento no reembolso pelo procedimento. Para o jovem nefrologista, o estabelecimento de um centro de diálise requer um investimento que na maioria das vezes não está a seu alcance.

A outra razão está na “perda” de procedimentos nefrológicos anteriormente realizados pelo nefrologista. Especialidades médicas com muitos procedimentos, como a gastroenterologia e a cardiologia por exemplo, continuam a atrair o jovem clínico pois, tais procedimentos contribuem para sua renda mensal.

O cuidado do paciente com doença renal crônica envolve muitos procedimentos diagnósticos e intervencionistas, como ultra-sonografia renal diagnóstica, biópsias renais guiadas por ultra-som, colocação de cateteres com trajeto subcutâneo para acesso vascular na hemodiálise, colocação de cateteres para a diálise peritoneal, investigação ultra-sonográfica e radiológica na disfunção do acesso vascular etc. A maioria desses procedimentos é hoje em dia realizada por radiologistas, cirurgiões vasculares e cirurgiões gerais, que consideram muitas vezes esses procedimentos como eletivos e, portanto, de baixa prioridade⁴.

Esse entendimento não otimiza o cuidado médico, prolonga a hospitalização e é inconveniente para o paciente. Embora esses fatores sejam por si só motivo de mudanças, a qualidade do cuidado médico é o fator

precípua. Isso levou à introdução de um novo paradigma no manejo de pacientes renais, usualmente referido como “nefrologia intervencionista”⁵. Esses novos nefrologistas estão adquirindo habilidades diagnósticas e intervencionistas nesses procedimentos citados além de agregarem uma perspectiva clínica a eles. Charles O’Neill foi pioneiro nos esforços pela nefrologia baseada em ultra-sonografia diagnóstica e tem desafiado os nefrologistas a adotarem uma atitude mais pró-ativa para proporcionar um cuidado nefrológico global a seus pacientes⁶. Beathard⁷⁻⁹, Work^{10,11}, Rasmussen^{12,13}, Asif et al¹⁴⁻¹⁷ Ash^{18,19} e outros fizeram contribuições significativas nessa área.

Por que precisamos de um nefrologista intervencionista?

Os procedimentos mencionados são parte essencial do cuidado do paciente nefropata e ninguém melhor preparado para fazê-los e interpretá-los que o nefrologista²⁰.

Foram os nefrologistas os pioneiros na criação e desenvolvimento desses procedimentos: criação do primeiro acesso vascular para hemodiálise²¹, da primeira fístula arteriovenosa²², a criação dos cateteres de duplo lúmen para hemodiálise²³ e dos cateteres peritoneais²⁴, além da técnica de inserção do catéter peritoneal por peritoneoscopia²⁵. Os nefrologistas foram também os pioneiros na realização da biópsia renal percutânea^{26,27} e o Dr. Joseph Holmes, outro nefrologista, é considerado por muitos o pai da ultra-sonografia diagnóstica²⁸.

ESTABELECENDO UM PROGRAMA DE NEFROLOGIA INTERVENCIONISTA

A Nefrologia Intervencionista deve fazer parte de um programa de residência médica em Nefrologia. No en-

tanto, não há necessidade de um programa iniciar oferecendo todos os procedimentos. Um programa básico poderia ser criado com instrução formal e prática em ultra-sonografia diagnóstica dos rins e de enxertos renais, com o treinamento na realização de biópsias, além da colocação de cateteres na jugular interna guiados por ultra-sonografia⁴. Os implantes de cateteres com trajeto subcutâneo para hemodiálise, dos cateteres para diálise peritoneal e o manejo do acesso vascular por meio de imagem, angioplastia e trombectomia poderiam ser os próximos passos⁴.

A Sociedade Americana de Nefrologia Diagnóstica e Intervencionista (www.asdin.org), estabelecida em 2000, tem publicado orientações para treinamento, certificação e acreditação nos mais diversos procedimentos em nefrologia. Os principais procedimentos realizados atualmente são:

ULTRA-SONOGRAFIA RENAL-DIAGNÓSTICA E BIÓPSIA RENAL GUIADA POR ULTRA-SOM

A ultra-sonografia renal é um procedimento simples, seguro e essencial no manejo e avaliação de um paciente com doença renal.

O conceito de ultra-sonografia renal realizada pelo nefrologista foi introduzido por O'Neill na década de 1990, quando ele demonstrou que o ultra-som realizado por esse especialista, adequadamente treinado, permitia o diagnóstico e a realização de biópsias de maneira ágil e segura⁶. Esses procedimentos podem ser realizados à beira do leito, evitando a necessidade de agendamentos, transporte ou de um espaço no setor de radiologia, o que minimiza atrasos e reduz os custos.

Emory University foi o primeiro grande centro a desenvolver um programa de treinamento em ultra-sonografia direcionado para nefrologistas²⁹. A Universidade de Miami teve então seu programa de treinamento baseado nessa experiência inicial, obtendo ótimos resultados na realização de biópsias renais¹⁵. Dados recentes mostram que o tempo necessário para se obter um ultra-som renal em paciente ambulatorial foi muito reduzido quando o exame foi realizado pelo nefrologista intervencionista: o tempo médio foi de $46,5 \pm 2,4$ dias (erro padrão de média) utilizando o serviço de radiologia e de $4,7 \pm 0,7$ dias com a nefrologia intervencionista¹⁵.

Conhecimento básico

Deve fazer parte do treinamento dos intervencionistas o conhecimento básico da física do ultra-som, a compreensão da aparência sonográfica das doenças, bem como das variantes normais, além do conhecimento da apresentação clínica e história natural das doenças renais. Tal conhecimento diferencia e valoriza o exame realizado pelo nefrologista, quando comparado à simples avaliação radiológica do trato urinário³⁰.

Duração do treinamento

O treinamento em ultra-sonografia dos rins e vias urinárias requer 6 a 12 semanas em um serviço de radiolo-

gia acreditado. Dentro desse período devem ser realizados pelo nefrologista ao menos 125 exames, incluindo rins transplantados, devendo os primeiros 80 exames ser supervisionados. Tais estudos devem incluir orientação em biópsia renal percutânea³⁰.

ACESSO À CAVIDADE PERITONEAL

A diálise peritoneal é ainda um método de diálise subutilizado na maioria dos centros de nefrologia brasileiros. As dificuldades para a inclusão de pacientes nessa modalidade de tratamento são, em parte, devidas à impossibilidade de se disponibilizar o acesso peritoneal com rapidez e eficácia. A necessidade de um cirurgião treinado e de um centro cirúrgico equipado acaba por tornar a hemodiálise o método de escolha para a maioria dos pacientes.

Em estudo recente, Asif et al avaliaram o impacto da realização do acesso peritoneal pelo nefrologista. Avaliando 71 procedimentos realizados em 46 pacientes, os autores evidenciaram que a atuação do nefrologista proporcionou crescimento significativo no número de pacientes em diálise peritoneal, sendo a incidência de complicações comparável à técnica cirúrgica convencional. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores mostraram, na sua instituição, que o tempo médio entre o primeiro contato e a colocação do cateter peritoneal pelo nefrologista foi de sete dias, enquanto antes do estabelecimento de um Programa de Nefrologia Intervencionista o encaminhamento a um cirurgião levava em média uma a duas semanas, podendo chegar até quatro semanas³¹.

Esse procedimento pode ser realizado com segurança à beira do leito ou em laboratório intervencionista, sob anestesia local. As três técnicas comumente empregadas para a colocação de um cateter peritoneal são: implante cirúrgico, por trocar e por peritoneoscopia. Esta última permite uma visualização direta, e um recente estudo randomizado comparando peritoneoscopia *versus* cirurgia mostrou claramente uma sobrevida maior do cateter quando implantado por peritoneoscopia²⁵.

Cumpra ainda ressaltar que não existe técnica de inserção que provou ser superior às demais na prevenção de peritonites ou de quaisquer outras complicações. Outrossim, não existem recomendações formais quanto à melhor técnica de implante. Os principais *guidelines* internacionais recomendam somente que o implante seja realizado por operador competente e experiente, não havendo restrições quanto aos implantes realizados por nefrologistas.

As orientações para o treinamento, certificação e acreditação na colocação de cateteres peritoneais também foram publicadas e, em resumo, são estas³²:

Conhecimento básico

Em mãos experientes, todas as três técnicas de colocação de um cateter peritoneal são passíveis de sucesso. Há necessidade de conhecimento intelectual adquirido pela leitura e visualização do procedimento. Há necessidade de conhecimento ou experiência com relação a anatomia abdominal, fisiologia do transporte peritoneal,

conhecimento dos tipos de cateter e instrumentos utilizados para sua colocação, além de testes de funcionamento. A familiarização com as possíveis complicações é essencial.

Duração do treinamento

São necessárias doze semanas voltadas para esse treinamento. Após orientação teórica e audiovisual, o treinamento formal exige a colocação de ao menos dois cateteres em modelos experimentais, como bonecos, cães, porcos, ou até mesmo em cadáveres humanos. No entanto, tal prática nem sempre é possível na maioria dos centros. O médico em treinamento deve, enfim, observar a colocação de dois cateteres peritoneais em pacientes, executada por um instrutor. Após isso, ele deve executar a colocação de ao menos seis cateteres, sob supervisão³².

Acesso vascular

As complicações relacionadas ao acesso vascular são talvez as situações mais frequentes dentro da nefrologia. Nenhum outro especialista compreende tão bem as implicações e conseqüências de um acesso venoso inadequado como o faz o nefrologista; o acesso vascular pode ser considerado a "linha da vida" para o doente renal.

As complicações relacionadas ao acesso vascular como estenoses, trombozes e infecções exigem invariavelmente atuação imediata, seja por meio da realização de trombectomia, seja por angioplastia ou mesmo da obtenção de um novo acesso. O atraso na adoção de medidas nessas situações pode ocasionar perda definitiva do acesso, contribuindo em muito para o aumento da morbidade e mortalidade do paciente com insuficiência renal.

Recentemente, Beathard e Litchfield estudaram 100 pacientes com disfunção precoce de fístula arteriovenosa³³. Nesse estudo foram realizadas angioplastias percutâneas e obliteração de veias colaterais por nefrologistas. Em 92% dos casos houve possibilidade de reutilização dessas fístulas. Asif et al descrevem sucesso na realização de angioplastia percutânea com balão em 30 pacientes, com taxa de 93% de manutenção de fluxo nas fístulas após três meses³⁴⁻³⁵. Outros estudos relatam angioplastias e trombectomias de fístulas realizadas com sucesso por nefrologistas.

Os cateteres com trajeto subcutâneo para hemodiálise constituem uma alternativa eficaz na obtenção do acesso venoso. Esses cateteres podem propiciar menores taxas de infecção e tempo de funcionamento prolongado, quando comparados aos cateteres de curta permanência, e ser facilmente implantados pelas mãos de nefrologistas treinados.

Os procedimentos básicos no treinamento em acesso vascular devem incluir o acesso vascular periférico (com angiografias, angioplastias e trombectomias), bem como o acesso venoso central, com a colocação de cateteres de curta permanência e de cateteres tunelizados de longa permanência. Podem também ser incluídos procedimentos avançados, como colocação de *stents* endovasculares e obliteração de veias acessórias³⁶.

No módulo de acesso vascular podem ainda ser incluídos estudos com *Doppler* na avaliação de vasos antes e após a confecção de fístulas, além de estudos dos vasos em enxertos renais.

Conhecimento básico

O nefrologista em treinamento deve conhecer os princípios de hemodiálise, a anatomia vascular bem como seu exame físico, normas de segurança na exposição à radiação, princípios de sedação e analgesia. Durante o treinamento, podem ainda ser exploradas técnicas de angioplastia, trombólise e trombectomia de vasos, incluindo veias centrais e periféricas. Torna-se essencial o conhecimento dos tipos de cateteres de hemodiálise, bem como as técnicas de colocação, indicações, vantagens e desvantagens de cada tipo de cateter, além do manejo das principais complicações³⁶.

Duração do treinamento

São necessárias doze semanas voltadas para o treinamento em acesso vascular. De acordo com a ASDIN (*American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology*), nesse período devem ser realizados pelo nefrologista 25 estudos angiográficos completos em enxertos e fístulas, 25 angioplastias, 25 trombólises e/ou trombectomias, 25 implantes de cateteres de curta permanência, colocação de 10 cateteres tunelizados, além da realização de 50 estudos com *Doppler*. Todos esses procedimentos devem ser feitos sob supervisão qualificada³⁶.

BIÓPSIA ÓSSEA PERCUTÂNEA

A osteodistrofia renal engloba um amplo espectro de doenças ósseas classificadas com base em padrões histopatológicos predominantes; a única maneira de se certificar de um diagnóstico específico é por meio da biópsia. Cabe ao nefrologista decidir quando é necessária e apropriada sua realização, com base na presença de manifestações clínico-laboratoriais³⁷.

A punção transcortical da crista ilíaca sob anestesia local é o procedimento de escolha para a obtenção do tecido ósseo. A interpretação anatomopatológica correta requer a secção de fragmento ósseo de boa qualidade, por meio de técnica facilmente adquirida com treinamento adequado. Até o presente momento não existem *guidelines* para treinamento e acreditação na realização desse procedimento.

PROCEDIMENTOS UROLÓGICOS

Diversos procedimentos habitualmente realizados por urologistas são de extrema importância para o manejo adequado e ágil do paciente nefropata. Frequentemente o nefrologista se depara com quadros de obstrução urinária e, nessas ocasiões, nem sempre pode contar com a atuação imediata do cirurgião. A velocidade na adoção de condutas muitas vezes é o que define a evolução e o prognóstico da uropatia obstrutiva. Um manejo inadequado ou retardado pode ocasionar lesões renais muitas vezes irreversíveis.

Na tentativa de oferecer resolução imediata, o nefrologista pode ser treinado para realizar procedimentos como sondagens vesicais e nefrostomias. Para tanto, deve fazer parte de sua formação o conhecimento profundo da anatomia do sistema urinário e retroperitônio, técnicas de imagem como ultra-sonografia e radioscopia, além de princípios de analgesia e sedação. Até o presente momento não existem *guidelines* para treinamento ou acreditação de nefrologistas para esses procedimentos, sendo que eles constituem, sem dúvida, a área menos explorada e estudada no âmbito da nefrologia intervencionista.

O interesse na ampliação e no aprimoramento das funções do especialista em nefrologia torna-se cada vez mais evidente no cenário internacional. O nefrologista de hoje se depara cada vez mais com a necessidade de oferecer ao doente renal um atendimento completo. No Brasil muito pouco tem sido feito para ampliar a atuação do nefrologista. Cada vez mais o papel desse especialista, na maioria dos grandes centros brasileiros, está restrito ao manejo da diálise e suas complicações.

Entendemos que é grande a necessidade do estímulo e divulgação da nefrologia intervencionista como área de atuação, bem como da criação de centros de treinamento em nosso país³⁸. É evidente o grande interesse dos nefrologistas na realização de procedimentos, bem como o treinamento insuficiente da maior parte desses até o presente. Outrossim, faz parte da formação do nefrologista o amplo conhecimento dos aspectos clínicos do paciente nefropata, bem como é atribuição desse especialista o contato direto e o manejo diário desses pacientes. Isso torna claro o fato de que o nefrologista é o profissional ideal para a realização dos procedimentos intervencionistas³⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Societies CoAK: Council of American Kidney Societies predicts "critical shortage" of nephrologists by 2010. *Nephrol News Issues* 11:12-14, 1997.
- LEVISON S: The changing face of nephrology. *Semin Nephrol* 19:98-104, 1999.
- KLETKE P: The changing supply of renal physicians. *Am J Kidney Dis* 29:781-792, 1997.
- ALLON M, WARNOCK DG: Interventional nephrology: work in progress. *Am J Kidney Dis* 42:388-391, 2003.
- O'NEILL WC: Seminars in nephrology. Introduction. *Semin Nephrol* 22:181-182, 2002.
- O'NEILL W: Renal ultrasonography: a procedure for nephrologists. *Am J Kidney Dis* 30:579-585, 1997.
- BEATHARD G: The treatment of vascular access graft dysfunction: a nephrologist's view and experience. *Adv Ren Replace Ther* 1:131-147, 1994.
- BEATHARD GA, WELCH BR, MAIDMENT HJ: Mechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed hemodialysis access grafts. *Radiology* 200:711-716, 1996.
- BEATHARD GA: Angioplasty for arteriovenous grafts and fistulae. *Semin Nephrol* 22:202-210, 2002.
- WORK J: Hemodialysis catheters and ports. *Semin Nephrol* 22:211-220, 2002.
- WORK J: Does vascular access monitoring work? *Adv Ren Replace Ther* 9:85-90, 2002.
- RASMUSSEN RL: Establishing an interventional nephrology suite. *Semin Nephrol* 22:237-241, 2002.
- RASMUSSEN RL: Establishing a dialysis access center. *Nephrol News Issues* 12:61-63, 1998.
- ASIF A, BYERS P, VIEIRA CF: Diagnostic and interventional nephrology. *Am J Ther* 9:530-536, 2002.
- ASIF A, BYERS P, VIEIRA CF, ROTH D: Developing a comprehensive diagnostic and interventional nephrology program at an academic center. *Am J Kidney Dis* 42:229-233, 2003.
- ASIF A, BYERS P, VIEIRA CF, et al: Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. *Am J Kidney Dis* 42:1270-1274, 2003.
- ASIF A: Interventional nephrology: a call to action. *Int J Artif Organs* 26:447-451, 2003.
- ASH S: The evolution and function of central venous catheters for dialysis. *Semin Dial* 14:416-424, 2001.
- ASH S: Chronic peritoneal dialysis catheters: procedures for placement, maintenance, and removal. *Semin Nephrol* 22:221-236, 2002.
- O'NEILL WC: The new nephrologist. *Am J Kidney Dis* 35:978-979, 2000.
- QUINTON WE, DD, COLE JJ, SCRIBNER BH: Eight months' experience with silastic-teflon bypass cannulas. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 8:236-245, 1962.
- BRESCIA MJ, CIMINO JE, APPEL K, HURWICH BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 275:1089-1092, 1966.
- ULDALL PR, WOODS F, BIRD M, DYCK R: Subclavian cannula for temporary hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 9:268-272, 1979.
- TENCKHOFF H, SCHECHTER H: A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 14:181-187, 1968.
- ASH S: Bedside peritoneoscopic peritoneal catheter placement of Tenckhoff and newer peritoneal catheters. *Adv Perit Dial* 14:75-79, 1998.
- IVERSEN PB: Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 11:324-330, 1951.
- KARK R: The development of percutaneous renal biopsy in man. *Am J Kidney Dis* 16:585-589, 1990.
- HOLMES J: Early diagnostic ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2:33-43, 1983.
- O'NEILL WC: Sonography of the kidney and urinary tract. *Semin Nephrol* 22:242-253, 2002.
- Guidelines for training c, and accreditation in renal sonography. *Semin Dial* 15:442-444, 2002.
- ASIF A, BYERS P, GADALEAN F, ROTH D: Peritoneal dialysis underutilization: the impact of an interventional nephrology peritoneal dialysis access program. *Semin Dial* 16:266-271, 2003.
- Guidelines for training c, and accreditation in placement of permanent tunneled and cuffed peritoneal dialysis catheters. *Semin Dial* 15:440-442, 2002.
- BEATHARD GA, LITCHFIELD T: Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists. *Kidney Int* 66:1622-1632, 2004.
- ASIF A, GADALEAN FN, MERRILL D, et al: Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study. *Kidney Int* 67:1986-1992, 2005.
- ASIF A, MERRILL D, BRIONES P, et al: Hemodialysis vascular access: percutaneous interventions by nephrologists. *Semin Dial* 17:528-534, 2004.
- Guidelines for training c, and accreditation for hemodialysis vascular access and endovascular procedures. American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology. *Semin Dial* 16:173-176, 2003.
- HO LS: Percutaneous bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 22:268-275, 2002.
- RIELLA M: Challenges in interventional nephrology. *Contrib Nephrol* 149:131-137, 2005.

8

CETOACIDOSE E ACIDOSE LÁCTICA: COMPLICAÇÕES AGUDAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO

Antonio Carlos Leitão de Campos Castro
Armando Miguel Júnior



INTRODUÇÃO

Um paciente alcoólatra, não-diabético, é atendido no pronto-socorro de um hospital, por causa de vômitos incoercíveis, seguidos de confusão mental. Sabe-se, por parentes, que dois dias antes ele havia participado de uma festa, na qual ingeriu álcool etílico em grande quantidade. O exame físico realizado na admissão deixou clara a presença de sinais de depleção do volume extracelular, com respiração de Kussmaul. Os exames de laboratório revelavam hiperglicemia (250mg/dL), cetonemia, e gasometria com pH, bicarbonato e PaCO₂ na faixa normal.

Como tratá-lo? Com insulina? Com soro fisiológico? Com ambos?

Uma série de situações traumáticas para o ser humano ocorre freqüentemente, como a do caso clínico proposto, as situações que acompanham as grandes queimaduras, os estados sépticos, os politraumatismos e as grandes cirurgias com hipercatabolismo. O médico, para corrigir os desequilíbrios hemodinâmicos advindos, deve estar consciente das alterações energético-metabólicas associadas, pois elas se relacionam diretamente com o prognóstico da situação¹.

Nesse contexto, o estudo do metabolismo energético tem como importante papel avaliar o oferecimento de energia para o cérebro, sem o qual a morte sobrevirá.

O cérebro não tem energia estocada para ser usada em emergências. Assim como o músculo, ele é um órgão consumidor, isto é, apenas utiliza os combustíveis para gerar energia imediata (trifosfato de adenosina - ATP): 20 a 25% da energia formada no organismo por dia. Ele necessita da glicose como combustível em quantidade aproximada de 5g/hora. Paradoxalmente, a maior

reserva de energia do nosso corpo, os ácidos graxos, não é utilizada como fonte de ATP pelo cérebro, por não terem os ácidos acesso a ele. Oitenta por cento da energia de que o cérebro necessita pode provir dos corpos cetônicos, quando estes estão disponíveis, ficando os 20% restantes por conta da glicose².

Hierarquicamente, os corpos cetônicos respondem pelo maior contingente de energia para o cérebro, caso estejam disponíveis, seguidos pelos hidratos de carbono e lactato.

Em alguns distúrbios agudos do metabolismo, essa hierarquia é obedecida, sempre para manter o fornecimento de energia-vida para o cérebro. Deles, os que mais freqüentemente se apresentam ao nefrologista clínico são a cetoacidose e acidose láctica.

Tecido gorduroso → Ácidos graxos → Fígado → Corpos cetônicos → Cérebro ATP

CETOACIDOSE

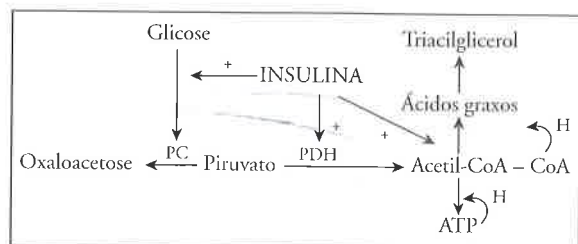


Figura 8.1 - Metabolismo com nível normal de insulina. PC = piruvato carboxilase; PDH = piruvato desidrogenase; Coa = coenzima A; ATP = trifosfato de adenosina.

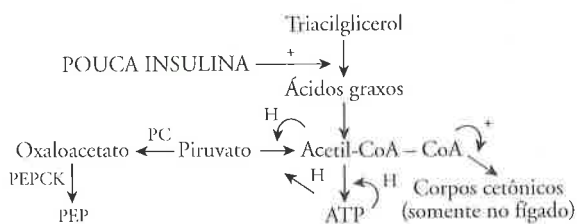


Figura 8.2 – Metabolismo com nível baixo de insulina – cetogênese. PC = piruvato carboxilase; PEPCK = fosfoenolpiruvato carboxiquinase; PEP = fosfoenolpiruvato; CoA = coenzima A; ATP = trifosfato de adenosina.

FISIOPATOGENIA

A falta relativa ou absoluta da insulina é a grande responsável pela formação dos corpos cetônicos, o que pode ocorrer no *diabetes mellitus*, no jejum de carboidratos e nas fases iniciais do traumatismo, quando o pâncreas diminui a síntese de insulina, aumentando ao mesmo tempo a produção do glucagon, hormônio antiinsulina que irá ativar o hormônio lipase-sensitivo^{3,4}. Os corpos cetônicos geram prótons que irão consumir o bicarbonato do organismo e poderão estabelecer o quadro da cetoacidose – acidose metabólica normoclorêmica.

A insulina atua, especialmente, no fígado, no tecido gorduroso e nos tecidos periféricos (músculos). No fígado, sua função é a de diminuir a glicogenólise, a gliconeogênese, a cetogênese e estimular a síntese de glicogênio e ácidos graxos. Ela favorece a deposição hepática dessas substâncias e diminui a glicemia. No tecido gorduroso, ela estimula a síntese do glicerol e ácidos graxos, inibindo a lipólise. No músculo, ela promove a captação de glicose e aminoácidos, facilitando a formação de glicogênio e proteína.

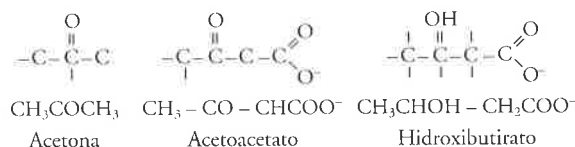
Na cetoacidose (devido à falta de insulina) esses fatos se invertem, do que resulta: 1. hiperglicemia com aumento da osmolalidade do plasma; 2. poliúria de soluto (glicose e corpos cetônicos) que pode levar o portador à depleção do volume extracelular, que, por sua vez, aumenta a produção de cortisol e catecolaminas e eleva ainda mais a produção de ácidos graxos⁶; e 3. desenvolvimento de acidose metabólica com *anion gap* elevado, à custa da presença de corpos cetônicos, lactato, ácidos graxos e fosfato (Figs. 8.1 e 8.2).

O glucagon, estimulará a gliconeogênese, diminuirá a glicólise, por inibição da frutose-2,6-difosfato, e estimulará o transporte dos ácidos graxos para a mitocôndria por meio da inibição da malonil CoA (coenzima A).

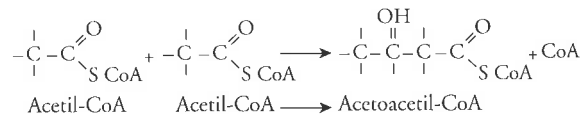
As mitocôndrias hepáticas derivam o excesso de acetil-CoA formado (derivado do piruvato ou dos ácidos graxos, quando houver queda da malonil CoA) para a formação dos corpos cetônicos.

Os corpos cetônicos são o ácido acetoacético (o verdadeiro), o ácido beta-hidroxi-butírico (“fim de linha metabólica”) e a acetona, todos formados pelo aumento da oxidação dos ácidos graxos no fígado.

Concluindo, para que os corpos cetônicos sejam gerados, há necessidade concomitante de níveis insulínicos baixos e níveis elevados de glucagon.



Os corpos cetônicos, após serem formados são transportados (são hidrossolúveis) pelo sangue aos tecidos periféricos, onde poderão ser reconvertidos a acetil-CoA e oxidados pelo ciclo de Krebs, para a formação de energia (ATP). Recapitulando, a geração de corpos cetônicos é conseguida a partir da acetil-CoA, que, por sua vez, é produzida pela rápida oxidação dos ácidos graxos. Não ocorrendo a oxidação, os ácidos graxos são reesterificados e depositados como triglicérides hepáticos. Então, quando muita acetil-CoA é formada e não houver possibilidade de se formar mais ATP, ou ser reconvertida em gordura (falta de insulina), ela forma corpos cetônicos.



A acetona, embora sempre estudada junto com os corpos cetônicos, não se ioniza. É formada pela descarboxilação espontânea do acetoacetato (bexiga e rins), não provoca acidose, mas, ao contrário, aceita prótons. É responsável pelo hálito cetônico característico das cetoses. É detectada pela presença do grupo cetônico, assim como o acetoacetato, por meio dos testes plasmáticos utilizados na pesquisa da cetonemia, e que empregam o nitroprussiato. Isso não ocorre com o beta-hidroxi-butirato, que carece do grupo cetônico.

Para a oxidação dos cetoácidos, o beta-hidroxi-butirato é convertido em acetoacetato, pela beta-hidroxi-butirato desidrogenase, por meio de uma reação de equilíbrio com o dinucleotídeo adenina nicotinamida oxidada (NAD⁺) (a oxidação sempre envolve uma redução, isto é, a perda de um próton). O acetoacetato é ativado para formar seu composto derivado do CoA (acetoacetyl-CoA). Essa ativação é ligada ao ciclo de Krebs. A CoA provém da succinil-CoA, intermediário do ciclo⁵.

Os cetoácidos são formados para serem a fonte principal de energia para o cérebro, na ausência de glicose, mesmo porque os produtos da oxidação dos corpos cetônicos (NADH – dinucleotídeo adenina nicotinamida reduzida, acetil-CoA) inibem a oxidação da glicose (PDH-piruvato desidrogenase). Isso pode ocorrer no jejum prolongado de hidratos de carbono e quando houver baixas taxas de insulina por, pelo menos, dois dias. Nessas ocasiões, há estímulo da lipólise (ação da lipase lipoprotéica) com geração de ácidos graxos livres favorecendo a formação de corpos cetônicos. Como dissemos, hierarquicamente, eles são preferidos com relação à glicose para fornecer energia para o cérebro, mas só atuam na ausência da glicose. A formação de acetil-CoA também inibe o fluxo por meio do PDH e, portanto, da oxidação do piruvato. Os cetoácidos chegam a fornecer 80% da energia necessária para o funcionamento cerebral.

No *Diabetes mellitus*, a cetose é progressiva. A produção ácida (1.200 a 1.300mEq/superfície corporal/dia) é muito superior à reserva alcalina (370mEq). No jejum hidrocarbonatado, a cetonúria começa a despontar após três a quatro dias.

CLÍNICA DA CETOACIDOSE

A cetoacidose inicia-se progressivamente com anorexia, náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, dor abdominal, confusão mental, até coma. Os distúrbios da composição eletrolítica do organismo costumam apresentar-se por alterações da natremia e da potassemia.

EXAME FÍSICO

Dos sinais clínicos manifestados na cetoacidose, destacam-se pela frequência (e a justificar a sua fisiopatogenia), a respiração de Kussmaul e sinais de depleção do volume extracelular (hipotensão postural). Se houver febre, pode-se pensar em infecção, embora a febre possa estar presente de forma isolada. A dor abdominal também costuma estar presente e simular abdome agudo cirúrgico.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

A cetoacidose pode ocorrer com glicemia normal, alta ou baixa. Quando a glicose estiver elevada, a cetoacidose é de natureza diabética; associada à glicemia normal pode ser diabética caso esteja presente um inibidor da produção da glicose, como o etanol; associada à glicemia baixa, significa baixo fluxo de glicogenólise, como no jejum ou no consumo de etanol⁷.

O diagnóstico diferencial relaciona-se a alterações neurológicas, gastrintestinais e respiratórias.

No **diagnóstico laboratorial**, o ponto importante é a presença da acidose metabólica com *anion gap* elevado, sendo habitual verificarmos uma relação de concentração deste *anion gap* com o bicarbonato sérico de 1 para 1. Não se verificando essa relação, deve-se pensar que um outro distúrbio acidobásico esteja presente⁸⁻¹⁰. É mister que se recorde que um distúrbio acidobásico representa um marcador de doença, antes que a própria doença. Também chama à nossa atenção o fato de que, apesar de o potássio total do organismo estar diminuído na maioria das vezes, a potassemia pode mostrar-se normal ou até elevada, em razão da redistribuição pela acidose concomitante. Pode ocorrer hiponatremia dilucional, por saída de água das células, pela hiperosmolalidade plasmática. A hiponatremia também pode ser falsa, pela hipertrigliceridemia frequentemente presente. A depleção do espaço extracelular pode provocar insuficiência renal aguda pré-renal, demonstrada por taxas de uréia desproporcionalmente mais elevadas que as de creatinina. Se a amilase estiver elevada pode indicar pancreatite, embora isso não seja absoluto. Leucocitose, mesmo com desvio à esquerda pode estar presente, sem significar infecção. Cetonúria ao lado de glicosúria é importante no diagnóstico diferencial com outras acidoses.

O outro tipo de cetoacidose é a alcoólica, que pode ocorrer mesmo após 24 horas de uma "bebedeira". Como geralmente o alcoólatra crônico é desnutrido, a falta de tiamina, que participa na ação do PDH, pode dificultar a geração do ATP a partir da glicólise, assim como provocar lesão cerebral, caso não haja tratamento em tempo adequado. Com isso, aumenta a oxidação dos ácidos graxos e, conseqüentemente, a formação de corpos cetônicos. A acetil-CoA formada a partir do metabolismo do etanol inibe, também, a PDH, pelo que, nesta situação, a glicose não é precursora da geração de corpos cetônicos. A oxidação do etanol gera beta-hidroxibutirato.

Por ocasião da cetoacidose e do coma, a glicemia não costuma estar muito acima de 300mg/dL¹¹.

TRATAMENTO

Além do tratamento da causa desencadeadora, a infusão de insulina, modernamente empregada em doses pequenas, é fundamental no tratamento de cetoacidose diabética. A reposição hidrossalina é vital. A reposição do potássio deve ser iniciada após o estabelecimento de diurese, caso haja oligúria pela depleção. A reposição de HCO₃ é indicada apenas quando o pH do plasma estiver em torno de 7,0 ou bicarbonatemia inferior a 10mEq/L. A alcalinização deve ser lenta, pois, caso seja rápida, pode permitir a manifestação da deficiência do 2,3-difosfoglicerato, tornando ávida a força com que a hemoglobina se combina com o oxigênio, impedindo sua liberação nos tecidos periféricos (efeito Bohr), além de favorecer o surgimento da hipopotassemia e suas conseqüências, como arritmia cardíaca¹².

Em conclusão, três aspectos devem ser considerados no tratamento da cetoacidose: a) reposição das perdas hidrossalinas; b) reposição de insulina em falta; e c) reposição das perdas de potássio.

ACIDOSE LÁCTICA

INTRODUÇÃO

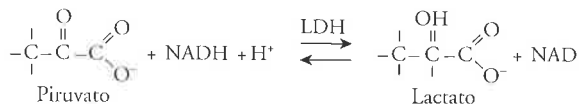
É uma das mais freqüentes, senão a mais, das alterações acidobásicas verificadas em pacientes criticamente enfermos. Embora seja considerada exemplo de acidose metabólica com *anion gap* elevado, a acidose láctica pode, também, manifestar-se como uma alcalose metabólica (hiperlactatemia). Esse aparente paradoxo, para ser mais bem compreendido, exige que revisitemos, antes, a formação do lactato, formado exclusivamente a partir do piruvato.

A acidose láctica pode ser definida como o distúrbio acidobásico decorrente do acúmulo no organismo do ácido láctico, ou da sua subutilização. O lactato plasmático, cuja concentração normal no plasma é de 0,5 a 1,0mEq/L, é considerado importante quando atinge valores superiores a 5mEq/L.

FISIOPATOGENIA

Podemos afirmar que a reação da formação do ácido láctico é um "fim de linha", pois, uma vez formado, o lactato só poderá ser utilizado após a oxidação do piruvato, isto é, ele deve ser reconvertido a piruvato.

A constituição do lactato, a partir do ácido pirúvico, é acompanhada da formação de número equivalente de prótons, que irão consumir o íon bicarbonato. A reação, em equilíbrio, é efetivada pela presença da desidrogenase láctica (LDH). Após a regeneração do bicarbonato, os prótons gerados serão consumidos e o equilíbrio acidobásico mantido. São formados, em média, 15.000mEq de lactato por dia. O metabolismo do lactato irá, também, consumir o H⁺, evitando a acidose que se estabelecerá^{13,14}.



Na espécie humana, a LDH atua sobre o L-lactato, não tendo ação sobre seu isômero D-lactato.

$$[\text{Lactato}] = K_{\text{eq}} [\text{Piruvato}] \frac{\text{NADH}}{\text{NAD}^+} \text{H}^+$$

Assim, o lactato é diretamente proporcional à concentração do piruvato (relação 10:1), à concentração intracelular de prótons e à relação NADH/NAD, também referida como o estado *red-ox*. A glicólise é geradora do NADH, responsável pela redução do piruvato.

Quando a acidose láctica e a cetoacidose ocorrem simultaneamente, o estado *red-ox* celular estará desviado para o estado reduzido.

Concentração do piruvato: é o gerador do lactato. Provém da glicólise, do metabolismo dos lipídeos, ou desaminação da alanina (principalmente no fígado), e glutamina (principalmente no rim). Quantitativamente, contudo, são pouco importantes como fonte de piruvato. Na via metabólica da glicólise, há três pontos fundamentais, nos quais os produtos são formados exclusivamente no sentido do piruvato. São as reações que contam com a participação da hexoquinase, 6-fosfofrutoquinase e a piruvatoquinase. Para a gliconeogênese (reverso da glicólise), há necessidade de outras enzimas para sobrepassar esses pontos: fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), frutose difosfato e glicose-6-fosfatase.

Quando esses pontos são afetados, alterações da concentração do piruvato-lactato ocorrerão, pelo fato de o ATP inibir o fosfatofruoquinase (PFK), necessário para estimular a glicólise.

A formação do piruvato, via glicólise (Embden-Meyerhoff), é efetivada no citosol, principalmente nos músculos, cérebro e coração. Na oxidação do 3-fosfoaldeído, há formação do NADH.

São causas de acidose láctica a glicólise acelerada (exercícios físicos) ou a diminuição da sua oxidação (hipóxia ou erros do metabolismo com subutilização da PDH).

EFEITO METABÓLICO – PAPEL DAS PROTEÍNAS

O principal reservatório de proteínas é a musculatura esquelética. Quando há traumatismo ocorre a proteólise,

para que haja substrato suficiente para gliconeogênese hepática. O principal produto da degradação das proteínas musculares é a glutamina.

A alanina é o principal substrato para a neoglicogênese hepática e da musculatura esquelética. É sintetizada no fígado a partir de outros aminoácidos.

Em pequena quantidade, o piruvato pode provir da transaminação da alanina (fígado) ou glutamina (rim). Formado o piruvato, além da produção de lactato, na presença de LDH e da coenzima NADH, ele poderá ser oxidado a oxaloacetato, por ação da piruvato carboxilase (PC), oxidado a acetil-coenzima A, pela piruvato desidrogenase (PDH) e presença de NAD⁺, ou sofrer o processo de gliconeogênese (fígado ou rim), por ação da PEPCK sobre o oxaloacetato, requerendo o consumo de ATP.

O oxaloacetato e a acetil-coenzima A entram no ciclo do ácido tricarbóxico (Krebs) e, a seguir, na via de transferência de elétrons/fosforilação oxidativa (com necessidade de O₂, pelo que a hipóxia favorece o acúmulo de piruvato-lactato), de que resultará ATP, CO₂ e H₂O.

Outra alternativa é a de ser o piruvato utilizado em biossíntese, como a dos ácidos graxos, corpos cetônicos e colesterol.

Uma molécula de glicose forma duas moléculas de ATP (e duas de piruvato), seja pela via aeróbia seja anaeróbia. Já a oxidação aeróbia do piruvato formará 36 moléculas de ATP. Quando esta última oxidação, mitocondrial, estiver comprometida, haverá acúmulo de piruvato e conseqüente desvio do metabolismo para a formação do lactato. A relação quantitativa habitual, de equilíbrio piruvato-lactato, é, como já foi dito, de 1 para 10, o que favorecerá sempre a formação do lactato nos aumentos da concentração do piruvato.

Essa oxidação do piruvato ocorre, geralmente, em estados de hipóxia, quando o ATP diminuído, além de prejudicar a ação das enzimas PEPCK e PC, estimula a PFK, aumentando a formação do piruvato; pela dependência de NAD⁺, a ação do LDH também é prejudicada.

Na formação do lactato, que é a grande conseqüência, é gerada a NAD, que promoverá a oxidação da gliceraldeído-3-fosfato, aumentando ainda mais a formação do piruvato.

Conclusão – estados clínicos acompanhados de hipóxia favorecem o estabelecimento da hiperlactatemia. Como a formação dessa gera igual número de prótons, um distúrbio acidobásico estará criado: a acidose metabólica com *anion gap*.

Em razão de a hipóxia poder ser conseqüência de várias entidades clínicas, outros distúrbios acidobásicos podem aparecer, e até com tal intensidade que prevaleçam nas determinações gasométricas: caso das alcaloses metabólicas, acidose e alcaloses respiratórias. Mas, sempre, eles estarão associados à acidose metabólica, definida pela diminuição do bicarbonato do organismo, mesmo que, às vezes, exteriorizada por uma bicarbonatemia dentro da faixa numérica da normalidade.

Além da concentração do piruvato e do estado citosólico *red-ox* (NADH/NAD), a concentração hidrogeniônica intracelular (H^+) também pode influenciar na formação do lactato. Baseando-se na reação de formação do lactato, observamos que o aumento na concentração do H^+ inibe a PFK, portanto a glicólise, diminuindo a formação do piruvato-lactato. Com a alcalose, ocorre o inverso.

São fatos clínicos: na acidose respiratória aguda, há queda dos níveis de lactato; o mesmo ocorrerá com as acidoses metabólicas.

A outra causa da hiperlactatemia seria provocada por seu consumo diminuído, em especial hepático e renal. A remoção do lactato se faz ou por oxidação ou por conversão (glicogênese) no fígado e rim.

QUADRO CLÍNICO

Depende da causa. A hiperlactatemia por si só provoca mal-estar geral, fraqueza, anorexia, vômitos e alterações mentais. Parece que a acidose láctica é mais marcadora de doença que doença propriamente dita. Ao exame físico, verifica-se respiração acidótica, muitas vezes acompanhada de hiperventilação, taquicardia e hipotensão arterial. Os distúrbios verificados durante uma acidose láctica provêm, em especial, do H^+ , antes que do lactato.

Laboratorialmente, há hipobicarbonatemia (acidose metabólica) com *anion gap* elevado e lactato acima de 5mEq/L. Mas os distúrbios acidobásicos podem ser revelados por alcalose metabólica associada (quando os valores numéricos da gasometria podem ser, aparentemente, normais) a acidose ou alcalose respiratória. Voltamos a enfatizar que o consumo do bicarbonato e o *anion gap* elevado estarão presentes.

Alterações da potassemia nas acidoses por ácidos orgânicos, como na presente situação, não são dignas de nota, pois o próton penetra na célula (para ser tamponado), acompanhado do ânion orgânico (lactato), não proporcionando gradiente elétrico para a saída do potássio.

CAUSAS HABITUAIS

Classicamente, a acidose láctica subdivide-se em tipos A e B, relacionada à presença ou ausência, respectivamente, de oxigenação tecidual insuficiente, o que ocorre no tipo A, ao contrário dos distúrbios provocados por algum fator, no metabolismo mitocondrial, no tipo B (sepse, insuficiência hepática, drogas, algumas neoplasias malignas).

1. Há formação excessiva: em exercícios físicos, convulsões.
2. Hipóxia: choque (hemodinâmico ou séptico), insuficiência ventricular esquerda, débito cardíaco baixo, CO.
3. Drogas: etanol, metformina, adrenalina, noradrenalina.
4. Doenças: *Diabetes mellitus*, insuficiência hepática, sepse, neoplasias.

Defeitos congênitos da gliconeogênese e da oxidação do piruvato também têm que ser lembrados.

TRATAMENTO

O principal é o da causa. O emprego do bicarbonato é discutido, exceto quando o pH plasmático é igual ou inferior a 7,0 e a bicarbonatemia inferior a 10mEq/L. Cogita-se o papel do dicloroacetato, estimulante da PDH, no tratamento da acidose láctica.

A acidose celular é a mais comum e grave (segue-se a doenças graves como infarto do miocárdio, sepse). Como nessas oportunidades a formação de radicais ácidos é rápida, o uso do bicarbonato seria excessivo, provocando sobrecarga volêmica. O objetivo é melhorar a perfusão, favorecendo a oxidação.

Já na acidose láctica que decorre do prejuízo da remoção hepática do ácido láctico, não há tanta urgência no tratamento. Como sabemos, o etanol gera NADH, o que favorece a conversão do piruvato a lactato. A deficiência associada, nos alcoólatras, da tiamina, estabelece condições para a acidose láctica fulminante, que deve ser prevenida pela reposição precoce^{15,16}.

Menção especial à existência da D-acidose láctica, produto de enterobactérias, que ocorre relacionada à estase intestinal (motilidade), alteração de flora por antibióticos e presença de alimentos ricos em hidratos de carbono, sempre associados à baixa motilidade intestinal e/ou flora alterada. Manifesta-se, principalmente, por alterações sensoriais, como confusão mental, perda de memória, ataxia. O diagnóstico laboratorial exige técnica especial, pois a L-lactato desidrogenase não detecta a D-lactato. O tratamento objetiva corrigir os distúrbios intestinais.

COMENTÁRIOS

Após a revisão dessas vias metabólicas, poderemos tecer alguns comentários a respeito do caso apresentado na introdução.

Para responder às questões formuladas no início do texto, devemos considerar que: 1. a história clínica é sempre fundamental, e no caso fornecia elementos para não se pensar em *diabetes mellitus*; 2. a cetonemia não se devia a jejum, pois, se assim fosse, haveria hipo e não hiperglicemia; 3. a depleção do volume extracelular libera, entre outros, o hormônio adrenalina, que inibe a liberação de insulina a partir do pâncreas; 4. cetonemia é sempre acompanhada de acidose metabólica com *anion gap*. Dessa forma, só a existência de um distúrbio acidobásico contrário (imagem especular) faria com que os parâmetros pH, bicarbonato e $PaCO_2$ se mantivessem na faixa da normalidade. Mas a determinação obrigatória, na avaliação da gasometria, do *anion gap*, tiraria essa dúvida. Nosso paciente, pelos vômitos, deve ter desenvolvido alcalose metabólica de magnitude semelhante à acidose. Assim, o estudo metabólico do caso leva à indicação correta da terapêutica a se indicar: soro fisiológico para repor as perdas e bloquear a adrenalina. Mas não iniciar o tratamento pela insulina que está, na verdade, bloqueada. Deve-se lembrar que, na cetoadidose, costumam estar presentes pouca insulina e muito glucagon, cortisol, hormônio do crescimento, hormônios do estresse.

Como o tratamento dessas duas acidoses orgânicas apresentadas (cetoacidose e acidose láctica) gera bicarbonato, podemos pensar em sua existência sempre quando, ao tratarmos uma situação clínica que as possa provocar, em pacientes criticamente enfermos (choque hipovolêmico por exemplo) a bicarbonatemia se elevar "sem maiores explicações".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MAGDER S: Pathophysiology of metabolic acid-base disturbances in patients with critical illness, in *Critical Care Nephrology*, edited by Ronco C, Bellomo R, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1998, pp 282-286.
2. HALPERIN ML, ROLLESTON FS: Energy metabolism: fuels, organs, pathways, and controls, in *Clinical Detective Stories*, edited by Halperin ML, Rolleston FS, London and Chapel Hill, Portland Press, 1993, pp 1-38.
3. HALPERIN ML: Hyperglycemia, in *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach* (3rded), edited by Halperin ML, Goldstein MB, Philadelphia, WB Saunders Company, 1999, pp 485-510.
4. SCHNEYER CR: The critically ill diabetic, in *Textbook of Critical Care* (3rd ed), ed by Ayres SM, Grenvik A, Hollrook PR, Shoemaker WC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp 1081-1088.
5. CHAMPE PC, HARVEY RA: Bioquímica Ilustrada (2^a ed), editada por Champe PC, Harvey RA, Porto Alegre, Art Med Editora, 2000, pp 67-90.
6. ADROGUÉ HJ, TANNEN RL: Ketoacidosis, hyperosmolar states, and lactic acidosis, in *Fluids and Electrolytes*, (3rd ed), edited by Kokko JP, Tannen RLL, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 643-674.
7. ROSE BD, POST TW: Metabolic acidosis, in *Clinical Physiology of Acid-base and Electrolyte Disorders* (5th ed), edited by Rose BD, Post TW, New York, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, 2001, pp 578-646.
8. CASTRO ACLC, MIGUEL Jr A: Equilíbrio ácido-básico, em *Estudando Equilíbrio Ácido-Básico através de Casos Clínicos*, editado por Castro ACLC, Miguel Jr A, Campinas, Editora Átomo, 2004, pp 69-129.
9. ZATZ R, MALNIC G: Distúrbios do equilíbrio ácido-base, em *Fisiopatologia Renal*, editado por Rocha e Silva M, São Paulo, Atheneu, 2000, pp 209-244.
10. DUBOSE Jr TD: Metabolic acidosis, in *Therapy in Nephrology and Hypertension*, edited by Brady HR, Wilcox CS, Philadelphia, WB Saunders Company, 1999, pp 279-301.
11. OSTER JR, KOPYT NP, KLEEMAN CR, et al: Diabetic acidosis and coma, in *Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism* (5th ed), edited by Narins RG, New York, McGraw-Hill Inc, 1994, pp 827-874.
12. HALPERIN ML, CHERNEY DZI, KAMEL K: Ketoacidosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders*, edited by DuBose TD, Hamm LL, Philadelphia, Saunders, 2002, pp 67-82.
13. LASKI ME, WESSON DE: Lactic acidosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders*, edited by DuBose TD, Hamm LL, Philadelphia, Saunders, 2002, pp 83-107.
14. MADIAS NE: Lactic acidosis. *Kidney Int* 29:752-774, 1986.
15. TENNESSEN TI: Intracellular pH and electrolyte regulation, in *Textbook of Critical Care* (3rd ed), edited by Ayres SM, Grenvik A, Hollrook PR, Shoemaker WC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp 181-182.
16. MORRIS LR, MURPHY MB, KITABCHI AB: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med* 105:836-840, 1986.

9

TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL

Rodrigo Bueno de Oliveira



INTRODUÇÃO

A associação entre doença hepática e doença renal não é incomum. Podemos lembrar de várias situações nas quais esses dois órgãos são acometidos simultaneamente: cirrose e depósito de imunoglobulina A no rim, glomerulonefrite associada ao vírus da hepatite C, doença hepatorrenal policística, insuficiência hepática com insuficiência renal aguda por diversas causas, entre outras.

Pacientes com doença hepática avançada, frequentemente com cirrose e ascite, podem desenvolver uma forma especial de insuficiência renal, de origem funcional: a síndrome hepatorrenal (SHR).

Essa entidade nosológica apresenta-se como um desafio para a medicina por vários motivos: a fisiopatologia não é completamente entendida; necessidade de rapidez no diagnóstico e tratamento devido à alta taxa de mortalidade em breve período de tempo, principalmente nas formas graves de SHR; as medidas de suporte e tratamento geralmente são de custo e complexidade elevados; limitado número de grandes *trials* prospectivos, controlados e randomizados sobre o assunto.

Para compreendermos os princípios do tratamento faremos uma breve revisão sobre a SHR. Posteriormente, a terapêutica merecerá destaque.

DEFINIÇÕES

O *International Ascites Club* define a síndrome hepatorrenal como "uma condição clínica que ocorre em pacientes com doença hepática crônica, insuficiência hepática avançada e hipertensão portal caracterizada por dano sobre a função renal e anormalidades marcantes na circulação arterial e na atividade dos sistemas vasoativos endógenos. Nos rins ocorre importante vasoconstrição que resulta em redução do ritmo de filtração glomerular, enquanto na circulação extra-renal há predominância de vasodilatação arterial, que resulta na redução da resistência vascular sistêmica total e hipertensão arterial"¹.

Não há definição exata quanto à incidência de SHR. Em um estudo Americano envolvendo 3.860 pacientes com ascite foi encontrada uma incidência menor que 1% de SHR². Já em outro estudo envolvendo 236 pacientes o risco de desenvolver SHR em um ano é de 20%, e em cinco anos, de 40%³.

FISIOPATOLOGIA

A natureza funcional da doença é demonstrada basicamente por dois achados: 1. a aparência histológica do tecido renal é normal, e 2. após o transplante de fígado a função renal é restabelecida adequadamente na maioria dos pacientes⁴.

Acredita-se que a vasoconstrição renal seja fruto de um desequilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras. Como substâncias vasoconstritoras temos principalmente: a angiotensina II, a noradrenalina, o neuropeptídeo Y, a endotelina e a adenosina. As substâncias com ação vasodilatadora renal são: as prostaglandinas, o óxido nítrico, os peptídeos natriuréticos e o sistema de caliceínas-cininas⁴.

A teoria da "vasodilatação arterial"^{5,6} é a que explica mais adequadamente a fisiopatologia da SHR. Em linhas gerais, a cirrose leva à hipertensão portal, com vasodilatação do leito esplâncnico e conseqüente redução do volume efetivo de sangue arterial (*underfilling*). Esse fato acarretaria estimulação dos sistemas vasoconstritores endógenos (sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático) com conseqüente vasoconstrição renal, vasoconstrição do território de membros inferiores e superiores e circulação cerebral. Acredita-se que o óxido nítrico tenha papel central na vasodilatação do território esplâncnico.

Várias observações apontam para os efeitos benéficos de vasoconstritores da circulação esplâncnica sobre o ritmo de filtração glomerular e a supressão dos sistemas vasoconstritores endógenos. Estas observações reforçam a validade da teoria da vasodilatação arterial⁶⁻⁸.

FATORES PREDITIVOS E FATORES PRECIPITANTES

Em pacientes com cirrose e ascite é importante detectar algumas anormalidades que predizem o desenvolvimento de SHR e corrigir com rapidez os fatores precipitantes para o desenvolvimento dessa síndrome, tentando buscar uma antecipação terapêutica.

Os fatores preditivos são: episódios prévios de ascite, ausência de hepatomegalia, pobre estado nutricional, hipotensão arterial, leve aumento dos níveis de uréia e creatinina, hiponatremia diluicional, baixo sódio urinário e redução do *clearance* de água livre⁴. É importante notar que a classificação de Child-Pugh para estabelecer a gravidade da disfunção hepática não tem valor preditivo para o desenvolvimento de SHR.

Em cerca de 50 a 70% dos pacientes pode ser identificado um ou mais fatores que predisõem o desenvolvimento de SHR, tais como: hemorragia digestória alta, infecções bacterianas (peritonite bacteriana espontânea - PBE), uso inadequado de diuréticos, paracetamol e hepatite alcoólica aguda. Devemos lembrar que nos casos de hemorragia digestória alta pode ocorrer choque hipovolêmico e conseqüentemente disfunção renal relacionada à necrose tubular aguda. Menos freqüentemente, a SHR pode ocorrer também sem a presença de um fator precipitante.

Nos pacientes com PBE, cerca de um terço pode ter alteração da função renal de origem funcional⁹. Desse, 10% apresentam reversão da alteração após o tratamento da infecção, não se enquadrando, portanto, nos critérios de SHR.

Sort et al¹⁰ demonstraram que em pacientes com PBE o uso de albumina (1,5g/kg no momento do diagnóstico e 1g/kg 48 horas após) associado ao uso de antibiótico apropriado reduz a ocorrência de SHR.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

As manifestações clínicas da SHR incluem alterações circulatórias e da função renal e alterações próprias da insuficiência hepática.

A disfunção renal pode ter início rápido ou insidioso. Pode ocorrer retenção marcante de água e sódio, levando a um quadro de hiponatremia diluicional. Devemos sempre interpretar com cautela os níveis de creatinina como marcador da função renal nesse grupo de pacientes, visto que a produção endógena de creatinina pode estar comprometida, e a massa muscular esquelética também pode estar reduzida. Isso pode levar a falsas avaliações sobre o real grau de disfunção renal.

Classicamente, a disfunção renal tem as características de uma insuficiência renal aguda pré-renal com oligúria, redução do sódio urinário e aumento da osmolalidade urinária.

As anormalidades circulatórias podem incluir aumento do débito cardíaco, redução da pressão arterial sistêmica e resistência vascular sistêmica (circulação

esplâncnica). Também ocorre aumento da resistência vascular cerebral¹¹ e principalmente da resistência vascular renal.

As manifestações para o lado da insuficiência hepática são expressas com a presença de icterícia, coagulopatia (equimoses e hemorragias), sinais de encefalopatia hepática, ascite e estado nutricional precário. São evidenciados redução na taxa de albumina sérica, aumento dos níveis de bilirrubinas e aumento do tempo de protrombina. Alguns pacientes podem apresentar SHR com sinais de insuficiência hepática moderada e não necessariamente grave. Raramente a SHR pode ocorrer em casos de insuficiência hepática aguda.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sempre devemos ter em mente que o diagnóstico da SHR é de exclusão. Na presença de manifestações clínicas que levam à suspeita de SHR, devemos aplicar os seguintes critérios para confirmar o diagnóstico¹:

Critérios maiores:

- Doença hepática crônica com insuficiência hepática avançada e hipertensão portal.
- Redução do ritmo de filtração glomerular, indicado por creatinina > 1,5mg/dL ou *clearance* de creatinina < 40mL/min.
- Ausência de choque, infecção bacteriana e tratamento vigente, incluindo drogas nefrotóxicas.
- Ausência de perda de fluidos (> 500 gramas por dia em paciente com ascite sem edema periférico ou >1.000 gramas em paciente com ascite e edema periférico).
- Ausência de melhora da função renal após a suspensão de diuréticos e expansão do volume plasmático com 1,5L de expansor plasmático.
- Proteinúria < 500mg/dia e ultra-sonografia de rins e vias urinárias sem evidência de obstrução ou doença renal parenquimatosa.

Critérios adicionais:

- Volume urinário < 500mL/dia.
- Sódio urinário < 10mEq/L.
- Osmolalidade urinária maior que a osmolaridade plasmática.
- Hemácias no sedimento urinário < 50 por campo.
- Sódio sérico < 130mEq/L.

Todos os critérios maiores devem estar presentes para o diagnóstico da síndrome hepatorenal, sendo que os critérios adicionais fornecem mais evidências para o diagnóstico.

Cabe ao médico durante a aplicação desses critérios rever minuciosamente os medicamentos prescritos com potencial nefrotóxico (anti-inflamatórios não-hormonais, aminoglicosídeos etc.), procurar suspender ou trocar medicamentos com propriedades de atuação sobre a hemodinâmica glomerular (inibidores da enzima conversora de angiotensina), rever a necessidade do uso

de diuréticos, lembrar se houve algum procedimento realizado com contraste intravenoso nos últimos dias e providenciar a correção da volemia do paciente (muitas vezes esses pacientes podem ter perdas gastrintestinais significativas devido ao uso de lactulona e clister glicerinado, ou encontrar-se com rebaixamento do nível de consciência por encefalopatia hepática, o que dificulta a ingestão de água) (Quadro 9.1).

Quadro 9.1 – Diagnósticos diferenciais de disfunção renal em pacientes com insuficiência hepática.

Causas pré-renais
Perda de fluidos por via renal, gastrintestinal
Hemorragia, choque, sepse, insuficiência cardíaca congestiva, contraste, antiinflamatórios
Causas renais
Necrose tubular aguda:
Isquêmicas (todas as causas pré-renais)
Toxinas (contraste, aminoglicosídeos)
Nefrite intersticial:
Drogas
Infecção
Glomerulonefrites
Causa pós-renal
Obstrução ao fluxo urinário

Uma vez diagnosticada a SHR podemos classificá-la em dois tipos: a) SHR tipo I caracterizada por manifestações mais intensas de disfunção renal em um período geralmente inferior a duas semanas, com o dobro de aumento da creatinina inicial para níveis maiores que 2,5mg/dL ou redução de 50% no *clearance* de creatinina inicial até valores inferiores a 20mL/min em menos de duas semanas. Portanto, ocorre disfunção renal marcante com oligúria e anúria. Com pouca frequência notamos hipercalemia, acidose ou hipervolemia grave nesses pacientes. A sobrevida desse grupo de pacientes é curta, em torno de duas semanas; b) SHR tipo II caracterizada por um quadro de menor gravidade que o descrito anteriormente, com evolução das manifestações clínicas mais lenta e melhor sobrevida⁴.

TRATAMENTO

Várias terapias têm sido empregadas para o tratamento da SHR com respostas variadas. Compõem o arsenal terapêutico: transplante hepático, drogas vasoconstritoras, *shunts* portossistêmico, terapia de substituição à função renal (hemodiálise intermitente, hemodiálise contínua venovenosa – CVVHD e diálise peritoneal) e terapia de suporte hepático extracorpóreo (principalmente o MARS – *molecular adsorbent recirculation system*).

A maioria dessas intervenções age na fisiopatologia da SHR: transplante hepático (cirrose) *shunts* portossistêmico (hipertensão portal) e vasoconstritores esplâncnicos (vasodilatação esplâncnica e volume de sangue arterial efetivo).

Sem dúvida, o tratamento com melhores resultados é o transplante hepático. Em todo o mundo muitos

pacientes morrem aguardando um órgão. Nesse contexto de situação clínica grave, com pouco tempo para manobras terapêuticas (lembrar que a mortalidade da SHR tipo I é elevada em duas semanas), devemos conhecer como oferecer a esses pacientes o melhor suporte possível para atuar como “ponte” para o transplante hepático quando estiver indicado.

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Vários métodos dialíticos têm sido empregados para substituir a função, tais como hemodiálise intermitente, CVVHD e diálise peritoneal.

Até o momento não existe definição clara quanto ao melhor método dialítico, nem mesmo se o suporte dialítico é eficaz na redução da mortalidade da SHR^{4,12}. Primeiramente, devemos considerar se há possibilidade de reversão do quadro clínico (exemplo: o tratamento de uma infecção – PBE, ou sangramento digestório) e principalmente a viabilidade de um transplante hepático em curto/médio período de tempo (considerar se o paciente é elegível ou não para o transplante). Após isso, devem ser considerados para a escolha do método a estabilidade hemodinâmica e o estado nutricional do paciente. Raramente a SHR pode remitir com o tratamento de suporte.

Geralmente a substituição da função renal é considerada quando o paciente apresenta oligúria e sinais e sintomas de uremia. Lembrar que, quando optarmos por métodos que envolvam circulação extracorpórea (hemodiálise e CVVHD), a anticoagulação do sistema é um fator limitante, pois o uso de heparina deve ser cauteloso nesse grupo de pacientes. Algumas alternativas são *flush* de solução fisiológica, emprego de heparina-protamina e anticoagulação regional com citrato. Este último, pode levar a um quadro de intoxicação por citrato (aumento do intervalo QT no eletrocardiograma e sintomas neurológicos como tetania)¹³.

Witzke et al¹² estudaram qual paciente se beneficiaria de hemodiálise na SHR. Em seu estudo, 30 pacientes com cirrose hepática, *score* de Child-Pugh C e SHR foram analisados. A sobrevida em 30 dias foi de 0 em 15 pacientes em ventilação mecânica, e 8 em 15 pacientes sem ventilação mecânica. Destes 8, somente três sobreviveram por mais de um ano, e após o transplante hepático houve recuperação da função renal. No grupo de pacientes sob ventilação mecânica, o *score* APACHE foi mais elevado e empregado como método de diálise a CVVHD, enquanto no grupo de pacientes sem ventilação mecânica foi empregada hemodiálise intermitente. O nível sérico de albumina, o INR (*International Nationalized Ratio*) e a terapia com catecolaminas não se mostraram preditores independentes de sobrevida. A ventilação mecânica foi apontada como um fator de risco independente para a sobrevida. Portanto, a conclusão desse estudo foi de que “pacientes com SHR sem ventilação mecânica podem beneficiar-se de hemodiálise, enquanto a hemodiálise parece ser inútil em pacientes sob ventilação mecânica”.

A hemodiálise intermitente pode causar aumento na pressão intracraniana, além de expor o doente a maiores oscilações hemodinâmicas, o que pode ser deletério. A CVVHD, por sua vez, reduz a pressão intracraniana, sendo, portanto, mais interessante sua aplicação na SHR. Já a diálise peritoneal tem sua eficiência reduzida devido à ascite frequentemente presente nesses pacientes, que atua como espaço morto e dificulta as trocas de solutos¹⁴.

TERAPIA DE SUPORTE HEPÁTICO EXTRACORPÓREO

Essa modalidade de tratamento vem sendo empregada muitas vezes como "ponte" para o transplante hepático e emprega tanto métodos biológicos (hepatócitos humanos ou de animais) quanto não-biológicos.

Um dos métodos que vem ganhando expressão é o MARS (*molecular adsorbent recirculation system*), que é um método de diálise modificado usando um dialisato contendo albumina que é recirculado e perfundido através de colunas de carvão e colunas com resinas trocadoras de íons.

Nesse sistema, o sangue passa por uma membrana de diálise de alto fluxo não-permeável à albumina; o dialisato contendo cerca de 20% de albumina recircula em contracorrente ao sangue, passando por um dialisador de baixo fluxo, que a seguir encontra duas colunas em seqüência: a primeira contendo carvão e a segunda contendo uma resina trocadora de íons¹⁴.

Esse processo tem-se mostrado efetivo na remoção de metabólitos tóxicos ligados à albumina, tais como bilirrubinas, ácidos biliares, triptofano, ácidos graxos de pequena e média cadeia, óxido nítrico e amônia¹⁵, ocorrendo melhora da função renal e hepática, aumento da pressão arterial e prolongamento da sobrevida, quando comparado com pacientes não tratados com esse método¹⁶.

O *clearance* dessas substâncias ligadas à albumina pode ser de 10 a 60mL por minuto. Drogas que se ligam à albumina, tais como benzodiazepínicos, também são removidas.

Acredita-se que o óxido nítrico, envolvido na vasodilatação do território esplâncnico, pode ser removido por meio do MARS, pois muitas vezes está diretamente ligado à albumina na forma S-nitrosotiol.

Um fator limitante para o uso desse método é o custo elevado e o recurso humano treinado (equipe médica e de enfermagem). Apesar dessas limitações, em hospitais com unidade de transplante hepático é bastante interessante dispor dessa opção terapêutica.

DROGAS VASOCONSTRICTORAS

A droga vasoconstritora ideal para pacientes com SHR deve ter ação seletiva na circulação esplâncnica, sem causar efeito vasoconstritor em outros locais. Uma família de drogas com as propriedades mais próximas desses pré-requisitos são os agonistas dos receptores V1 (vasopressina e análogos da vasopressina – terlepressina e ornipressina) e o octreotida. O uso desses fármacos está

associado à supressão da atividade de sistemas vasoconstritores endógenos, melhora da perfusão renal e, conseqüentemente, da função renal^{7,8,17}.

Um fator limitante para o uso dessas drogas é a ocorrência de efeitos isquêmicos, tais como isquemia intestinal, necrose de língua e extremidades; em algumas séries, a incidência desse efeito é elevada, chegando a mais de 33% com o uso da ornipressina⁸. A monitoração do nível de lactato sérico e o exame físico rigoroso das extremidades ajudam a detectar essa complicação com maior precocidade. Outros efeitos colaterais temidos são as arritmias cardíacas e a parada cardíaca.

Geralmente essas drogas são empregadas entre 7 e 15 dias. Alguns autores defendem o uso concomitante de albumina humana e drogas vasoconstritoras, mas os resultados apontados são controversos. O quadro 9.2 mostra a dose geralmente empregada dessas drogas^{4,18}.

Quadro 9.2 – Dose de drogas comumente utilizadas na SHR.

Terlepressina (triglicil-lisina-vasopressina) – 0,5 a 4mg a cada 4 horas
Ornipressina (8-ornitina vasopressina) – 1 a 6UI por hora
Vasopressina – 0,04 a 0,42UI por minuto
Octreotida – em torno de 50 microgramas por hora

Kiser et al¹⁸ notaram, por meio de um estudo observacional empregando o uso de vasopressina e octreotida em 43 pacientes com SHR, que o uso de vasopressina isolado ou associado ao uso de octreotida está associado a maior índice de remissão da SHR (42 e 38%). No grupo de pacientes com o uso isolado de octreotida a remissão foi de 0%. Pacientes que responderam à terapia com vasopressina ou vasopressina mais octreotida, têm taxa de mortalidade de 23% versus 67% para os pacientes que não responderam à terapia. O uso de albumina não exerceu influência nas taxas de remissão da SHR.

O uso de terlepressina (0,5 a 1mg por via intravenosa a cada 4 horas) combinado com infusão diária de albumina por um período superior a 15 dias mostrou-se efetivo na reversão da SHR em 7 de 9 pacientes, com sobrevida relativamente satisfatória e poucas complicações isquêmicas¹⁹.

OUTRAS DROGAS

O uso de vasodilatadores como papaverina, acetilcolina, prostaglandinas E₁ e E₂ (misoprostol) ainda carecem de mais evidências científicas para permitir seu uso rotineiro na SHR. Da mesma forma, o uso de noradrenalina, dopamina e midodrina também têm resultados não muito animadores¹⁴. Angeli et al mostraram a reversão da SHR com o uso de midodrina por via oral e octreotida subcutâneo em cinco pacientes²⁰.

A N-acetilcisteína em altas doses (100 a 150mg/kg por dia, por via intravenosa) mostrou, em um estudo²¹, melhora da função renal em 12 pacientes com SHR, provavelmente por atuar sobre o estresse oxidativo e reduzir o nível circulante de vasoconstritores renais.

SHUNTS PORTOSSISTÊMICO

O uso do *shunt* portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) tem sido considerado por vários autores como uma opção terapêutica no manejo da ascite refratária e da SHR, reduzindo a hipertensão porta, a atividade de sistemas vasoconstritores e melhorando a função renal^{4,22}. Na SHR tipo I, o uso de TIPS está associado com moderado aumento do fluxo de sangue renal e do ritmo de filtração glomerular, com redução da creatinina sérica.

O TIPS é realizado por meio da introdução por via transjugular de um *stent* de metal entre a veia hepática e a porção intra-hepática da veia porta. As taxas de mortalidade e morbidade associadas a esse procedimento são em torno de 1-2% e 10%, respectivamente¹⁴.

Efeitos adversos significativos podem ocorrer, tais como encefalopatia hepática, piora da função hepática, piora da função renal (uso do radiocontraste), sangramento intra-abdominal, trombose do *shunt* e infecção.

TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante hepático é o tratamento definitivo para SRH, sendo, portanto, a melhor opção de tratamento, pois restabelece a insuficiência hepática e conseqüentemente a disfunção renal de origem funcional⁴.

A sobrevida a longo prazo dos doentes transplantados usualmente é boa, mas a presença da SHR pré-transplante aumenta as taxas de morbidade e mortalidade^{23,24}, com maior necessidade de suporte dialítico no pós-operatório (33% contra 5% dos pacientes sem SHR)⁴. A sobrevida do enxerto também é reduzida em doentes com SHR quando comparada com doentes sem SHR.

Os índices de sobrevida em 3 anos chegam a 60%²³ contra 70 ou 80% dos pacientes transplantados sem SHR pré-transplante. Nos pacientes com SHR não-transplantados a sobrevida em três anos é de 0%.

É importante também conhecermos algumas contra-indicações relativas ao transplante de fígado, como dependência ao álcool e a drogas, má aderência estabelecida ao tratamento, neoplasia avançada, doença cardiovascular e infecção graves²⁵.

Um grande desafio enfrentado ainda é o fato de que a SHR, principalmente o tipo I, tem evolução muito rápida e muitas vezes o tempo de espera para o transplante de fígado é demasiadamente longo para esses pacientes, sendo que o tempo médio de espera para transplante de fígado nos EUA é de 500 dias, na Inglaterra, 120 dias, e na Espanha, 180 dias²⁶. Nesse contexto, o emprego de outras terapias, quer como suporte, quer como "ponte" para o transplante, tem grande valor. Outro fator limitante é que muitos centros não dispõem dessa opção de tratamento.

PROGNÓSTICO DA SHR

A reversão espontânea é tida como um evento muito raro. Um estudo multicêntrico²⁷ com 99 pacientes apontou que os fatores preditivos para maior sobrevida são

um escore de Child-Pugh menor ou igual a 11 e melhora da função renal durante o uso de terlepressina. Mesmo assim, as taxas de sobrevida da SHR sem tratamento são pequenas e a maior parte dos pacientes evolui para óbito por falência de múltiplos órgãos e infecções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARROYO V, GINÉS P, GERBES A, et al: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23:164-176, 1996.
2. STANLEY MM, OCHI S, LEE KK, et al: Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 321:1632-1638, 1989.
3. GINÉS A, ESCORSELL A, GINÉS P, et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105:229-236, 1993.
4. GINÉS P, ARROYO V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10:1833-1839, 1999.
5. SCHRIER RW, ARROYO V, BERNARDI M, et al: Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151-1157, 1988.
6. GINÉS P, SCHRIER RW: The arterial vasodilatation hypothesis of ascites formation, in cirrhosis, in *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, edited by Arroyo V, Ginés P, Ródes J, Schrier RW, Malden, MA, Oxford, Blackwell Science, 1999, pp 411-430.
7. LENZ K, HORNTATGL H, DRUML W, REITHER H, et al: Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 101:1060-1067, 1991.
8. GUEVARA M, GINÉS P, FERNANDEZ-ESPARRACH G, et al: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressina and plasma volume expansion. *Hepatology* 27:35-41, 1998.
9. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, et al: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20:945-1501, 1994.
10. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 341:403-409, 1999.
11. GUEVARA M, BRU C, GINÉS P, FERNANDEZ-ESPARRACH G, et al: Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28:39-44, 1998.
12. WITZKE O, BAUMANN M, PATSCHAN D, et al: Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 19:1369-1373, 2004.
13. MEIER-KRIESCHE HU, FINKEL KW, GITOMER JJ, DUBOSE TD: Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 33:E8, 1999.
14. IGNATIUS KP: Hepatorenal syndrome, in *Comprehensive Clinical Nephrology* (2nd ed), edited by Johnson RJ, Feehally J, Philadelphia, Mosby, 2003, pp 225-234.
15. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al: Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 12:S75-S82, 2001.
16. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Liver Transpl* 6:277-286, 2000.
17. HADENGUE A, GADANO A, MOREAU R, et al: Beneficial effects of the 2-day administration of terlepressina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatology* 29:565-570, 1998.

18. KISER TH, FISH DN, OBRITSCH MD, et al: Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 20:1813-1820, 2005.
19. URIZ J, GINÉS P, CARDENAS A, et al: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33:870-875, 2000.
20. ANGELI P, VOLPI R, PIOVAN D, et al: Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 987:937-943, 1998.
21. HOLT S, GOODIER D, MARLEY R, et al: Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 353:294-295, 1999.
22. GUEVARA M, GINÉS P, BANDI JC, et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 27:35-41, 1998.
23. GONWA TA, WILKINSON AH: Liver transplantation and renal function: results in patients with and without hepatorenal syndrome, in *The Kidney in Liver Disease* (4th ed), edited by Epstein M, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996, pp 529-542.
24. RIMOLA A, NAVASA M, GRANDE L: Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites, in *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, edited by Arroyo V, Ginés P, Ródes J, Schrier RW, Malden, MA, Oxford, Blackwell Science, 1999, pp 522-537.
25. RICHARDSON D, STOVES J, DAVIES M, et al: Liver transplantation for dialysis dependent hepatorenal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14:2742-2745, 1999.
26. MOORE KP, WONG F, GINÉS P, et al: The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 38:258-266, 2003.
27. MOREAU R, DURAND F, POYNARD T, et al: Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*, 122:923-930, 2002.

10

SUPORTE ARTIFICIAL NA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA: QUANDO, QUAL, QUANTO E COMO

Frederico Ruzany
José Hermógenes Rocco Suassuna



CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, de 43 anos de idade, é submetida a cirurgia plástica extensa em mama, abdome, coxas, nádegas, braços e torso. Após 48 horas, desenvolve febre, torpor, taquipnéia e sudorese fria. A pressão arterial cai para 68 x 36mmHg, sendo transferida para o centro de terapia intensiva (CTI). Evolui com necessidade crescente de noradrenalina, velamento pulmonar bilateral com ventilação mecânica, trombocitopenia e icterícia. Desenvolve anúria e acidose láctica grave que não responde à infusão de bicarbonato. É solicitado parecer à nefrologia para definir se há necessidade de terapia de substituição da função renal.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA), principalmente em pacientes com doença crítica, é um dos mais importantes determinantes de mortalidade e morbidade de pacientes hospitalizados¹⁻⁴. Não é sem razão, portanto, que o cotidiano dos serviços de nefrologia ou dos CTI envolva múltiplas decisões relativas à terapia de suporte renal artificial (TSRA), seus objetivos, quando iniciar, que método empregar, com que frequência e com que prescrição.

Apesar de grandes avanços na tecnologia de suporte renal ao paciente com IRA, existe pouca informação sobre os fatores que determinam seu início. É fato que a literatura sobre o tema se encontra repleta de "critérios" para a TSRA^{2,5-10}. Entretanto, esses representam pouco mais que uma compilação de anormalidades bioquímicas ou de situações clínicas onde o suporte à função renal é considerado premente. As diferentes listagens, variáveis no número de critérios e no limite tolerável de cada um, baseiam-se fundamentalmente em

duas premissas: 1. a existência de limites de desvio da normalidade, exclusivamente relacionados à função renal, acima dos quais a avaliação de risco e benefício favorece ao início da TSRA; e 2. a presunção de que esses limiares se aplicam a todos ou à maioria dos indivíduos com IRA, independente da situação clínica.

Este trabalho propõe-se a apresentar diretrizes que facilitem a decisão de iniciar e escolher a modalidade da TSRA em pacientes com IRA. No caminho inverso, os mesmos critérios podem ser utilizados para a troca do tipo de procedimento de depuração e para efetuar o "desmame" da diálise durante a fase de recuperação do paciente.

EVOLUÇÃO DO SUPORTE DIALÍTICO NA IRA

Estudos realizados há quase 50 anos, na guerra da Coreia, concluíram que era preferível dialisar pacientes com IRA antes do desenvolvimento da síndrome urêmica ou de graves anormalidades da composição do plasma¹¹. Esse paradigma, denominado na época de "diálise diária profilática", propunha que a hemodiálise (HD), precoce e frequente, coibia o aparecimento da uremia, mantendo o paciente em razoáveis condições de saúde e nutrição¹¹.

Conforme rememorou Teschan¹², a lógica subjacente era que se um dialisador grande, utilizado de forma intermitente, era capaz de reverter a uremia plenamente estabelecida, então um dialisador pequeno, utilizado diariamente, poderia impedir seu desenvolvimento. Mesmo com a enfermidade continuando nos rins, as conseqüências do seu mau funcionamento seriam mitigadas, preservando a massa muscular, atenuando o consumo das reservas orgânicas e reduzindo o risco de desenvolvimento de deiscências de feridas e de sepsis¹².

Talvez por motivos econômicos e operacionais ou, ainda, pelo receio de complicações associadas ao procedimento, o paradigma da diálise profilática na IRA não evoluiu de forma linear. A despeito da ausência de estudos de equivalência, em anos subsequentes, tornou-se comum extrapolar práticas e conceitos desenvolvidos para a diálise de manutenção dos pacientes com doença renal crônica (DRC) para o tratamento de pacientes com IRA. Essa prática foi alimentada por um estudo controlado e randomizado, conduzido em 34 pacientes, que observou pior sobrevida associada à HD intermitente diária em oposição à diálise em dias alternados¹³.

No tocante à IRA, essa prática trouxe três conseqüências indesejáveis, que persistem até o presente. A primeira foi a ênfase no comprometimento da função renal, sem observar o contexto clínico vivido pelo enfermo, marcadamente variável nos indivíduos com IRA. Assim, a indicação de diálise em paciente com IRA isolada obedece a critérios semelhantes à de outro com grave quadro de sepse, instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória.

Outra conseqüência foi a recomendação de preterir a indicação da TSRA para quando o paciente já padecia de morbidade significativa, edema pulmonar, acidose e hiperpotassemia graves ou sintomas francos de uremia^{14,15}. Na prática, esperava-se que o paciente primeiramente “adoecesse” gravemente antes de se admitir justificável o emprego da TSRA. A terceira conseqüência, decorrente das duas primeiras, era a aceitação de um estado de “uremia permissiva”, semelhante ao padrão da diálise crônica, decorrente da realização de três sessões semanais de HD intermitente, com poucas horas de duração¹⁴.

É evidente que pacientes com IRA associada à doença crítica apresentam peculiaridades que os tornam inteiramente distintos daqueles com DRC. Em geral, a perda funcional renal na DRC é gradual e determina adaptações homeostáticas, que envolvem outros sistemas orgânicos. Mesmo que, evolutivamente, o *tradeoff* dessas adaptações possa trazer conseqüências desfavoráveis a curto prazo, a maioria é benéfica. No paciente com IRA, além de não haver tempo para fenômenos adaptativos, a concomitância de outros processos de falência orgânica – respiratória, cardiovascular, hepática, hematológica, neurológica, endócrina, imunológica e nutricional – compromete significativamente a flexibilidade e a capacidade de adaptação do organismo agredido. Essa combinação de fatores contribui para aumentar a gravidade do desequilíbrio causado pela IRA associada à síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS), configurando a falência renal não como uma síndrome isolada, mas como uma faceta grave, aditiva a um quadro consideravelmente mais complicado.

Por conta dessa complexidade, que envolve múltiplos aspectos e variáveis, até hoje não existe uma padronização para a indicação TSRA na IRA. Imagina-se que a TSRA deva ser indicada precocemente, mas a própria idéia do que significa diálise precoce vem sofrendo reformulação com o passar dos anos. Hoje se indica de-

puração em níveis de resíduos significativamente mais baixos que na “diálise profilática” da década de 1950^{2,16}. Recentemente, a estratégia de intensificação da diálise na IRA adquiriu sustentação com a publicação de estudos indicando uma relação direta entre a intensidade da TSRA e a sobrevida do paciente¹⁷⁻¹⁹, embora esta não seja uma observação universal²⁰. O estudo VA/NIH *Acute Renal Failure Trial Network*, em fase de recrutamento e com previsão de inclusão de 1.164 pacientes, deverá fornecer informações suficientes para as recomendações mais definitivas a respeito do tratamento dialítico de pacientes com IRA²¹.

DOENÇA CRÍTICA E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Um indivíduo é considerado criticamente enfermo quando a doença suplanta sua “reserva de saúde” ou “reserva fisiológica” e a vida não pode mais ser mantida sem intervenção artificial. Uma mesma agressão pode evoluir de forma diversa, requerendo intervenções diferenciadas, na dependência da “reserva” de cada pessoa. Embora afetada adversamente por fatores individuais, como idade, doenças crônicas ou evolução arrastada da doença atual, não existe um teste simples para essa reserva fisiológica, que é apreciada mediante a consideração de evidências clínicas e laboratoriais. Um complicador adicional é que, em pacientes com IMOS, as múltiplas disfunções interagem deletariamente entre si, mediante relações que só recentemente começaram a ser delineadas²²⁻²⁶. Por fim, a doença crítica possui uma dinâmica típica no qual, com freqüência, o diagnóstico da internação não é a razão de o paciente continuar internado no CTI, tendo a doença evoluído longitudinalmente, por meio de ciclos recorrentes de agressão e melhora (ou inflamação e antiinflamação)²⁷. Cada ciclo que recorre consome mais uma fração da reserva fisiológica do paciente.

Na falta de uma compreensão global sobre a complexa dinâmica da doença crítica, a estratégia básica do tratamento intensivo é a correção de cada anormalidade fisiológica (em cada órgão ou sistema), visando, com isso, aproximar-se da fisiologia na saúde e minimizar o impacto da disfunção particular sobre homeostasia. É evidente que nem todas as anormalidades são passíveis de correção e, por outro lado, efeitos indesejáveis podem resultar de estratégias equivocadas de “normalização”, como observado no traumatismo pulmonar associado à ventilação mecânica²⁸.

Raciocínio semelhante ao desenvolvido para todo o organismo é aplicado a cada insuficiência orgânica individual. Assim, a falência de um sistema ocorre quando sua disfunção alcança magnitude tal que demanda intervenção de suporte²⁹. Por analogia, a capacidade de resistência à agressão depende da reserva fisiológica do sistema orgânico, também comprometida pela idade, por lesões agudas recorrentes ou concomitantes ou, ainda, por doença crônica prévia. Essa racionalização aplica-se plenamente à IRA. Atualmente, a maioria dos pacientes com IRA encontra-se em estado crítico. Fatores

associados, como sepse, inflamação sistêmica, hipotensão, drogas e toxinas, são capazes, isoladamente ou em associação, de agredir os rins em maior ou menor grau. É fato comprovado que indivíduos com reserva renal comprometida (portadores de DRC) evoluem para IRA após agressões de menor intensidade que outros com função renal normal³⁰, configurando o quadro da insuficiência renal agudizada.

Dentro da ótica de preservação vital, prevalente na abordagem ao paciente com doença crítica, a TSRA estaria justificada para controlar o meio interno (volemia, bioquímica do plasma e estado acidobásico e hidroeletrólítico) e não somente quando existe risco de morte por hipervolemia ou desequilíbrio metabólico³¹. Além disso, nesses pacientes pode existir demanda por maior intensidade de depuração de solutos devido ao estado de hipermetabolismo produzido pela combinação de inflamação, isquemia, acidose e sepse³². Por fim, a ultrafiltração necessita conjugar intensidade e flexibilidade para adequar a volemia diante da oferta diária de líquidos sob a forma de suporte nutricional, infusões contínuas e medicamentos^{9,31,33}.

Em conclusão, os objetivos da TSRA devem buscar alinhamento com o estado fisiológico normal, ofertando depuração extra-renal suficiente para as necessidades do organismo como um todo³⁴. As razões discutidas acima desaconselham a utilização TSRA na IRA dentro da mesma ótica aplicada aos pacientes com DRC³⁵. Isso estende-se, além da indicação para aspectos relacionados às questões de método, dose e prescrição que remetem, por sua vez, ao conceito de dose de diálise, um conceito abstrato que, em pacientes com IRA, ainda demanda melhor definição do instrumento para a aferição e metas a serem alcançadas.

DESENVOLVIMENTO CONCEITUAL

SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DA IRA

Sistemas de classificação são arranjos sistemáticos de objetos em grupos ou categoriais com base em critérios preestabelecidos. Na área médica, sistemas de classificação representam uma poderosa estrutura para a sistematização de informação. Em geral, a organização da informação segue uma lógica específica, determinada pelo seu propósito, que pode corresponder, dentre outros, a simples estatística, estratificações funcionais ou sistemas operacionais para diagnóstico, definição de gravidade, tratamento ou prognóstico. A especificidade da lógica de organização costuma impedir que um mesmo sistema tenha desempenho aceitável em todos esses propósitos. Ainda assim, sistemas operacionais simples, mesmo com limitações conhecidas, são muito úteis clinicamente. É inegável, por exemplo, a utilidade clínica dos sistemas de classificações de neoplasias. No caso da nefrologia, a recente proposta de um sistema de estratificação para o comprometimento funcional na DRC tem produzido profundas mudanças na abordagem ao paciente com nefropatias crônicas³⁶.

O primeiro passo na criação de um sistema de classificação é a delimitação do seu universo, ao qual pos-

teriormente é aplicada uma regra de categorização do atributo de interesse. Existe uma grande dificuldade na obtenção de uma definição precisa e universal de IRA³⁷. Dependendo do foco do interesse, a IRA pode ser definida de modo bastante diverso. Por exemplo, em estudos que buscam alta sensibilidade, como na detecção de nefropatia por contraste, o critério pode ser de apenas 0,5mg/dL de aumento na concentração de creatinina³⁸. No outro extremo, estão estudos que avaliam os efeitos da TSRA, em que a definição é praticamente a necessidade de depuração extra-renal^{2,21}. Mesmo nessa última situação, as indicações de diálise variam de estudo para estudo. Uma revisão recente de IRA pós-operatória listou 28 estudos, cada um com uma definição diferente³⁹. Para o propósito desta discussão, a IRA é definida de forma genérica, como uma síndrome de perda rápida da função renal, em geral reversível e de intensidade variável.

Devido a essas dificuldades, um comitê de expertos propôs recentemente uma definição mais ampla e inclusiva de IRA, o sistema RIFLE (Tabela 10.1) que procura qualificar a síndrome da IRA em classes funcionais – de graus leves e reversíveis até a perda permanente da função – utilizando, para isso, variações da creatinina sérica e do débito urinário⁴⁰. A expectativa expressa na proposição é que o sistema demonstre utilidade operacional para fins de diagnóstico e, também, satisfaça o propósito utilitário secundário de auxiliar na indicação de medidas terapêuticas e na uniformização de critérios para pesquisa clínica³⁷.

Tabela 10.1 – Classificação da IRA pelo sistema RIFLE*.

Classificação	Critério da TFG	Critério de DU
Risco	Creatinina × 1,5	DU < 0,5ml/kg/h × 6h
Lesão	Creatinina × 2	DU < 0,5ml/kg/h × 12h
Falência	Creatinina × 3 ou > 4mg/dL com elevação aguda superior a 0,5mg/dL	DU < 0,3ml/kg/h × 24h ou anúria × 12h
Perda	IRA persistente (perda completa da função renal > 4 semanas)	
DRCT	DRCT > 3 meses	

* RIFLE é um acrônimo na língua inglesa composto por *risk* (risco), *injury* (lesão), *failure* (falência), *loss* (perda) e *end-stage renal disease* (doença renal crônica em estágio terminal ou DRCT). Para fins de classificação, considera-se o pior resultado da taxa de filtração glomerular (TFG) e débito urinário (DU). A TFG é calculada pelo incremento da creatinina sérica acima do nível basal.

Por ser um novo sistema de classificação, ainda não existe validação clínica extensa e desconhece-se o impacto prognóstico da alocação nos diferentes estágios. Observações preliminares indicam boa estratificação prognóstica (maior mortalidade conforme o estágio)⁴¹⁻⁴³ e, também, boa correlação com a cistatina C⁴⁴. Em uma pesquisa de opinião um contingente significativo de nefrologistas apontou a classificação RIFLE como determinante da indicação de TSRA na IRA⁴⁵.

CREATININA E DÉBITO URINÁRIO COMO INDICADORES DE RISCO, LESÃO E FALÊNCIA RENAL AGUDA

Apesar de a aplicação disseminada da classificação RIFLE ser potencialmente capaz de resultar em maior padronização de definições, diagnóstico e prognóstico, o sistema não parece apropriado para indicar ou selecionar estratégias de tratamento. Afinal, essa não foi a lógica de sua criação. Fato semelhante ocorre com sistemas de doença crítica, como APACHE (acute physiology and chronic health evaluation), SAPS II (simplified acute physiology score), MODS (multiorgan dysfunction syndrome) e SOFA (sequential organ failure assessment), que geram índices amplamente difundidos que demonstram boa calibração prognóstica, mas que não possuem a capacidade de apontar quando e qual medida terapêutica deve ser implementada. Ao ser desenvolvido sob a óptica diagnóstica³⁷, os proponentes do RIFLE aparentemente seguiram três critérios para a seleção das duas únicas variáveis incluídas (creatinemia e diurese): 1. facilidade e familiaridade na rotina de avaliação do paciente com doença crítica; 2. capacidade de avaliar funções exclusivamente realizadas pelos rins; e 3. especificidade para a definição de cada estrato de gravidade. Embora essa lógica seja inteiramente pertinente, em nosso entender existem problemas práticos na aplicação do RIFLE como critério de indicação e seleção de tratamento. Por exemplo, para a falência renal, o RIFLE exige um valor de creatinina relativamente elevado ou um débito urinário baixo. Dentro do ritmo dinâmico da terapia intensiva moderna, antes de atingir esses critérios muitos pacientes demandam TSRA por outras indicações (acidose, hipovolemia sem oligúria, "espaço" para suporte nutricional etc.). Para entender a dificuldade da utilização prática do RIFLE, é interessante uma discussão mais detalhada sobre o comportamento dos seus dois parâmetros – diurese e creatinina plasmática – na doença crítica.

Na DRC, a creatinina sérica é tomada como principal corolário da TFG por meio de cálculos que corrigem a variação da massa corporal de creatinina em função do sexo, do peso e da idade e assumem um estado de equilíbrio na produção e excreção⁴⁶. Por uma série de fatores renais e extra-renais essas assunções não se aplicam à IRA e a correlação da creatinemia com a TFG (taxa de filtração glomerular) é, no mínimo, sofrível. Em primeiro lugar, na IRA não se pode presumir a existência de equilíbrio entre a geração e a excreção da creatinina. Como a excreção tubular de creatinina relativa à excreção glomerular eleva-se à medida que a função renal diminui⁴⁷, altera-se sua relação com a TFG para minimizar a elevação das concentrações plasmáticas.

Imagina-se que, na doença crítica, a geração de creatinina esteja aumentada por catabolismo muscular. Todavia, quando especificamente avaliada por métodos cinéticos, a geração média de creatinina em pacientes criticamente enfermos com IRA mostrou-se significativamente diminuída (6mg/kg/dia para mulheres e 10mg/kg/dia para homens), sugerindo grave depleção somáti-

ca de proteína⁴⁸. A interpretação é que esses pacientes passam por uma fase de hipercatabolismo agudo ou, por hospitalização prolongada ou doença crônica, apresentam má nutrição prévia. Não só a deficiência nutricional aparenta ocorrer em fase anterior ao desenvolvimento da IRA, como também se espera uma elevação plasmática mais lenta do que quando a IRA se desenvolve em indivíduos com estado nutricional normal, que diariamente geram uma massa de creatinina quase três vezes superior.

Existem ainda outros fatores que explicam o descompasso temporal entre as variações dos níveis plasmáticos de creatinina e a TFG que ela representaria. Muitos pacientes são tratados com ressuscitação volêmica agressiva e apresentam grandes acúmulos de água extracelular, que pode atingir mais de 20% do peso corporal. A elevação do volume de distribuição da creatinina, que se dilui em um compartimento maior, atenua a elevação da sua concentração plasmática⁴⁹. Além disso, após uma queda abrupta da TFG, a creatinina plasmática responde lentamente, com mais de 48 horas de atraso^{50,51}. Em contrapartida, a melhora da TFG demora a refletir-se na creatinina plasmática, que continua a aumentar por vários dias. Esse fenômeno é atribuído à complexa interação entre TFG e água corporal total que mudam rapidamente em pacientes com IRA⁵⁰. Novos marcadores, como a cistatina C, talvez sejam capazes de identificar mudanças abruptas da TFG com mais celeridade⁵¹.

Do ponto de vista prático, a existência desse descompasso impede que a avaliação da creatinina plasmática identifique, com rapidez, situações de melhora ou piora da função renal. Ao mesmo tempo, esse fenômeno contradiz a proposta de classificar a gravidade da IRA conforme os níveis de creatinina. Como a doença crítica evolui rapidamente, muitas vezes é preciso indicar depuração extra-renal, ainda que o valor da creatinina sérica não tenha alcançado o nível que realmente indicaria o grau de comprometimento da TFG.

O segundo critério utilizado pelo RIFLE, o débito urinário, também é problemático e, se empregado, indicar TSRA. O limiar de auto-regulação representa a menor pressão arterial, na qual a auto-regulação circulatória renal ainda se mantém preservada, mesmo que já tenha ocorrido comprometimento parcial da filtração glomerular. Esse limiar é de cerca de 80mmHg em cães saudáveis⁵², enquanto o limiar para queda da TFG é cerca de 15mmHg maior⁵³. Em humanos, uma hemorragia que reduza a pressão arterial média de 80 para 67mmHg provoca queda de até 30% na TFG e de 20% no fluxo sanguíneo renal, sugerindo que nosso limiar de auto-regulação é semelhante ao observado experimentalmente⁵⁴.

Principalmente na fase aguda, a doença crítica caracteriza-se por alterações da permeabilidade capilar e, devido à redistribuição da água corporal do plasma para o interstício, cursa com hipovolemia sem perda externa apreciável de líquido. A redução da volemia contribui para a instalação de falências orgânicas, incluindo a renal, e é normalmente abordado por meio de medidas

agressivas de ressuscitação volêmica. Dado o elevado limiar de auto-regulação renal, em um paciente com sepse e IMOS, mesmo que a ressuscitação volêmica tenha sucesso em recuperar o débito cardíaco, com frequência não basta para trazer a pressão arterial média para 80mmHg. Esse fenômeno é agravado na presença de DRC ou de episódios prévios de agressão renal, que comprometem a capacidade de auto-regulação renal. Nessas situações, a perfusão renal torna-se pressão-dependente e é preciso recorrer a aminas vasopressoras para a manutenção da TFG. Isto explica porque a noradrenalina diminui o fluxo renal de rins sadios e, contrariamente, aumenta a perfusão renal na situação de sepse e instabilidade hemodinâmica^{55,56}. Esses dados experimentais são concordantes com observações clínicas de melhora da débito urinário⁵⁷ e do *clearance* de creatinina⁵⁸ em resposta ao aumento da pressão arterial após infusão de noradrenalina.

A oligúria, definida por uma diurese inferior a 0,5mL/kg/24h ou 400mL/24h em adultos, é uma resposta natural e fisiológica a todas as situações de hipoperfusão renal⁵⁹. Por isso, recomenda-se que a estratificação da função renal pelo sistema RIFLE só seja feita após a correção de deficiências de volemia⁴⁰. Entretanto, a monitorização volêmica ótima do paciente com doença crítica é motivo de controvérsias recorrentes⁶⁰⁻⁶³. No caso específico dos rins, pelos aspectos discutidos acima, isto é ainda mais problemático devido ao elevado limiar de auto-regulação, superior, em teoria, aos objetivos terapêuticos usuais de estabilização hemodinâmica na doença crítica. Pacientes com oligúria ao longo de horas ou dias podem ainda não estar otimamente estabilizados do ponto de vista hemodinâmico.

É mais fácil diagnosticar a disfunção renal aguda na presença de oligúria. No entanto, pacientes com sepse, IRA e doença crítica podem cursar com IRA não-oligúrica⁵⁹. Uma característica interessante, pouco destacada nesses casos, é que, embora a diurese esteja presente, não existe flexibilidade de resposta para igualar o volume excretado com a oferta de líquidos recebida pelo paciente. Nos tempos atuais, de grande ênfase no suporte nutricional, isto significa que, mesmo urinando, o paciente acumula balanços hídricos positivos sucessivos. Além dos efeitos adversos da expansão dos compartimentos da água corporal, como discutido, esse fato contribui para diluir a creatinina em maior volume de água corporal, mascarando o verdadeiro valor da TFG. No entanto, IRA com graves conseqüências pode acontecer em pacientes com ascensão lenta da creatinina e com débito urinário acima dos valores de oligúria.

MÚLTIPLOS CRITÉRIOS PARA INDICAR SUPORTE RENAL NA IRA

Pelo exposto, fica evidente que, na IRA, existe uma correlação imprecisa entre o desarranjo homeostático, aferido pelos marcadores de função renal, a sintomatologia e as necessidades de suporte à função renal que, ultimamente, indicam a depuração extra-renal. Por outro lado, decisões envolvendo o momento ideal de iní-

cio, a seleção e o término da TSRA na IRA são questões fundamentais. Embora integras ao processo de tratamento da doença crítica, muitas dessas decisões se embasam em fundamentos científicos esparsos e pouco testados no "mundo real". Para atender a essa complexidade, o profissional responsável pela atenção nefrológica aos pacientes com doença crítica normalmente considera as diversas variáveis em conjunto⁶⁴, de forma quase que intuitiva ou heurística*. Muitas das decisões envolvendo a heurística médica não são inteiramente conscientes e recaem sob o domínio da "arte" da medicina. Infelizmente, essas regras são responsáveis por uma grande variação nas condutas médicas. Um mesmo profissional diante das mesmas informações objetivas pode atuar de forma inteiramente diferente devido a influências externas como sobrecarga de trabalho, estado de humor, envolvimento emocional, convicções etc. É evidente que isso pode ter impacto significativo na qualidade do tratamento oferecido.

Na falta de drogas eficazes para o tratamento da IRA grave, o principal cuidado a esses pacientes é a TSRA. No entanto, as indicações e a adequação da TSRA diante dos variados contextos clínicos onde a IRA se manifesta são mal definidas e compreendem múltiplos domínios clínicos e bioquímicos, representando um típico problema de tomada de decisão envolvendo critérios múltiplos, muitas vezes com objetivos conflitantes⁶⁵. Além disso, existe uma multiplicidade de fatores operacionais envolvendo a provisão do suporte renal artificial. O resultado é que não existe uma filosofia-padrão para a aplicação da TSRA. Na prática, isso resulta em uma mistura de conceitos adaptados da diálise crônica com a filosofia que norteia o suporte orgânico na terapia intensiva. Não surpreende, portanto, que a literatura esteja dividida entre as correntes dos defensores da aplicação de técnicas intermitentes de depuração extra-renal e a dos ardorosos defensores das técnicas contínuas de suporte renal. Grande parte da dificuldade para definir a adequação da TSRA na IRA decorre desse conflito de visões, agravado pela heterogeneidade de pacientes em diferentes unidades de internação ou localidades geográficas e pela incapacidade, até o presente, de definir quais efeitos ou conseqüências (*outcomes*) são realmente relevantes.

O preceito básico da ciência da MCDM (*multiple criteria decision making*) é a "otimalidade" que implica que critérios múltiplos (em oposição a únicos ou limitados) devem caracterizar a escolha da melhor alternativa (ou ótima). Problemas na área da MCDM frequentemente necessitam de alguma forma de compromisso (*tradeoff*) na busca da solução ótima. Como não existe compromisso quando se escolhe um critério único, a

* Heurística: conjunto de regras e métodos que conduzem à descoberta, à invenção e à resolução dos problemas. Metodologia ou algoritmo usado para resolver problemas por métodos que, embora não rigorosos, geralmente refletem o conhecimento humano e permitem obter uma solução satisfatória.

Novo Aurélio Século XXI. O Dicionário da Língua Portuguesa.

“otimalidade” é essencialmente um conceito que exige critérios múltiplos⁶⁶. No caso das decisões envolvendo o suporte renal, a idéia é de que uma etapa preliminar, prévia à formulação de uma alternativa computacional genuinamente embasada em MCDM, comporta a formulação de um modelo de decisão que contém variáveis múltiplas, categorizadas por pesos (as regras de compromisso) que, uma vez integradas, tragam maior uniformidade ao processo de escolha da TSRA.

SUPORTE RENAL ARTIFICIAL NA IRA

É evidente a carência por um modelo de decisão que considere múltiplas variáveis e que auxilie os processos de decisão sobre a oferta e a suspensão da terapia renal substitutiva. O sistema ABC foi desenvolvido para congregar preocupações usualmente “nefrológicas”, relacionadas às conseqüências bioquímicas e volêmicas do comprometimento da função renal (reposição da função renal), com expectativas típicas da terapia intensiva, em que predomina a preocupação com a otimização da homeostase relacionada à doença crítica (suporte renal). Para facilitar a generalização de uso e a comparação com outros centros, foram utilizadas variáveis simples, de obtenção universal, que representam fenômenos fisiopatológicos operantes em pacientes com IRA e doença crítica. A proposta inicial, em que os critérios foram definidos de forma arbitrária, foi verificada em uma base de dados com 170 pacientes com IRA, dos quais 72% foram tratados com TSRA²⁷. Algumas variáveis que não acrescentavam informações relativas à indicação da TSRA foram eliminadas e os limites de outras foram alterados, resultando na proposta atual.

Como o quadro presente caracteriza-se pela proposição e disseminação de diversos avanços técnicos (tampões, membranas, controles de ultrafiltração, tecnologias de monitorização e métodos para TSRA), o sistema também incorpora a perspectiva de selecionar aspectos relacionados a essas escolhas.

SISTEMA ABC PARA INDICAÇÃO DA TSRA

O sistema ABC é um modelo de pontuação que inclui três domínios: Água, Bioquímica e Contexto Clínico. Em princípio, a TSRA é reservada àqueles quadros que não responderam a manipulações clínicas para restaurar a função renal ou que a insistência no tratamento conservador é considerada arriscada. Maiores valores no somatório dos pontos obtidos em cada um dos domínios apontam maior possibilidade de indicar TSRA. O sistema presume que a doença crítica é um estado dinâmico e que a avaliação repetida e seriada é mais importante do que o valor absoluto em um dado momento.

DOMÍNIO I – DÉBITO URINÁRIO

Em geral, anúria e oligúria sustentada (superior a 12 horas) implicam início precoce de tratamento extracorpó-

reo, enquanto a manutenção de diurese, suficiente para manter o equilíbrio hídrico pode permitir uma tentativa de tratamento conservador. Entretanto, mesmo na ausência de oligúria pode haver expansão progressiva do volume de líquido extracelular em decorrência da incapacidade do sistema renal em igualar a grande oferta de volume obrigatório sob a forma de infusão de drogas e/ou de suporte nutricional. A conduta usual consiste em limitar a oferta de volume, eliminando infusões desnecessárias, concentrando diluições de medicamentos e, muitas vezes, limitando o suporte nutricional. A pontuação contida na tabela 10.2 contempla as três situações discutidas: anúria, oligúria e diurese insuficiente para a oferta de volume. Neste último caso, as decisões sobre o início e o término da TSRA são sempre mais complexas, sendo essencial atentar para os outros domínios.

Tabela 10.2 – Classificação e pontuação quanto ao débito urinário.

Diurese*	Limites	Pontuação
≥ 400mL/dia	Limitando ou inferior à oferta de volume	1,0
Oligúria	> 12h	2,0
Anúria	> 12h	3,0

* Após reposição suficiente para adequação da volemia.

Obviamente, qualquer decisão sobre a suspensão da TSRA implica recuperação do débito urinário. É importante ter em mente que os detritos nitrogenados podem aumentar por alguns dias ainda apesar da melhora progressiva da função renal. Dessa forma, é virtualmente impossível saber o nível exato da TFG apenas com base nesses parâmetros. Alternativas incluem estimar o grau de disfunção renal pela dosagem da cistatina C no plasma ou avaliar a TFG com um *clearance* de creatinina colhido em 1 hora^{67,68}. Caso os outros domínios avaliados não contra-indiquem, arbitrariamente, definimos que a TSRA pode ser descontinuada quando a TFG atinge cerca de 15% do normal (equivalente ao estágio IV da DRC). Na prática, a presença de diurese adequada (suficiente para o balanço hídrico neutro ou negativo), associada à não-elevação da creatinina entre diálises ou elevação menor que a usual, pode significar recuperação renal. Nesses casos, indicamos redução da carga dialítica (espaçar tratamento: diário para dias alternados, mudar o procedimento ou suspendê-lo) sempre com o devido acompanhamento clínico.

DOMÍNIO II – VALORES BIOQUÍMICOS

Anormalidades bioquímicas são freqüentemente utilizadas para determinar a necessidade de início ou manutenção da diálise. A tabela 10.3 apresenta as cinco variáveis selecionadas e as pontuações atribuídas às alterações bioquímicas, com a consideração de que as medidas clínicas implementadas não foram suficientes para controlá-las. Com exceção da potassemia (ver adiante), que pode determinar isoladamente a indicação da diálise, os outros parâmetros devem ser considerados em associa-

Tabela 10.3 – Pontuação das anormalidades bioquímicas.

Substância	Limite	Pontuação
Uréia	≥ 200mg/dL	1
	≥ 300mg/dL	2
Potássio	≥ 5,8mEq/L	1
	≥ 6,8mEq/L	2
Bicarbonato	≤ 18mEq/L	1
	≤ 12mEq/L	2
Fósforo	≥ 6,0mg/dL	1
	≥ 10,0mg/dL	2
Ácido úrico	≥ 10,0mg/dL	1
	≥ 15,0mg/dL	2

ção com os outros domínios. Pelos motivos discutidos, deliberadamente omitimos a creatinina como parâmetro de decisão sobre o início da TSRA.

Desvios significativos nos parâmetros bioquímicos contribuem com maior pontuação na decisão de implementar a TSRA (regra de compromisso). Em outras situações, o grau de desvio em cada variável não representa risco imediato, mas a conjunção de anormalidades simultâneas, em vários parâmetros, aponta para uma situação de maior desequilíbrio na homeostase, idealmente atendida com o suporte renal (Fig. 10.1). Assim, a associação de três ou mais anormalidades bioquímicas, cada qual com pontuação de um, indica início ou necessidade de manutenção da diálise.

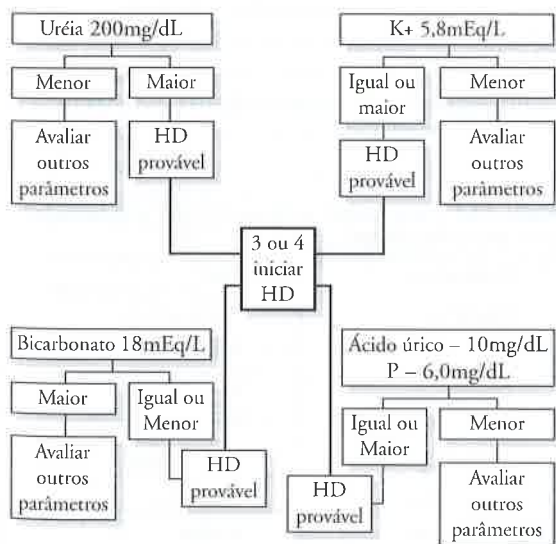


Figura 10.1 – Decisão baseada em múltiplos parâmetros bioquímicos.

DOMÍNIO III – CONTEXTO CLÍNICO

Estudos epidemiológicos demonstram que a mortalidade na doença crítica aumenta progressivamente à medida que os pacientes evoluem por diferentes estratos de disfunção orgânica e gravidade de doença⁶⁹. Esta observação aplica-se tanto para o grupo total quanto para o subgrupo com IRA⁶⁹. Esse aumento de mortalidade é

reflexo da maior complexidade do quadro clínico e da menor capacidade adaptativa de pacientes com maior número de falências orgânicas individuais, como demonstrado em indivíduos com IRA⁷⁰ e com insuficiência respiratória aguda⁷¹. O significado e a repercussão clínica de determinado “grau” de comprometimento da função renal é intuitivamente muito mais grave em um paciente com outras falências orgânicas do que em um paciente com IRA isolada. Apesar de se reconhecer que a coexistência de falências orgânicas adicionais influencia a decisão de dialisar⁷² e de ser considerada fator importante para a seleção da modalidade de suporte⁴⁵, esse aspecto não está contemplado em nenhum dos critérios para indicação da TSRA na IRA.

Na tabela 10.4 procuramos associar a falência renal a diferentes contextos clínicos, desde a ocorrência isolada até a IMOS associada a sepse. Segundo a proposta, os diferentes contextos são graduados em uma escala, buscando relação com o prognóstico e com a necessidade de ofertar a TSRA com maior presteza. Isso significa que na IRA isolada é preciso considerar a pontuação nos outros domínios para indicar o suporte renal. Por outro lado, quando a IRA ocorre em um contexto clínico de alta pontuação (2,5 a 3,0), o limiar para iniciar ou manter a TSRA é bem mais baixo.

Tabela 10.4 – Classificação e pontuação quanto ao contexto clínico.

IRA isolada (sem falência orgânica associada)	1,0
IRA no contexto de recuperação de outras falências orgânicas	1,5
IRA associada a falência/disfunção grave de um único outro órgão ou sistema	2,0
IRA associada à IMOS	2,5
IRA associada à IMOS no contexto de SIRS ou sepse grave	3,0

SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Explorando outro ponto de vista, a intensificação ou abrandamento das medidas de suporte também podem ser avaliadas pelas mudanças no contexto clínico. Esse aspecto é desenvolvido com mais detalhe adiante, mas pode ser apreciado no seguinte exemplo: um paciente com falência renal oligúrica associada a um quadro de sepse grave (Tabela 10.4 – 3 pontos) que estava em HD contínua apresenta melhora para 2,0 pontos e passa para hemodiálise prolongada (HDP) diária; continuando a melhorar, passa para a pontuação 1,5 e pode ser tratado com HDP em dias alternados.

ESCALA DE PONTOS PARA INDICAÇÃO DA TSRA NA IRA

A tabela 10.5 apresenta a integração dos três domínios abordados. Quando o somatório dos três domínios é igual ou superior a 4,0 pontos, implica oferecer tratamento substitutivo cuja frequência, tipo e duração serão analisados adiante.

Para exemplificar o emprego do sistema ABC, consideremos um paciente previamente saudável, com dois

Tabela 10.5 – Escala ABC para indicação da TSRA na IRA.

Água		Bioquímica		Contexto clínico	
Sem oligúria mas < oferta	1,0	Uréia = 180mg/dL	1,0	IRA isolada (sem falência orgânica associada)	1,0
		Uréia = 300mg/d	2,0		
	2,0	K ⁺ > 5,8mEq/L	1,0	IRA após recuperação de outras falências orgânicas	1,5
		K ⁺ > 6,8mEq/L	2,0		
Oligúria > 12h	2,0	HCO ₃ ⁻ < 18mEq/L	1,0	IRA com disfunção grave de um único outro sistema	2,0
		HCO ₃ ⁻ < 12mEq/L	2,0		
		Ácido úrico 10mg/dL	1,0	IRA associada à IMOS	2,5
		Ácido úrico 15mg/dL	2,0		
Anúria > 12h	3,0	Fósforo > 6,0mg/dL	1,0	IRA associada à IMOS com SIRS ou sepse grave	3,0
		Fósforo > 9,0mg/dL	2,0		
Pontuação =		+		+	

Total =

dias de IRA isolada (nefrite intersticial aguda), com oligúria mas sem hipervolemia. Caso a uréia plasmática fosse de 150mg/dL, ele receberia um ponto no contexto clínico e dois pontos pela diurese, totalizando três, sugerindo que ainda seria possível prescindir do suporte renal. Na medida em que a uréia se eleva, o somatório ABC passa a preencher o critério para iniciar a diálise.

SUPORTE RENAL ARTIFICIAL DE URGÊNCIA

Existem algumas situações clínicas nas quais a indicação de suporte renal é incontestável por representar uma urgência médica. Esses casos ocorrem quando existe risco à vida pela IRA ou em emergências metabólicas e intoxicações exógenas, não havendo sentido em utilizar qualquer sistema para indicar a TSRA. Os quadros 10.1 e 10.2 apresentam essas indicações.

Quadro 10.1 – Suporte renal artificial de emergência.

Situação clínica	Comentários
Edema agudo de pulmão	Associado a disfunção renal e hipervolemia
Hiperpotassemia grave	Potássio elevado ou em rápida ascensão e refratário às medidas de correção, com ou sem alterações ao ECG. Deve ser considerado como indicativo de TSRA, mesmo quando obtido controle temporário
Acidose metabólica grave	Se o tratamento estiver limitado pela incapacidade de ofertar bicarbonato em dose suficiente como na presença de congestão pulmonar ou por incapacidade de corrigir o quadro de base (acidose láctica)
Síndrome de lise tumoral	Quase sempre indica diálise prolongada ou contínua
Rabdomiólise maciça	Quase sempre indica diálise prolongada ou contínua
Hipercalemia maligna	Empregar dialisado ou líquido de substituição pobre em cálcio
Intoxicações exógenas	Ver quadro 10.2

Mesmo quando não existe IRA associada, intoxicações exógenas por drogas passíveis de remoção por métodos de suporte renal artificial devem ser consideradas como emergências dialíticas, sempre considerando a totalidade do quadro clínico. Para a remoção eficaz pela hemodiálise, a toxina deve ser hidrofílica, ter baixo peso molecular (< 500D), pequeno volume de distribuição (< 1L/kg), baixa ligação às proteínas plasmáticas, baixo *clearance* endógeno (< 4mL/min/kg) e alto *clearance* dialítico em relação ao *clearance* corporal total (Burns MJ, www.update). Não se deve ignorar que algumas intoxicações são mais bem controladas com terapias específicas ou com métodos alternativos de depuração do que com métodos dialíticos convencionais. O quadro 10.2 detalha algumas intoxicações exógenas passíveis de controle com hemodiálise.

Quadro 10.2 – Intoxicações exógenas tratadas com hemodiálise (Burns MJ, www.update).

Barbitúricos	Lítio	
Brometos	Procainamida	
Cloral hidratado	Teofilina	
Álcoois	Salicilatos	
	Etanol	Metais pesados (?)
	Isopropanol	Tricloroetanol
	Acetona	Atenolol
	Metanol	Sotalol
Etilenoglicol		

Existem menos informação sobre a remoção de toxinas com métodos convectivos, como hemofiltração e hemodiafiltração. É possível que tenham eficácia superior à hemodiálise na remoção de drogas com maior volume de distribuição e ligação aos tecidos e, devido ao longo tempo de procedimento, na remoção de substâncias com transferência lenta entre os compartimentos corporais, como fosfato e procainamida.

SELEÇÃO DA MODALIDADE DE SUPORTE RENAL ARTIFICIAL

A seleção da modalidade de depuração na IRA é alvo de controvérsia contínua. A dose de depuração varia entre as diversas modalidades passíveis de utilização⁹ e é afetada por uma série de parâmetros de prescrição que incluem: o tempo de duração e a frequência do procedimento, os fluxos de sangue e de líquido de diálise e/ou substituição, a composição dessas soluções, a anticoagulação e o princípio físico de depuração (difusão e/ou convecção), que acaba tendo influência na seleção do filtro.

Nesse campo com tantas dúvidas, acreditamos existir três princípios que auxiliam a nortear essas escolhas. O primeiro é a inadequação das prescrições adotadas para os pacientes em diálise crônica, que normalmente implicam um estado de "uremia permissiva", não mais aceitável na IRA¹⁹. Além disso, a existência de reação inflamatória sistêmica e/ou catabolismo maior que nos quadros de IRC implica a necessidade de aumentar a dose de diálise para assegurar a depuração de toxinas e, possivelmente, de mediadores inflamatórios¹⁸.

O segundo princípio é que quanto maior a gravidade do contexto clínico, mais efetivo e mais suave deve ser o tratamento. A ausência da capacidade de autorregulação da perfusão renal, típica dos quadros de IRA⁷³, obriga a execução de procedimentos nos quais a estabilidade hemodinâmica é prioritária para preservar a perfusão renal em níveis ótimos e evitar o agravamento das lesões isquêmicas renais^{74,75}.

Por fim, para evitar novas agressões aos rins e aos outros sistemas orgânicos em falências, deve-se selecionar um tratamento que detenha a maior biocompatibilidade possível para evitar repercussões adicionais sobre a resposta inflamatória, como, por exemplo, consumo e ativação do complemento, passagem de endotoxinas do líquido de diálise para o compartimento sanguíneo, ativação permanente da coagulação e fibrinólise no circuito extracorpóreo, etc.^{76,77}.

OBJETIVOS E ASPECTOS PRÁTICOS NA SELEÇÃO DO SUPORTE RENAL

Até o momento não está estabelecida qual a intensidade da depuração ideal para o tratamento de pacientes com IRA. Parece lógico que o suporte renal artificial deva oferecer depuração equivalente a um nível de função renal que normalmente não afeta a economia corporal e que possua um mínimo de flexibilidade para fazer face aos requisitos impostos pelo processo de doença. Em pacientes estáveis com DRC, esse grau de disfunção situa-se no estágio III, ou seja, na faixa de filtração glomerular entre 30 a 60mL/min/1,73m². Não há razão para conceber que esse limite, significativamente superior ao ofertado para pacientes em hemodiálise crônica⁷⁸ ou mesmo na prescrição usual de terapias contínuas de substituição da função renal, possa ser inferior em um paciente com IRA. Pelo contrário, estudos recentes indicam efeito favorável da intensificação da

TSRA em pacientes com IRA^{18,19,79}, dissipando eventuais preocupações com o "excesso" de depuração. A persecução dessa oferta de depuração artificial significa que as concentrações da bioquímica sanguínea (uréia, creatinina e eletrólitos) deverão situar-se em faixa próxima aos valores normais³⁵.

Devido a dificuldades na determinação do volume da água corporal total no paciente crítico, a adequação da diálise baseada no índice Kt/V, já bastante contestada na diálise crônica^{78,80,81}, é ainda menos reprodutível e fiel. Para fugir da controvérsia do volume de distribuição de uréia nesses pacientes⁸²⁻⁸⁵, em vez de arbitrar valores para o Kt/V, optamos por escolher como o valor-alvo o equivalente diário a uma filtração glomerular igual ou superior a 30mL/min/1,73m² de superfície corporal. Esse valor é aproximadamente um terço da filtração glomerular normal, ou seja, 100mL/min/1,73m² multiplicado pelos 1.440 minutos do dia. Isto equivale à terça parte de 144L/1,73m², ou 48L/1,73m² por procedimento (ou por dia). A opção pela indexação ao Kt⁸⁶ permite a comparação entre métodos contínuos e intermitentes e evita a introdução do fator de confusão do peso corporal no cálculo de água corporal⁸⁷. O quadro 10.3 lista os principais objetivos a serem perseguidos na provisão do suporte renal artificial na IRA.

Para calcular a depuração ofertada, pode-se realizar o cálculo formal a partir de dosagens de uréia no sangue e no dialisado ou, em equipamentos modernos, pela aferição *on-line* do *clearance* iônico ou de uréia³⁵. Não se deve esquecer de considerar a filtração de moléculas maiores e a relação entre as diferentes depurações de substâncias de variados pesos moleculares obtidas em cada tipo de filtro. Para equipamentos sem monitores de depuração *on-line*, sugere-se que o objetivo dos valores médios temporizados de uréia³⁵ situem-se no máximo duas vezes acima do valor normal.

A adequação da TSRA na IRA também significa que a volemia deve estar equilibrada e adequada às necessidades hemodinâmicas e de transporte de oxigênio.

Quadro 10.3 – Objetivos do suporte renal artificial na IRA.

Suporte ao organismo	Propiciar suporte à função dos outros órgãos e sistemas
	Propiciar oportunidade para a recuperação da doença crítica
Suporte metabólico	Ofertar depuração mínima (Kt) de 48L/1,73m ² por procedimento
	Objetivar normalização da bioquímica plasmática
	Não promover síndrome de desequilíbrio
	Permitir oferta calórico-proteica adequada
	Não induzir inflamação adicional (membranas biocompatíveis)
Suporte à volemia	Evitar hipervolemia e, se possível, hiper-hidratação
	Evitar hipovolemia e instabilidade hemodinâmica
	Manter ou melhorar os parâmetros hemodinâmicos
	Controlar o balanço hídrico de acordo com as necessidades da oferta

Em geral, volemia e volume extracelulares correlacionam-se entre si. Em um paciente na fase de recuperação ou com IRA isolada, a normovolemia pode ser estimada pela estabilidade da pressão arterial durante a ultrafiltração da diálise (que funciona como um teste de volume reverso) e, no outro extremo, pela redução ou ausência de edema periférico e ausência de congestão pulmonar (por exemplo, na radiografia de tórax).

Na fase aguda da doença crítica, volemia e volume extracelulares freqüentemente divergem e a adequação simultânea de ambos pode ser difícil ou impossível de alcançar. Deve-se ter em mente que o parâmetro mais significativo é a volemia, que pode estar inadequada mesmo na presença de expansão significativa do volume extracelular. Na prática, isso significa que a adequação hídrica em alguns períodos da doença crítica ocorre à custa de edema periférico significativo. Um dos mais difíceis objetivos na TSRA é selecionar a modalidade e a prescrição capazes de governar o volume de líquido que entra e sai do plasma (repleção da volemia e ultrafiltração) com o menor risco possível de hipotensão.

DOSE, DURAÇÃO E FREQUÊNCIA DA TSRA

A observância aos aspectos abordados acima, notadamente o contexto clínico, a dose de depuração e o estado hemodinâmico, auxilia a remover parte da subjetividade da prescrição da TSRA na IRA.

Independente da prescrição da diálise (intermitente, prolongada ou contínua), em equipamentos convencionais de HD, com fluxo de sangue efetivo (Q_b), até 300mL/min, a depuração de solutos de baixo peso molecular, como a uréia ($K_{uréia}$), situa-se entre 70 e 80% do fluxo de sangue (Q_b)⁸⁸. Já em métodos contínuos com prescrição de Q_b muito superior ao fluxo de dialisado (Q_d), o $K_{uréia}$ é inferido por este último valor expresso em mL/min⁸⁹. Assim, para oferecer um Kt mínimo diário de 48 litros, é preciso realizar 4 horas de HD com Q_b mínimo de 280mL/min ($K_{uréia}$ de 200mL/min), 8 horas de HDP com Q_b entre 125 e 150mL/min ($K_{uréia}$ de 100mL/min) e 24 horas de HD contínua convencional com fluxo de dialisado de 2.000L/h ($K_{uréia}$ de 33mL/min). A incapacidade de ofertar o Kt alvo para o suporte renal a pacientes com IRA, dentro das limitações de fluxo de sangue impostas pelos cateteres de dupla-luz, contra-indicam, a nosso ver, procedimentos de depuração com duração inferior a 4 horas. Tempos inferiores também reduzem a capacidade de transferência entre os compartimentos corporais, principalmente nas condições de perfusão prejudicada.

A capacidade de ultrafiltração varia conforme o quadro clínico e hemodinâmico. Do ponto de vista prático, define-se instabilidade hemodinâmica grave como a hipotensão que resulta na dependência de elevadas doses de drogas vasoativas. É muito importante que se procure melhorar a estabilidade cardiovascular antes de proceder com o tratamento, exceto em circunstâncias muito especiais. A instabilidade extrema (PAM < 50mmHg) é contra-indicação relativa à TSRA, que pode

agravá-la. Pacientes instáveis dificilmente suportam ultrafiltração horária superior a 300mL e não é infreqüente que procedimento necessite ser iniciado sem nenhuma retirada de volume.

A duração de cada procedimento é determinada por duas variáveis: a necessidade de remoção de líquidos e o Kt mínimo de 48L/1,73m² de superfície corporal. O estado hemodinâmico determina a tolerância à remoção de líquido. Quando o paciente suporta uma ultrafiltração rápida, o tempo mínimo para a obtenção do Kt alvo (4 horas) pode ser observado. A presença de instabilidade hemodinâmica implica ultrafiltração mais suave e, portanto, maior duração. O procedimento, nesses casos, deve ser com fluxo sanguíneo lento e tempo prolongado (de 8 horas a contínuo), com a duração exata determinada pelo volume que se programa remover a cada hora. Como o Kt sempre deve atingir o valor alvo, varia-se o fluxo de sangue a fim de atingir um $K_{uréia}$ suficiente (ver acima). É importante ressaltar que a doença crítica se caracteriza pela instabilidade do curso clínico. Qualquer prescrição é passível de ser alterada na dependência do comportamento do paciente. Assim, um procedimento de HDP, programado para retirar 3,5L em 10 horas, pode ser transformado em contínuo, pois o paciente não suporta uma ultrafiltração superior a 150mL/h.

Atualmente existem duas formas de realizar o suporte renal contínuo. O método contínuo tradicional emprega soluções estéreis em bolsas plásticas e, em geral, equipamentos com sistemas de balanças. Nesses casos, o fluxo de dialisado ou do líquido de substituição nos processos que incorporam convecção situam-se na faixa de 1 a 2L por hora, embora possa chegar a 4L/h nos processos de alta intensidade ou com pulsos de hemofiltração^{9,18,20,79}. Esses sistemas são os mais disseminados nas unidades de terapia intensiva. Uma alternativa, cada vez mais popular, consiste em utilizar equipamentos convencionais de hemodiálise, aliando a tecnologia integrada de monitorização e segurança com a possibilidade de regenerar dialisado/líquido de substituição *online* a um custo muito mais favorável^{9,88,90,91}. Nesses sistemas, o fluxo do dialisado é semelhante ou superior ao sanguíneo, propiciando uma depuração que, do ponto de vista cinético é muito mais eficiente^{88,91}. Outra característica interessante é que o mesmo equipamento pode realizar hemofiltração, hemodiafiltração, hemodiálise de alto fluxo ou hemodiálise convencional^{9,91}. Uma das principais vantagens dos sistemas com equipamento convencional é a facilidade com que se transita de uma modalidade de tratamento para outra, sem necessidade de troca de equipamento, bastando apenas alterar a programação do tempo e dos fluxos de sangue e de dialisado.

Pacientes instáveis, com a IRA associada à falência de múltiplos órgãos ou a SIRS, costumam necessitar de HDP diária ou contínua. Para os demais, a freqüência pode ser diminuída à medida que regride a pontuação do contexto clínico (Tabela 10.4). Assim, sempre objetivando o Kt alvo, a freqüência do tratamento pode va-

riar de diária, em dias alternados e, eventualmente, quando o paciente evolui para insuficiência renal persistente ou crônica sem comprometimento de outros sistemas orgânicos, em até três vezes por semana. Mesmo nesses casos, a tolerância à ultrafiltração para a retirada de líquido é que define a duração do tratamento.

ESCOLHA DO FILTRO

No passado havia uma grande diferença entre o tipo de filtro utilizado nos métodos de depuração convencionais e nos métodos contínuos. Pacientes tratados com hemodiálise utilizavam filtros de baixa permeabilidade e coeficiente de ultrafiltração (baixo fluxo), biocompatíveis ou não, enquanto aqueles mantidos em TSRA contínua usavam hemofiltros, que possuíam maior porosidade e asseguravam maior coeficiente de ultrafiltração e depuração de moléculas com peso molecular mais elevado. Com a entrada no mercado de uma nova geração de filtros de diálise com características operacionais semelhantes aos hemofiltros, as diferenças desapareceram quase que por completo. Esses filtros de alto fluxo permitem a remoção de moléculas de maior peso molecular em uma proporção muito superior aos filtros convencionais.

Admite-se que o plasma de pacientes com grande catabolismo e inflamação sistêmica intensa apresentam uma mistura não-fisiológica de mediadores, com alta bioatividade em baixas concentrações, cuja depuração pode resultar em reequilíbrio da regulação de estímulos pró e antiinflamatórios, com benefícios potenciais para a recuperação clínica do paciente⁹². Como a maioria dos pacientes que evoluem com IRA o faz nesse contexto, sugere-se que filtros de alto fluxo sejam preferidos, pois permitem a eliminação de toxinas e mediadores químicos, envolvidos nesses processos e dotados de maior tamanho molecular^{92,93}. Essa é a base teórica para explicar o efeito biológico das terapias de depuração extracorpórea na sepse.

Normalmente, a informação sobre a depuração de substâncias de baixo pequeno molecular, como a uréia, não é suficiente para avaliar o efeito do tratamento sobre as moléculas médias. Em estudos clínicos, costuma-se utilizar a depuração da molécula média beta-2-microglobulina, que pesa 11.500 dáltons. A avaliação do efeito potencial dessas terapias sobre mediadores de maior peso molecular é obtida pela relação entre a depuração da uréia e a da molécula de interesse. Como essas avaliações são difíceis demais para serem feitas à beira do leito, a opção mais comum é recorrer a sistemas convectivos com membranas de alta porosidade, como a hemodiafiltração e a hemofiltração, que asseguram uma concordância relativamente estreita entre a depuração de moléculas de baixo e médio peso molecular⁹.

Uma outra opção, objeto de nossa preferência, é utilizar sistemas menos complexos, de hemodiálise de alto fluxo, com alto coeficiente de filtração anversa/reversa, que cria um processo de convecção no interior do próprio filtro de diálise⁹. Nesses métodos, a adequação da depuração de moléculas de maior peso é inferida pela

relação com a depuração de uréia, que normalmente é fornecida pelo fabricante do filtro (Tabela 10.6). No passado, havia uma dificuldade de dispor dessa opção, pois a escolha de dialisadores de alto fluxo obriga ao emprego de solução de diálise ultrapura. Atualmente já existem soluções industriais portáteis capazes de suprir as necessidades de água ultrapura à beira do leito.

Tabela 10.6 – Relação entre o fluxo sanguíneo e a depuração de moléculas de pesos moleculares diferentes em dialisadores de baixo e alto fluxo*.

	Baixo fluxo (F)		Alto fluxo (FX)	
	Fluxo sanguíneo – mL/min			
	Q _b ,100	Q _b ,300	Q _b ,100	Q _b ,300
Q _b /K _{uréia}	0,8	0,7	0,9	0,7
Q _{B12} /K _{uréia}	0,56	0,38	0,7	0,56
Q _{B2-microglob} /K _{uréia}	0	0	0,55	0,33

* Filtros Fresenius F8 de polisulfona (baixo fluxo) e FX80 de helioxona (alto fluxo).

PARECER NEFROLÓGICO DO CASO INICIAL

Na resposta ao parecer, o nefrologista define que a paciente apresenta IRA com provável sepse e IMOS (3 pontos). Percebe ainda a presença de anúria há 24 horas (3 pontos) e acidose grave (2 pontos). Além disso, no momento do exame a paciente já demonstrava sinais de hipervolemia configurando uma situação na qual a necessidade de diálise é urgente. O cálculo inicial indica que é necessário ultrafiltrar a oferta programada obrigatória (infusões e nutrição enteral) de 2.000mL, mais a tentativa de remover ao menos mais 2.000mL para controlar a hipervolemia. Em HDP de 10 horas, a ultrafiltração seria de 400mL/h, que a paciente dificilmente suportaria. Caso o procedimento seja feito de forma contínua, a UF programada seria de 160mL/h, com maior probabilidade de manutenção de hemodinâmica estável. Devido ao quadro de grave inflamação sistêmica, é feita a opção por um filtro de alto fluxo. Com o equipamento de hemodiálise convencional disponível, um fluxo de sangue de 100mL/min deve resultar em clearance de uréia previsto de 90mL/min e uma depuração de moléculas médias do tamanho da beta-2-microglobulina de cerca de 50mL/min. Essa prescrição resulta em um Kt de 120 litros, acima da meta mínima de 48 litros, suficiente para as necessidades de suporte da paciente.

CONCLUSÕES

O suporte renal artificial na IRA deve ser instituído com o objetivo de sustentar a função orgânica como um todo e não apenas visando à correção de uma complicação. Para tanto, a TSRA deve ser iniciada com maior precocidade nos casos de IMOS, quando não se pode contar com a capacidade de compensação propiciada por ou-

tros órgãos. Para tentar diminuir a subjetividade que cerca essas decisões, desenvolvemos um sistema de pontuação (ABC), que congrega dados do controle volêmico, da bioquímica plasmática e do contexto clínico. Apesar da relativa simplicidade, o sistema ABC pode ser utilizado para a rápida caracterização de pacientes com IRA grave, sem que se precise esperar o aparecimento de alterações bioquímicas mais tardias, como a elevação da creatinina plasmática. A expectativa é que o sistema possa ser útil na avaliação diária rotineira de pacientes com doença crítica sob risco de desenvolverem IRA. Ele também detém o potencial de auxiliar na identificação de pacientes para fins epidemiológicos e para a inclusão em estudos clínicos, visando comparações entre as diferentes técnicas de suporte renal artificial.

É nossa convicção de que com os recentes avanços técnicos na área da TSRA não existe razão para um paciente com IRA e falência multisistêmica deixar de receber um mínimo de terapia renal substitutiva que lhe restitua filtração glomerular suficiente para manter níveis de volemia e controle bioquímico próximos da normalidade. A uremia permissiva, semelhante à prática da diálise crônica, só é admissível em casos de IRA sem associação com outras insuficiências orgânicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TURNEY JH: Acute renal failure – a dangerous condition. *JAMA* 275:1516-1517, 1996.
2. UCHINO S, KELLUM JA, BELLOMO R, et al: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818, 2005.
3. LIANGOS O, WALD R, O'BELL JW, et al: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:43-51, 2006.
4. METNITZ PG, KRENN CG, STELTZER H, et al: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051-2058, 2002.
5. BELLOMO R, MEHTA R: Acute renal replacement in the intensive care unit: now and tomorrow. *New Horiz* 3:760-767, 1995.
6. MEHTA RL, McDONALD B, GABBAI FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-1163, 2001.
7. SINGRI N, AHYA SN, LEVIN ML: Acute renal failure. *JAMA* 289:747-751, 2003.
8. THADHANI R, PASCUAL M, BONVENTRE JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334:1448-1460, 1996.
9. D'INTINI V, RONCO C, BONELLO M, BELLOMO R: Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18:145-157, 2004.
10. LAMEIRE N, Van BIESEN W, VANHOLDER R: Acute renal failure. *Lancet* 365:417-430, 2005.
11. TESCHAN PE, BAXTER CR, O'BRIEN TF, et al: Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Ann Intern Med* 53:992-1016, 1960.
12. TESCHAN PE: Evolution of daily hemodialysis in acute renal failure: from the Korean war to the present. *Home Hemodial Int* 3:5-8, 1999.
13. GILLUM DM, DIXON BS, YANOVER MJ, et al: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25:249-255, 1986.
14. GROSSMAN RA: Oliguria and acute renal failure. *Med Clin North Am* 65:413-427, 1981.
15. BREZIS M, ROSEN S, EPSTEIN FH: Acute renal failure, in *The Kidney* (4th ed), edited by Brenner BM, Rector Jr FC, Philadelphia, Saunders 1991, pp 993-1061.
16. MEHTA RL, PASCUAL MT, SOROKO S, et al: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66:1613-1621, 2004.
17. PAGANINI EP, TAPOLYAI M, GOORMASTIC M, et al: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit. Acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 28(Suppl 3):S81-S89, 1996.
18. RONCO C, BELLOMO R, HONEL P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 356:26-30, 2000.
19. SCHIFFL H, LANG SM, FISCHER R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-310, 2002.
20. BOUMAN CS, van OLDEN RW, STOUTENBEEK CP: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30:2205-2211, 2002.
21. PALEVSKY PM, O'CONNOR T, ZHANG JH, et al: Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study: intensive versus conventional renal support in acute renal failure. *Clin Trials* 2:423-435, 2005.
22. IMAI Y, PARODO J, KAJIKAWA O, et al: Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104-2112, 2003.
23. FERNANDEZ-LLAMA P, TURNER R, RIBONA G, KNEPPER MA: Renal expression of aquaporins in liver cirrhosis induced by chronic common bile duct ligation in rats. *J Am Soc Nephrol* 10:1950-1957, 1999.
24. RABB H, WANG Z, NEMOTO T, et al: Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 63:600-606, 2003.
25. DENG J, HU J, YUEN PS, STAR RA: Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 169:749-756, 2004.
26. CHIEN CC, KING LS, RABB H: Mechanisms underlying combined acute renal failure and acute lung injury in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* 144:53-62, 2004.
27. SUASSUNA JHR: Avaliação longitudinal da inflamação na sépsis: Investigação sobre as insuficiências agudas de órgãos e sistemas, in *Tese para Provimento ao Cargo de Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas (FCM)*. 2004, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, 177p.
28. TOBIN MJ: Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 344:1986-1996, 2001.
29. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992.
30. RASMUSSEN HH, IBELS LS: Acute renal failure: multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73:211-2181, 1982.
31. MEHTA RL: Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support. *Blood Purif* 19:227-232, 2001.
32. YAGI N, PAGANINI EP: Acute dialysis and continuous renal replacement: the emergence of new technology involving the nephrologist in the intensive care setting. *Semin Nephrol* 17:306-320, 1997.
33. VANHOLDER R, van BIESEN W, LAMEIRE N: What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17):S40-S43, 2001.
34. MEHTA RL: Renal replacement therapy for acute renal failure: matching the method to the patient. *Semin Dial* 6:253-259, 1993.
35. RUZANY F, SUASSUNA, JHR: Hemodiálise prolongada no tratamento de pacientes com insuficiência renal aguda, em *Atualidade em Nefrologia* 7, editado por Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, Sarvier, São Paulo, 2002, pp 207-217.
36. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):S1-S266, 2002.
37. BELLOMO R: Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:223-237, 2005.

38. TEPEL M, vander GIET M, SCHWARZFELD C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine [see comments]. *N Engl J Med* 343:180-184, 2000.
39. VINCENT JL: Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* 132:1-6, 2001.
40. BELLOMO R, RONCO G, KELLUM JA, et al: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-R212, 2004.
41. ABOSAIF NY, TOLBA YA, HEAP M, et al: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46:1038-1048, 2005.
42. BELL M, LILJESTAM E, GRANATH F, et al: Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 20:354-360, 2005.
43. KUITUNEN A, VENTO A, SUOJARANTA-YLINER, PETTILA V: Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 81:542-546, 2006.
44. HERGET-ROSENTHAL S, MARGRAF G, HUSING L, et al: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66:1115-1122, 2004.
45. RICCI Z, RONCO C, D'AMICO G, et al: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 21:690-696, 2006.
46. LEVEY AS, ECKARDT KU, TSUKAMOTO Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089-2100, 2005.
47. SHEMESH O, GOLBETZ H, KRIS JB, MYERS BP: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830-838, 1985.
48. CLARK WR, MUELLER BA, KRAUS MA, MACIAS WL: Quantification of creatinine kinetic parameters in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 54:554-560, 1998.
49. STAR RA: Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54:1817-1831, 1998.
50. MORAN SM, MYERS BD: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 27:928-937, 1985.
51. RICKLI H, BENOUE K, AMMANN P, et al: Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol* 61:98-102, 2004.
52. SHIPLEY RE, STUDY RS: Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Am J Physiol* 167:676-688, 1951.
53. KIRCHHEIM HR, EHMKE H, HACKENTHAL E, et al: Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. *Pflugers Arch* 410:441-449, 1987.
54. ADAMS PL, ADAMS FF, BELL PD, NAVAR LG: Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 18:68-76, 1980.
55. BELLOMO R, KELLUM JA, WISNIEWSKI SR, PINSKY MR: Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 159(4Pt 1):1186-1192, 1999.
56. KELLEHER SP, ROBINETTE JB, CONGER JD: Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure. *Am J Physiol*, 246(4Pt 2):F379-F386, 1984.
57. HESSELVIK JF, BRODIN B: Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 17:179-180, 1989.
58. REDL-WENZI EM, ARMBRUSTER C, EDELMANN G, et al: The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 19:151-154, 1993.
59. BLANTZ RC: Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 53:512-523, 1998.
60. BOLDT J: Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 6:52-59, 2002.
61. HUDSON E, BEALE R: Lung water and blood volume measurements in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 6:222-226, 2000.
62. DELLA ROCCA G, COSTA MG: Volumetric monitoring: principles of application. *Minerva Anestesiol* 71:303-306, 2005.
63. MICHARD F, TEBOUL JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121:2000-2008, 2002.
64. McDONALD CJ: Medical heuristics: the silent adjudicators of clinical practice. *Ann Intern Med* 124:56-62, 1996.
65. STARR MK, ZELENY M: MCDM – State and future of the arts, in *Multiple Criteria Decision Making*, edited by Starr MK, Zeleny M, Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1977 pp 5-30.
66. ZELENY M: Multiple criteria decision making: Eight concepts of optimality. *Hum Sys Management* 17:97-107, 1998.
67. HOSTE EAJ, DAMEN J, VANHOLDER RC, et al: Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 20:747-753, 2005.
68. VILLA P, JIMENEZ M, SORIANO MC, et al: Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9:R139-R143, 2005.
69. RANGEL-FRAUSTO MS, PITTEP D, COSTIGAN M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123, 1995.
70. de MENDONÇA A, VINCENT JL, SUTER PM, et al: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915-921, 2000.
71. FLAATTEN H, GJERDE S, GUTTORMSEN AB, et al: Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure. *Crit Care* 7:R72, 2003.
72. MEHTA RL: Outcomes research in acute renal failure. *Semin Nephrol* 23:283-294, 2003.
73. KELLEHER SP, ROBINETTE JB, MILLER F, CONGER JD: Effect of hemorrhagic reduction in blood pressure on recovery from acute renal failure. *Kidney Int* 31:725-730, 1987.
74. SOLEZ K, MOREL-MAROGER L, SRAER JD: The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 58:362-376, 1979.
75. CONGER JD: Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin Dial* 3:146-148, 1990.
76. JABER BL, LAU J, SCHMID CH, et al: Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. *Clin Nephrol* 57:274-282, 2002.
77. SUBRAMANIAN S, VENKATARAMAN R, KELLUM JA: Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 62:1819-1823, 2002.
78. CHARRA B: Dialysis overdose: Fact or reality? *Hemodial Int* 8:316-319, 2004.
79. RATANARAT R, BRENDOLAN A, PICCINI P, et al: Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 9:R294-R302, 2005.
80. KJELLSTRAND CM, TWARDOWSKI, ZJ: Measurement of hemodialysis adequacy in a changing world. *Home Hemodial Int* 3:13-15, 1999.
81. LOWRIE EG, LIZ, OFSTHUN N, LAZARUS JM: Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:1891-1897, 2002.
82. MARSHALL MR, GOLPER TA, SHAVER MJ, et al: Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 39:556-570, 2002.

83. HIMMELFARB J, EVANSOW J, HAKIM RM, et al: Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 61:317-323, 2002.
84. DEPNER TA, VANHOLDER R, DHONDT AM, et al: Is Kt/V urea a satisfactory measure for dosing the newer dialysis regimens? *Semin Dial* 14:8-21, 2001.
85. EVANSON JA, IKIZLER TA, WINGARD R, et al: Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 55:1501-1508, 1999.
86. UEHLINGER DE, JAKOB SM, FERRARI P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20:1630-1637, 2005.
87. PAGANINI EP: Dialysis is not dialysis is not dialysis! Acute dialysis is different and needs help! *Am J Kidney Dis* 32:832-838, 1998.
88. SUASSUNA JHR, FARIA R, RUZANY F: A novel efficient extended hemodialysis (EHD) regime in acute renal failure (ARF) using non-modified dialysis equipment and online clearance monitoring (OCM) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 14:732A, 2003.
89. BRUNET S, LESBLANC M, GEADAH D, et al: Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34:486-492, 1999.
90. SCHLAEPER C, AMERLING R, MANN S, LEVIN NW: High clearance continuous renal replacement therapy with a modified dialysis machine. *Kidney Int* 56(Suppl 72):S20-S23, 1999.
91. MARSHALL MR, MA T, GALLER D, et al: Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19:877-884, 2004.
92. RONCO C, BONELLO M, BORDINI V, et al: Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 22:164-174, 2004.
93. KELLUM JA, JOHNSON JP, KRAMER D, et al: Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 26:1995-2000, 1998.

BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL: O IMPACTO NO CONTROLE DA IRA APÓS CIRURGIA CARDÍACA

Márcia Cristina da Silva Magro
Américo Lourenço Cuvello Neto
Maria de Fátima Fernandes Vattimo



A insuficiência renal aguda (IRA) que se instala no pós-operatório de cirurgia cardíaca é uma complicação bastante estabelecida, ocorre em 1 a 15% dos pacientes¹. Vários trabalhos na literatura vêm apontando a IRA como fator independente para a mortalidade, além de aumentar o custo da internação hospitalar e elevar as taxas de infecção²⁻⁴. Nos Estados Unidos, anualmente, são realizadas 300.000 cirurgias cardíacas, projetando que 10% desses pacientes que podem desenvolver IRA serão 30.000 casos novos¹. No Brasil são realizadas 60.000 cirurgias cardíacas por ano. Em nossa instituição Palomba et al relataram a incidência de 10% de IRA em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva⁴.

A epidemiologia da IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca possui comportamento bimodal, apresentando dois picos de incidência. O primeiro ocorre nos primeiros sete dias após o evento cirúrgico e está mais relacionado com a situação pré-operatória cardiovascular do paciente e eventos ocorridos tanto no intra como no pós-operatório imediato. A disfunção renal nesse período apresenta mortalidade de 30%. A resolução do quadro está relacionada com a melhora da condição hemodinâmica. O segundo pico de incidência está presente por volta do décimo dia de pós-operatório e relacionado à presença de infecção e da disfunção miocárdica mantida. A mortalidade desse grupo de pacientes é elevada podendo chegar a 80%.

Os fatores prognósticos para o desenvolvimento de IRA na cirurgia cardíaca podem ser divididos em três grandes grupos, os do pré-operatório, aqueles que ocorrem durante o ato cirúrgico e por último os que acontecem no pós-operatório imediato.

Dentre os fatores do pré-operatório, a idade acima de 65 anos e o sexo feminino estão relacionados com maior incidência de IRA⁵. A mulher cardiopata é mais negligenciada pelo sistema de saúde e frequentemente

é encaminhada para os procedimentos cirúrgicos em condições clínicas piores. Outra variável que desperta interesse, principalmente no meio nefrológico, é a função renal prévia à cirurgia cardíaca. As evidências mais recentes apontam que pequenas elevações no nível sérico da creatinina causem impacto na mortalidade precoce ainda no ambiente hospitalar e mesmo após cinco anos de seguimento clínico⁶. O estudo conduzido no Grupo de IRA do HC-FMUSP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca encontrou que creatinina maior que 1,2mg/dL se correlacionou fortemente com a incidência de IRA e aumento de mortalidade hospitalar. A presença de *diabetes mellitus* descompensado também resulta em aumento da incidência de IRA. Palomba et al demonstraram que a presença de glicemia capilar maior que 140mg/dL antes da cirurgia resultou em aumento em sete vezes a incidência de IRA no pós-operatório, na análise multivariada⁴.

A circulação extracorpórea (CEC) durante a cirurgia cardíaca resulta em redução da função renal. Inúmeros trabalhos na literatura estabelecem correlação positiva entre duração elevada de CEC e disfunção renal. Na casuística do Instituto do Coração da FMUSP, a duração maior que 120 minutos resultou em aumento de mais de cinco vezes na incidência de IRA. Outros fatores que devem ser levados em conta no intra-operatório são a presença de hipotensão arterial, hemorragia importante e necessidade de reabordagem cirúrgica precoce.

O uso de balão intra-aórtico (BIAo) no pós-operatório imediato resulta em maior incidência de IRA. Além do quadro hemodinâmico, o uso de BIAo pode resultar em isquemia do membro inferior culminando em rabdomiólise e lesão renal por pigmentos musculares. Palomba et al encontraram aumento em mais de quatro vezes na possibilidade de disfunção renal em pacientes

submetidos a esse tipo de assistência hemodiâmica do ventrículo esquerdo⁴.

Em todas as manifestações da IRA pós-operatória, o padrão de sinalização clínica orienta-se pela elevação nos níveis de creatinina sérica, que, mesmo considerando o impacto relevante no diagnóstico da síndrome, tem mostrado desempenho questionável na sensibilidade, pois tarda a demonstrar desvio e não é capaz de estabelecer relação entre sua variação e a evolução da síndrome.

Contudo, as dificuldades de se controlar a IRA, incluindo-se aquelas relacionadas ao pós-operatório de cirurgia cardíaca, extrapolam o baixo desempenho discriminatório da creatinina e caracterizam-se também pelo desconhecimento sobre os **componentes fisiopatológicos envolvidos**, a ausência de **mecanismos de classificação** por grau de intensidade e **uma definição clínica** precoce, precisa e uniforme.

Quanto à elucidação de **componentes fisiopatológicos** envolvidos e decisivos para a IRA, os estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* têm contribuído de forma singular⁷⁻⁹. Muito do que se sabe e é aplicado na clínica, como a utilização de agentes com ação vasodilatadora local ou até mesmo o recente reforço dado ao uso rotineiro de medicamentos com efeito antioxidante, originaram-se de estudos experimentais. Nesses se identificou que a IRA não consistia somente de uma lesão de ajuste transitório de filtração por modulação glomerular predominantemente hormonal, mas, também, que a síndrome freqüentemente era determinada por tubulopatia com ou sem morte celular¹⁰⁻¹².

Esses achados tiveram grande impacto na clínica do paciente portador de IRA, uma vez se traduziram em terapêuticas de resgate progressivamente mais precoces. Ressalte-se, contudo, que ainda não é possível identificar terapias de suporte que tenham gerado diferença no perfil de morbimortalidade.

Isso se deve, em parte, à dificuldade em se obter dados passíveis de comparação entre grandes centros. Um passo decisivo foi dado nessa direção e será comentado a seguir.

Recentemente, na tentativa de categorizar e estratificar uma população de pacientes de acordo com a função renal, um grupo de pesquisadores reuniu-se na segunda Conferência da *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), conduzida em Vicenza em 2002, e propôs o sistema de categorização RIFLE (do inglês *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage* – estágios da disfunção renal) que foi apresentado na 8ª Conferência Internacional de Terapias Contínuas de Substituição em San Diego, EUA, em 2003. O mais recente documento referente ao RIFLE pode ser capturado pela internet em fórum de cuidado crítico¹³.

O **sistema de classificação RIFLE** oferece instrumentos capazes de categorizar e estratificar uma população de pacientes, com ou sem doença renal, baseado na função renal. De acordo com a taxa de filtração glomerular, pelo *clearance* de creatinina, o nível sérico de creatinina e o fluxo urinário, os pacientes são classificados em três categorias de intensidade: risco para, lesão e falência renal. Adicionalmente, há duas outras categorias que dão ao RIFLE o caráter também evolutivo: a “perda de função” ou a doença renal terminal.

O RIFLE, uma proposta interessante de sistematização da doença que pode ser considerada um avanço na sua classificação, está apresentado na figura 11.1 em forma esquemática, que privilegia numericamente pacientes de risco, vistos pelo maior lado do “triângulo”, proposta pelos autores. Esse formato de apreensão de doentes seguramente amplia a probabilidade de controle da síndrome, mesmo antes da manifestação, quase que exclusivamente definida pela creatinina sérica em tempos atuais.

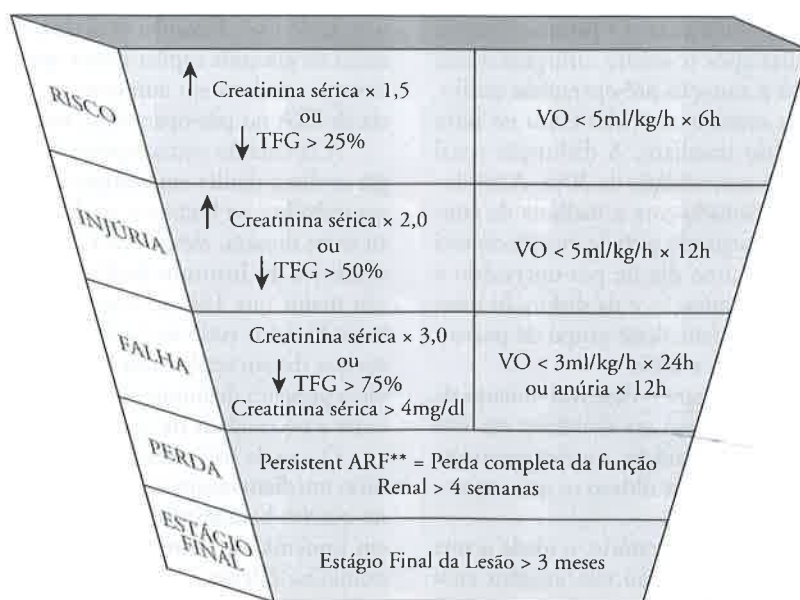


Figura 11.1 – Sistema de classificação da função renal, RIFLE (adaptado Bellomo et al¹³).

A avaliação da função renal é fundamental e deve privilegiar história clínica, exame físico, medicamentos em uso, análises séricas e urinárias, exames de imagem e, ocasionalmente, biópsia renal¹⁴.

De fato, é preciso admitir que a lesão renal aguda é um contínuo que varia desde uma manifestação subclínica, na qual se observa mínima variação de creatinina sérica, até a perda da capacidade renal de manter o equilíbrio de eletrólitos e fluidos e excretar produtos do metabolismo. A dificuldade em balizar a função e obter uma **definição clínica** mais precisa guarda relação também com o baixo perfil discriminatório dos testes usuais.

A identificação de biomarcadores mais sensíveis e específicos que os tradicionais, a uréia e a creatinina, e os indicadores urinários de lesão renal, sedimento e excreção de sódio, é providente para o acompanhamento da gravidade da doença e para o monitoramento da resposta clínica às terapêuticas instituídas¹⁵⁻¹⁷.

Nesse contexto, muitas proteínas urinárias e marcadores bioquímicos têm-se destacado como indicadores não-invasivos de lesão renal. Mudanças na excreção de marcadores específicos na urina na vigência de lesão renal fortaleceram o raciocínio acerca do detalhamento sobre a região exata do néfron em que está ocorrendo a lesão.

A adoção precoce de terapias de suporte no processo da doença, derivada de uma conduta diagnóstica mais pontual, é um objetivo e espera-se que com isso se logre a redução da mortalidade associada a ela.

Adicionalmente, o insucesso com as terapias propostas por modelos experimentais de IRA pode ser atribuído a essa demora no diagnóstico, em parte devido à ausência de biomarcadores confiáveis. Seria o mesmo de se iniciar o tratamento de um paciente com infarto agudo do miocárdio somente 48 a 72 horas após a oclusão coronária. A probabilidade de recuperação é ínfima.

Existem vários métodos para estimar mudanças na taxa de filtração glomerular, porém cada técnica tem suas limitações. Os marcadores urinários têm-se apresentado como sinalizadores precoces de mudanças estruturais e funcionais do rim. Eles podem apresentar precocidade diagnóstica para avaliação e acompanhamento de mudanças rápidas na TFG (taxa de filtração glomerular)¹⁸.

De forma geral, é possível afirmar que proteínas de alto peso molecular sugerem lesão glomerular, enquanto aquelas de baixo peso molecular, proteinases neutras, antígenos da borda em escova e outras enzimas urinárias apresentam relação com lesões no túbulo contorcido proximal. Dentre elas vêm-se destacando a N-acetil-beta-D-glucosaminidase (NAG), a β_2 -microglobulina, a alanino-aminopeptidase, o *retinol binding protein* (RBP) e o α -glutathion s-transferase (α -GST), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL)¹⁸⁻²².

Um estudo desenvolvido por da Silva Magro e Fernandes Vattimo (2004) investigou o desempenho do α -GST urinário, que em humanos representa uma classe de enzimas altamente específicas e precisas de lesão em túbulo proximal prontamente liberada na urina após a

ocorrência de uma lesão²³. Nesse estudo foram acompanhados 41 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca com o objetivo principal de analisar o desempenho dos marcadores de função renal e suas características preditivas e diagnósticas para a ocorrência de IRA. Os resultados mostraram que pode ser considerada um indicador de risco para a ocorrência de uma lesão renal²³.

Em estudo experimental, foi verificado que as lesões renais agudas mais comuns em unidade de terapia intensiva ocorrem predominantemente no túbulo proximal e/ou distal. A lesão proximal é predominantemente isquêmica ou hipóxica²². A origem estrutural das proteínas urinárias (citoplasmática, lisossômica ou membrana) sinaliza a natureza e a extensão da lesão celular. Por exemplo, o aumento da excreção urinária das α e π -glutathion S-transferase (GST), enzimas citoplasmáticas encontradas em células do túbulo proximal e distal, respectivamente, está relacionado com a ocorrência de NTA e de lesão oxidante¹².

Por outro lado, o incremento na excreção de N-acetil-glicosaminidase (NAG), enzima lisossômica encontrada predominantemente em túbulo proximal, tem sido relacionado a situações de toxicidade²⁴⁻²⁵. A atividade aumentada dessa enzima sugere lesão em células tubulares, mas concentrações aumentadas podem indicar aumento da atividade lisossômica, sem ruptura celular¹⁷. Contudo, a maioria das enzimas urinárias tubulares encontradas na urina é derivada da borda em escova, como a fosfatase alcalina e a gama-glutamyltranspeptidase (gam-GT)¹⁷. A excreção aumentada dessas proteínas implica lesão da membrana borda-escova com perda dos microvilos. A perda significativa de microvilos leva à redução na reabsorção e aumenta a excreção de outras proteínas como a β_2 -microglobulina e a *retinol-binding protein* (RBP)¹⁶.

A enzimúria descrita reflete a ocorrência de lesão tubular. Sua aplicação como marcador para lesão renal ainda não está totalmente clara, já que a liberação de enzimas em situações de agressão mínima pode ocorrer e com isso superestimar a lesão real. Contudo, a detecção precoce de IRA, particularmente aquela relacionada ao pós-operatório de cirurgia cardíaca, cuja sinalização tardia pelos métodos usuais frequentemente resulta em complicações clínicas de difícil abordagem ou a existência de risco modificável, pode permitir a implementação de terapias de suporte, monitorização dos seus resultados e finalmente aprimorar a atenção de saúde^{22,26-28}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MEHTA RL: Acute renal failure and cardiac surgery: marching in place or moving ahead? *J Am Soc Nephrol* 16:12-14, 2005.
2. CHERTOW GM, LAZARUS JM, CHRISTIANSEN CL, et al: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 95:878-884, 1997.
3. LOEF BG, EPEMA AH, SMILDE TD, et al: Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 16:195-200, 2005.
4. PALOMBA H, CASTRO I, LAGE S, et al: Identification of prognostic factors for development of acute renal failure following elective cardiac surgery (abstract). *J Am Soc Nephrol* 16:536A, 2005.

5. THAKAR CV, LIANGOS O, YARED JP et al: ARF after open-heart surgery: influence of gender and race. *Am J Kidney Dis* 41:742-751, 2003.
6. LASSNIGG A, SCHMIDLIN D, MOUHIEDDINE M, et al: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15:1597-605, 2004.
7. HEYMAN SN, LIEBERTHAL W, ROGIERS P, BONVENTRE JV: Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care* 8:526-534, 2002.
8. CHEW SL, LINS RL, DAELMANS R, et al: Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8:507-511, 1993.
9. LIEBERTHAL W, NIGAM SK: Acute renal failure II. Experimental models of acute renal failure: Imperfect but indispensable. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F1-F12, 2000.
10. LIEBERTHAL W, NYGAN SK: Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol* 275 (S Pt2) F623-F631, 1998.
11. UEDA N, KAUSHAL GP, SHAH SV: Apoptotic mechanisms in acute renal failure. *Am J Med* 108:403-415, 2000.
12. YAQOOB M, McCLELLAND P, PATRICK AW, et al: Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *QJ Med* 87:601-607, 1994.
13. BELLOMO R, RONCO C, KELLUM JA, et al: Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-R212, 2004.
14. BRADY HR, BRENNER BM, CARKSON MR, LIEBERTHAL W: Acute renal failure, in *The Kidney* (6th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia Saunders, 2000, vol 1, pp 1201-1262.
15. SHEMESH O, GOLBETZ H, KRISSE JP, MYERS BD: Limitations of creatinine as filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830-836, 1985.
16. GUDER WG, HOFMAN W: Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clin Nephrol* 38(Suppl 1):S3-S7, 1992.
17. SCHERBERICH JE: Urinary proteins of tubular origin: basic immunological and clinical aspects. *Am J Nephrol* 10 (Suppl 1):43-51, 1990.
18. HAN WK, BONVENTRE J: Biologic markers for the early detection in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476-482, 2004.
19. STAR R: The treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54:1817-1831, 1998.
20. DAEMAN JW, OOMEN APA, JANSSEN MA, et al: Glutathione S-transferase as predictor outcome in transplantation of machine preserved non-heart-beating donor. *Transplantation* 63:89-93, 1997.
21. USUDA K, KONO K, DOTE T, et al: Urinary biomarkers monitoring for experimental fluoride nephropathy. *Arch Toxicol* 72:104-109, 1998.
22. WESTHUYZEN J, ENDRE ZH, REECE G, et al: Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 18:543-551, 2003.
23. da SILVA MAGRO MC, de FÁTIMA FERNANDES VATTIMO M: Does urinalysis predict acute renal failure after heart surgery? *Ren Fail* 26:385-392, 2004.
24. PRICE RG: The role of NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 38(Suppl 1):S14-S19, 1992.
25. WILAND P, SWIERKOT J, SZECHINSKI J: N-acetyl-β-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br J Rheumatol* 36:59-63, 1997.
26. MEHTA RL, CHERTOW GM: Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 14:2178-2187, 2003.
27. WESTHUYZEN J, CROSS DB, COX SV, et al: Urinary protein excretion following coronary angiography using a non-ionic radiocontrast agent. *Ann Clin Biochem* 33:349-351, 1996.
28. AMIN RP, VICKERS AE, SISTARE F, et al: Identification of putative genebased markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect* 112:465-479, 2004.

SEÇÃO 3

Nefrologia Clínica



- A) Diagnóstico e Investigação
- B) Aspectos Terapêuticos
- C) Glomerulopatias
- D) Outras Doenças do Rim

A) Diagnóstico e Investigação



A SITUAÇÃO ATUAL DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Aparecido Bernardo Pereira

Sonia K. Nishida

Marcelo S. Silva



INTRODUÇÃO

Nos glomérulos de um indivíduo adulto normal são filtrados aproximadamente 150 litros de plasma por dia; a urina final é o resultado do trabalho dos túbulos renais com esse filtrado, reabsorvendo componentes indispensáveis para o organismo e secretando substâncias que devem ser eliminadas. O volume final da urina corresponde a 0,5 a 1,0% do filtrado. Embora, portanto, exista um enorme trabalho tubular, a medida do volume de plasma ultrafiltrado constitui a mais importante prova de função renal existente e também a mais pesquisada na rotina clínica. Como efetuar essa medição é o objetivo deste capítulo, no qual abordaremos algumas provas, selecionadas entre as mais comuns, e outras não tão usuais, com as quais temos alguma experiência, as quais gostaríamos de compartilhar com os colegas nefrologistas.

Recentemente tem havido grande interesse em métodos laboratoriais adequados para a medida do RFG (ritmo de filtração glomerular); novos marcadores bioquímicos e equações para estimar-se o RFG. A razão está no fato de não termos um método universal, simples, barato e preciso para essa medição. Além disso, temos previsões de aumento no número de pacientes com graus variáveis de insuficiência renal em futuro não muito distante. E hoje temos a possibilidade de prolongar o período de vida dos pacientes renais antes que se faça obrigatória terapia renal substitutiva, com evidente vantagem para os pacientes e para os sistemas de saúde.

Recentemente, os responsáveis pelo programa americano de educação em doenças renais, NKDEP (*National Kidney Disease Education Program*) (www.nkdep.nih.gov), vêm sugerindo que os laboratórios clínicos relatem, juntamente com os resultados das determina-

ções de creatinina sérica, o RFG estimado pela equação desenvolvida durante a pesquisa sobre modificação da dieta em pacientes com doenças renais (MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*). É possível que essa, como outras orientações médicas, acabe por se tornar realidade também entre nós. E ela tem efeitos potenciais importantes na prática dos nefrologistas e dos laboratórios clínicos. Pacientes que hoje não são encaminhados para avaliação nefrológica passarão a sê-lo.

CREATININA SÉRICA

A substância que mais tem sido utilizada para se estimar o RFG é a creatinina². Entretanto, a creatinina não é eliminada apenas por filtração glomerular; em condições normais, em média 15% de sua eliminação é devida à ação de secreção tubular, mas essa taxa pode chegar a 30%. Em certos pacientes com função renal bastante deteriorada, o percentual de depuração da creatinina devido à secreção tubular pode corresponder a dois terços do total^{3,4}. Além disso, sua produção endógena depende da massa muscular; daí haver uma conhecida relação entre níveis plasmáticos, de creatinina e sexo ou idade. Assim, o uso adequado dessa substância para o diagnóstico depende de um bom entendimento do seu metabolismo e do seu manuseio renal e da metodologia utilizada para sua determinação.

A creatinina é usualmente determinada por um método colorimétrico, baseado na formação de um cromóforo por reação com o picrato em meio alcalino. É a reação de Jaffé, conhecida pelos laboratoristas há décadas; mais recentemente, há também métodos enzimáticos, baseados na hidrólise da creatinina pela creatinina-se³. Uns e outros são automatizados e baratos, mas não resolvem os problemas intrínsecos do manuseio renal dessa substância que, embora usada para indicar a fun-

ção de filtração renal, não preenche os critérios básicos de um bom marcador do RFG⁵. Sua produção não é constante e depende da influência da dieta por estar presente na carne, seja na forma de creatinina propriamente dita, seja na forma de sua precursora, a creatina muscular. Ela é secretada pelos túbulos, havendo dúvida se em circunstâncias especiais pode apresentar reabsorção tubular. O método de análise pode exibir interferências e sua produção é diferente em crianças, mulheres e homens adultos, em função da massa muscular².

Nos métodos que usam o picrato, cefalosporinas e corpos cetônicos podem interferir positivamente e bilirrubina negativamente, enquanto nos enzimáticos, dipirona e n-acetilcisteína o fazem negativamente. *In vivo*, substâncias como a cimetidina, que reduz a secreção tubular de creatinina, alteram sua excreção, aumentando seu nível plasmático⁶.

Como dissemos anteriormente, ela também é secretada pelos túbulos ativamente e ainda mais quando a concentração plasmática aumenta, como na insuficiência renal; nessa condição, pode ser mais significativa a participação da secreção tubular em relação à taxa de sua depuração renal.

Uma noção a ser sempre considerada é a de que, a cada momento, a creatinina produzida será excretada, mesmo no caso de paciente com insuficiência renal, desde que em situação estável. Este, evidentemente, consegue manter a excreção à custa de uma concentração maior de creatinina no plasma. Esta é detectada quando realizamos a dosagem plasmática ou sérica. E este tem sido o racional para o uso da determinação da creatinina sérica por muitos anos. Mas em algumas situações podemos ter dificuldade com a interpretação desses níveis, sobretudo se não considerarmos os dados antropométricos, a dieta e em particular a massa muscular do paciente. Em nosso Serviço pudemos comparar níveis séricos de creatinina com o ritmo da sua depuração, em graus variáveis de insuficiência renal – medida pela depuração da própria creatinina. A figura 12.1 mostra essa relação, bastante conhecida de todo nefrologista.

Curiosamente, pacientes com depuração de aproximadamente 10 mL/min/1,73m² de SC (superfície corporal) tiveram creatininas séricas variando aproximadamente de 2 até 10 mg/dL (Fig. 12.2), exemplificando as dificuldades ocasionais que encontramos na interpretação dos níveis séricos da creatinina.

As concentrações usualmente encontradas no soro, em indivíduos normais, variam em função da idade e do gênero, sendo mais baixos em crianças (0,3 a 0,8 mg/dL), vindo a seguir os níveis encontrados em mulheres (0,6 a 1 mg/dL) e depois nos homens (0,8 a 1,2 mg/dL); há uma relação direta entre a massa muscular, a produção e os níveis sanguíneos; e inversa com a depuração dessa substância. Assim, em idosos pode haver redução na produção de creatinina, devida à redução da massa muscular, nem sempre perceptível porque vem frequentemente acompanhada de grau variável de redução do RFG em função de glomerulosclerose.

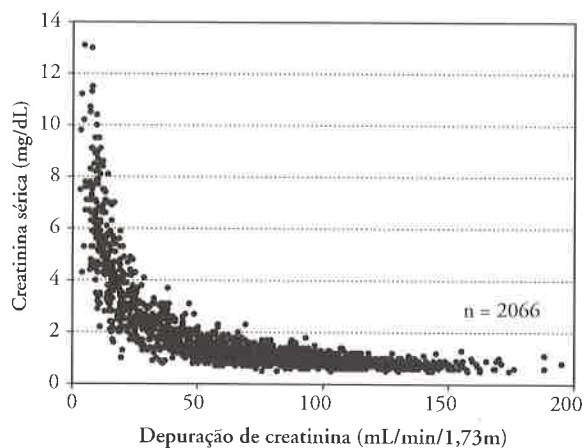


Figura 12.1 – Relação entre creatinina sérica e depuração da creatinina. Depurações de creatinina foram determinadas em 2.006 ocasiões, em adultos de ambos os sexos, sempre com coletas de diurese de 12 horas diurnas e 12 horas noturnas. O resultado final foi a média dos dois períodos.

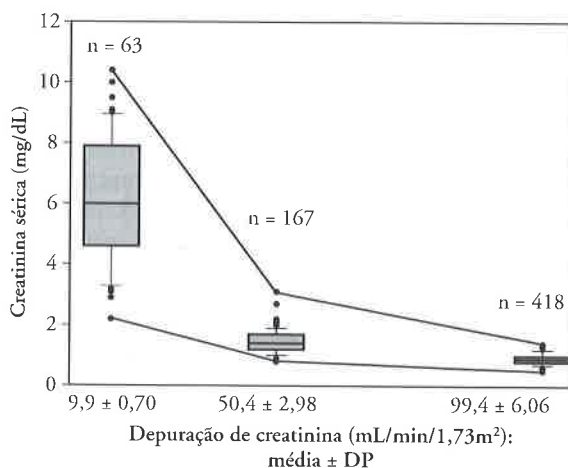


Figura 12.2 – Creatinina sérica e função renal. Valores de depuração em torno de 10, 50 e 100 mL/min/1,73m² de SC foram selecionados e plotados com as respectivas creatininas séricas. O que mais chama a atenção é a variação da creatinina sérica nos pacientes com depuração, em torno de 10 mL/min/1,73m² de SC.

Também no paciente renal crônico pode haver redução da massa muscular e menor produção de creatinina. Essa menor produção pode ser documentada pela medida da creatininúria, já que mesmo na insuficiência renal crônica a excreção urinária continua a ser a principal via de eliminação da creatinina (Fig. 12.3). Além disso, é possível que na insuficiência renal crônica terminal ocorra maior eliminação de creatinina por vias não renais, como por metabolização pela flora intestinal.

Bostom et al⁸ enfatizam que os níveis séricos de creatinina não são marcadores sensíveis da função renal em doenças renais crônicas. Shemesh et al.⁷ avaliaram a confiabilidade de marcadores de filtração glomerular e observaram que era necessária uma redução superior a 50% na filtração glomerular antes de ocorrer um aumento na creatinina sérica, tomando-se os intervalos de referência normalmente apresentados pelos laboratórios

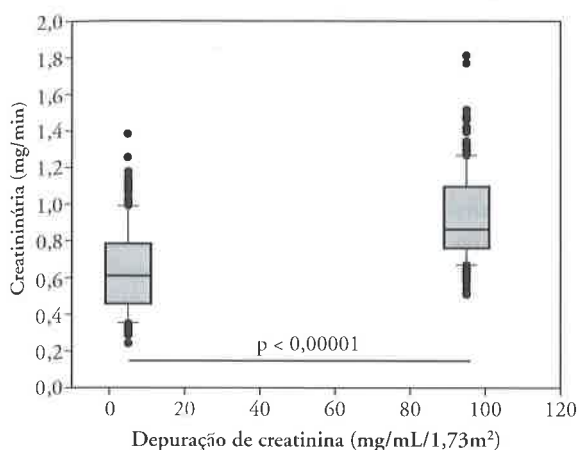


Figura 12.3 – Creatininúria e função renal. A creatininúria em pacientes com IRC terminal é significativamente menor que a de pacientes com depuração de creatinina, em torno de 100mL/min/1,73m² de SC.

clínicos (ou seja, níveis entre 0,3 e 1,2mg/dL). Em outras palavras, muitos indivíduos com doença renal crônica mantêm níveis de creatinina sérica na faixa da “normalidade” apesar de terem RFG diminuído. Da mesma forma, podemos dizer que muitos indivíduos saudáveis algumas vezes apresentam discreta elevação da creatinina, não sendo possível determinar de maneira adequada se tal elevação é ou não é indicativa de doença renal. Finalmente, devemos considerar o fato de que o número de glomérulos não é o mesmo para todos nós, podendo haver variação de 100% nesse número entre diferentes indivíduos⁸.

DEPURAÇÃO DE CREATININA

A medida da depuração renal da creatinina pode oferecer algumas vantagens em relação à sua simples determinação no soro. Tomemos o exemplo de um indivíduo que tenha perdido, há poucos instantes, toda ou quase toda a capacidade de filtração glomerular. A medida da depuração renal da creatinina mostrará valores nulos ou próximos disso, enquanto o nível sérico estará ainda normal ou muito pouco alterado. Alguns dias deverão transcorrer, com o organismo produzindo a creatinina e esta se acumulando nos líquidos corporais, para que o seu nível sérico represente o grau de redução da função renal. Portanto, para que possamos fazer inferências sobre o grau de função renal por meio da dosagem da creatinina é necessário que o paciente esteja em uma fase estável do processo fisiopatológico, sem reduções ou aumentos rápidos do ritmo de filtração glomerular.

Uma das maiores dificuldades encontradas na prática para a medida de depurações renais – de creatinina, uréia, ácido úrico, ou qualquer outra substância de eliminação renal – reside na coleta de urina por período definido. Perdas urinárias e esvaziamento incompleto da bexiga são os problemas mais frequentes. Uma alternativa pode ser o uso de períodos mais curtos de diurese juntamente com hidratação abundante, produzindo-se volumes de urina maiores, o que reduz os erros de

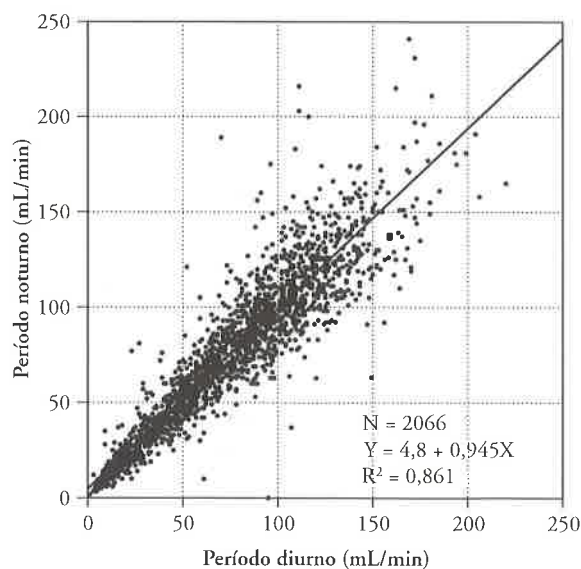


Figura 12.4 – Relação entre depurações de creatinina medidas nos períodos diurno e noturno. Depurações de creatinina foram medidas utilizando-se dois períodos de diurese, com 12 horas diurnas e 12 horas noturnas.

coleta devidos à presença de volume vesical residual. A presença e a quantificação desse volume residual podem ser definidos por ultra-sonografia, mas isso torna o procedimento, como um todo, pouco prático. E, mesmo nessas condições, há necessidade de rigor no controle do tempo e do volume de diurese.

Para a medida da depuração renal da creatinina tem sido usada a diurese de 24 horas, ou de períodos de 12 horas. Em nosso Serviço, não observamos diferença clinicamente significativa entre os períodos diurno e noturno (Fig. 12.4). Em 2066 medidas de depuração de creatinina, realizadas em pacientes adultos de ambos os sexos e com diferentes níveis de função renal, as médias para os períodos de 12 horas diurnas ou noturnas foram de 74,2 e 74,9mL/min, respectivamente ($p = 0,56$, teste t). Em casos individuais, todavia, como se pode notar na figura 12.4, as diferenças podem ser significantes.

Quando coletamos a urina de 24 horas obtemos uma média de todas as variações ocorridas durante o dia. É seguro admitir que durante a deambulação, após refeições, ou durante o sono haja variações no RFG. Ao coletar uma amostra de diurese de 24 horas, tais variações não são percebidas. No laboratório, quando a coletamos em períodos mais curtos, ficam evidentes as diferenças entre períodos, sendo muito difícil separar as devidas de coleta de urina de reais alterações na depuração da creatinina. Também admitimos que a creatinina plasmática se mantém constante ao longo das 24 horas. Isso, porém, nem sempre é verdadeiro. Após a dieta normal de hospital, a creatinina sérica pode aumentar até 30%, algumas horas após uma refeição, ou até 70% após a ingestão de 300g de carne cozida. Algum aumento, nesses casos, pode estender-se por até 20 horas. Não havendo tais ingestões de carne, a creatinina plasmática é realmente constante; mas a cetose, pode causar resultado falso no dosagem da creatinina por interferência positiva

do acetoacetato na reação de Jaffé. Exercício físico, se exagerado, pode causar discretas elevações na creatinina plasmática. Ingestão de grandes quantidades de creatinina, vista ocasionalmente em indivíduos envolvidos em programas de modelagem física, podem causar aumentos significantes na creatinina sérica e na creatinúria.

Indivíduos normais submetidos a uma dieta hiperprotéica podem ter RFG 25% maior que se submetidos a dieta hipoprotéica. Pacientes com anorexia nervosa podem apresentar aumentos de até 80% no RFG após o tratamento. Pessoas em uso de dieta com carne podem ter depuração de creatinina em 24 horas 63% superior àquela de vegetarianos. É importante lembrar, contudo, que uma dieta contendo carne pode aumentar a creatinina urinária em até 66%, sem alterar, na mesma extensão, a creatinina plasmática em jejum. Este fato é conhecido desde 1933. Estamos, portanto, tratando de fenômenos simultâneos e que necessitam ser separados para a interpretação correta dos fatos: em circunstâncias de ingestão exagerada de proteína de origem animal teremos grandes aumentos da excreção urinária de creatinina, mas também aumentos reais, não da mesma magnitude, no RFG.

EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DO RFG

A dificuldade na coleta correta de amostras de urina levou alguns autores a indicarem que uma estimativa do RFG baseada em fórmulas de cálculo, que levam em conta o nível sérico da creatinina e dados antropométricos do paciente, apresenta resultados tão bons quanto a medida da depuração renal da creatinina⁷. A tabela 12.1 apresenta algumas das equações mais conhecidas e recentemente avaliadas por vários autores. Algumas delas dão uma estimativa do RFG já corrigido pela SC de 1,73m². Dentre elas, provavelmente as mais utilizadas são a de Cockcroft e Gault⁹ e a do programa americano MDRD¹; esta, na sua forma simplificada, é recomendada pelo NKDEP como a equação a ser usada pelos laboratórios clínicos para estimar o RFG.

Tabela 12.1 – Equações mais usadas para estimar o RFG em adultos.

Cockcroft-Gault	DepCr = [(140 – idade) × Peso]/Crs × 72 (× 0,85 para mulheres) Estima a depuração de creatinina; corrigir para superfície corporal de 1,73m ²
MDRD 1	RFG = 170 × Crs ^{-0,999} × idade ^{-0,176} × BUN ^{-0,170} × Alb ^{0,318} × 0,762 (se mulher) × 1,18 (se afro-americano)
MDRD 2	RFG = 186 × Crs ^{-1,154} × idade ^{-0,203} × 0,742 (se mulher) × 1,212 (se afro-americano)
MDRD 3	RFG = 175 × Crs ^{-1,154} × idade ^{-0,203} × 0,742 (se mulher) × 1,212 (se afro-americano)

MDRD 1 = equação originalmente desenvolvida no estudo MDRD; MDRD 2 = equação revista e simplificada, recomendada inicialmente pelos autores e pelo NKDEP.

MDRD 3 = equação a ser usada pelos laboratórios que tiverem seu método de dosagem de creatinina calibrado em relação ao método de referência baseado em diluição isotópica e espectrometria de massa.

RFG = ritmo de filtração glomerular.

DepCr = depuração de creatinina; Crs = creatinina no soro.

Algumas dessas equações foram criadas para estimar a depuração de creatinina, e outras, o ritmo de filtração glomerular. Entretanto, todas elas lançam mão dos níveis séricos da creatinina, dependendo, portanto, desse indicador.

Independentemente da equação utilizada, haverá erros, aceitáveis, na estimativa em condições habituais, mas seu uso é inútil se o paciente estiver em uma situação instável, na qual estejam ocorrendo variações agudas ou subagudas do RFG.

As equações para estimar-se o RFG são particularmente úteis na avaliação de pacientes com valores limítrofes de creatinina sérica. O programa NKDEP recomenda que os resultados do RFG estimado sejam relatados pelos laboratórios quando for menor que 60mL/min/1,73m² de SC. Acima desse valor o laboratório apenas indicará que o RFG estimado é superior a 60 mL/min/1,73 m² de SC.

MÉTODOS PARA A MEDIDA DO RFG: IOEXOL

Um marcador ideal para medir o RFG deve ser filtrado livremente nos capilares glomerulares – e, portanto, não deve ligar-se de maneira significativa às proteínas plasmáticas – e não ser reabsorvido, nem secretado pelos túbulos. Quando a medida é feita por meio da depuração renal, a concentração plasmática deve ser mantida constante durante todo o período de coleta da urina. As concentrações na urina e no plasma são determinadas, a quantidade da substância eliminada na urina em um certo período de tempo é calculada e assim pode-se calcular também o volume de plasma que foi depurado da substância – ou que foi filtrado, no caso de uma substância eliminada apenas por filtração – por unidade de tempo. Para evitar os problemas com a coleta de urina tem sido usada a medida do ritmo de desaparecimento, do plasma, de substância exógena, injetada por via intravenosa e eliminada exclusivamente por filtração glomerular. Após um período de equilíbrio no qual a substância se distribui pelos vários compartimentos hídricos corporais, coletam-se amostras de sangue e determina-se a concentração da substância nessas amostras. Como a eliminação, ou depuração, faz-se exclusivamente por filtração, a redução da concentração da substância é função do RFG. Para se chegar a esse valor é necessário saber a dose da substância que foi injetada e seu volume de distribuição. A primeira é determinada pelo investigador. O volume de distribuição pode ser determinado e corresponde ao volume no tempo 0 (zero), isto é, o volume calculado com base na concentração plasmática, teórica, determinada por extrapolação, naquele tempo 0 (zero). A extrapolação é feita com base nas concentrações determinadas experimentalmente após o período inicial de equilíbrio entre os compartimentos, que em adultos normais costuma demorar 2 a 3 horas. Após o equilíbrio, o decaimento plasmático da substância passa a ser monoexponencial e função direta do RFG.

Inulina, EDTA (ácido dietilenodiaminotetracético), DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético) e alguns contrastes iodados – como o iotalamato e o ioexol – são filtrados e não sofrem manuseio tubular. Mas necessitam ser injetados, e suas medições nem sempre estão em rotina nos laboratórios clínicos. Por isso, não são utilizados no dia-a-dia da prática clínica, embora possa ser necessário seu uso em estudos clínicos ou em casos específicos. A depuração de inulina sempre foi considerada o método de referência para a determinação do ritmo de filtração glomerular. Ela vem sendo utilizada na avaliação do RFG desde 1935. Apresenta, do ponto de vista prático, algumas desvantagens: necessidade de uma solução supersaturada refrigerada a ser infundida, manutenção de concentração sérica constante dentro de um limite estreito durante o procedimento e dificuldades técnicas para sua mensuração¹⁰.

Em substituição à inulina, vários estudos utilizaram compostos orgânicos, marcados com isótopos radioativos como (¹²⁵I) iotalamato^{11,12}, Tc⁹⁹-DTPA^{13,14}, Cr⁵¹-EDTA^{4,13} e Yb¹⁶⁹-DTPA¹¹. Entretanto, a administração de radioisótopos ao paciente e o processamento de amostras radioativas limitam sua utilização na prática clínica.

Para contornar tais dificuldades têm sido propostos procedimentos utilizando doses reduzidas de contrastes não-radioativos, incluindo iotalamato (iônico) e ioexol (não-iônico). Os resultados foram similares aos obtidos com os demais compostos^{15,16}, incluindo a inulina¹⁷.

O ioexol, N,N'-bis (2,3-diidroxiopropil)-5-[N-(2,3-diidroxiopropil-acetamido)]-2,4,6-triiodoisotalamide, também conhecido como Omnipaque[®] (Winthrop Pharmaceuticals, NY), é um meio de contraste radiográfico, triiodado, usado frequentemente para angiografias. Apresenta características similares às da inulina, uma vez que o seu espaço de distribuição é restrito ao volume extracelular. A ligação às proteínas do soro é inferior a 1%, é livremente filtrado pelos glomérulos, não sendo secretado ou reabsorvido, em qualquer grau significativo, pelos túbulos renais. É recuperado quase que totalmente na urina, em forma não-metabolizada, nas 24 horas após injeção por via intravenosa, e os efeitos colaterais são mínimos. Em função dessas características, o ioexol tem sido considerado uma substância de escolha para a avaliação do ritmo de filtração glomerular. Uma eliminação extra-renal existe, mas em valor tão reduzido (cerca de 2mL/min) que não impede seu uso para a medida do RFG¹⁸⁻²⁰. Inicialmente, o ioexol foi determinado no soro por técnica de fluorescência²², em que átomos de iodo são excitados por fótons de alta energia – raios X –, emitindo uma fluorescência que é proporcional ao número de átomos de iodo presentes na amostra. Apresenta limite de detecção de 100mg/L, e com isso a dose a ser administrada é de 3.500 a 17.500mg de iodo (10-50ml de Omnipaque[®]).

Alguns autores determinaram o ioexol no soro por técnica de HPLC (*high performance liquid chromatography*)^{12,15,18}. Entretanto, essa técnica apresenta algumas limitações, como o tempo de realização do teste e o ele-

vado custo das colunas, o que torna a metodologia menos prática para uso em rotina. Shihabi e Constantinescu²¹ introduziram a técnica de eletroforese capilar. É uma técnica sensível, que possibilita separações em minutos. A reprodutibilidade é excelente e o custo é baixo para quem já possui o equipamento.

Em nosso serviço tivemos recentemente a oportunidade de utilizar a depuração plasmática do ioexol como método para a medida do RFG. Além de adquirir experiência com o método, pudemos compará-lo com a depuração de creatinina e com a aplicação de equações propostas para estimar-se o RFG.

As concentrações de ioexol foram determinadas em amostras coletadas antes e 1, 2, 3, 4, 5, 6 horas após a injeção e obtida uma curva de desaparecimento plasmático de ioexol em função do tempo. A depuração foi calculada usando uma planilha Excel e com base no modelo *slope-intercepto*. O RFG assim obtido foi corrigido pela superfície corporal do indivíduo e, a seguir, pela equação de Bröchner-Mortensen²², a qual corrige o resultado para compensar o erro introduzido pelo método *slope-intercepto*, monoexponencial, quando comparado com o mais exato método triexponencial. Esse reflete melhor toda a área sob a curva de decaimento plasmático do ioexol, mas exige a coleta de várias amostras nos momentos iniciais da prova, na fase de distribuição do contraste por todo o seu volume de distribuição.

A primeira observação sobre os resultados da prova, em si, é a de que ela é segura para o paciente e em nenhum caso ocorreu qualquer desconforto, efeito colateral ou incidente. Em nosso material o sinal obtido durante as dosagens com a amostra prévia à injeção do contraste (ou no tempo zero) foi sempre insignificante; portanto, seria possível dispensá-la, sobretudo se soubermos que o paciente não utilizou, na véspera ou nos dias imediatamente precedendo a prova, amoxicilina ou ioexol. A amostra de 60 minutos também é dispensável, já que não a utilizamos nos cálculos finais da depuração de ioexol. Em todos os pacientes e indivíduos normais, ela se encontrava na fase inicial de equilíbrio, situação em que, se utilizada, resultará em sobre-avaliação do RFG. A amostra de 120 minutos também só foi utilizada em dois terços dos casos. Assim, podemos concluir que a primeira amostra deve ser coletada aos 180 minutos, com grande economia e conforto para os pacientes. E a coleta deve prosseguir, a cada hora, até a quinta hora, sendo essas amostras suficientes. Para pacientes com RFG muito baixo pode ser conveniente, como pudemos constatar, coletar amostras mais tardias, como após 12 e mesmo 24 horas. As amostras não necessitam ser coletadas em horários restritos ou exatos. O importante é que se anote corretamente o horário da coleta. O programa de cálculo aceita qualquer número de minutos. Isso facilita em muito o trabalho do encarregado na realização da prova.

Durante a prova, o paciente pode e deve receber líquidos, caso sinta sede; refeições leves são permitidas. O repouso é relativo, sendo permitida deambulação por períodos e distâncias curtas.

A dose de 5mL de ioexol foi adequada para a sensibilidade analítica com a qual trabalhamos. Alguns indivíduos com RFG elevado poderão eventualmente requerer uma dose de 10mL. Assim, havendo essa possibilidade, será interessante adotar esse volume para a prova, sendo que ele ainda é considerado pequeno, em comparação com os utilizados nos estudos radiológicos.

A dose exata injetada pode ser determinada pelo método da pesagem da seringa. O erro inerente à medida de 5 ou 10mL em seringa é assim eliminado.

A equação final de determinação do RFG é representada por:

$$\text{RFG} = \beta \cdot \text{VD},$$

Onde β é o coeficiente angular da reta formada pela correlação entre \ln das concentrações de ioexol nos vários tempos, em minutos, *versus* o próprio tempo em minutos.

Com a determinação do *slope* é possível determinar, por extrapolação, a concentração de ioexol no tempo zero, ou seja, Co . O VD é o volume de distribuição do ioexol, e é representado por Dose/Co .

O RFG assim determinado é superestimado, pois a primeira fase, de distribuição ou de equilíbrio do ioexol, é desconsiderada. Assim, após correção da depuração pela SC de $1,73\text{m}^2$, aplicamos também a correção proposta por Bröchner-Mortensen, a qual foi definida a partir de dados experimentais e dada pela equação:

$$\text{RFG (mL/min/1,73m}^2) = (0,9908 \times \text{RFG}_{\text{corrig p/SC}}) - (0,001218 \times (\text{RFG}_{\text{corrig p/SC}})^2)$$

Onde: $\text{RFG}_{\text{corrig p/SC}}$ é o RFG determinado no cálculo e posteriormente corrigido para a superfície corporal de $1,73\text{m}^2$.

Essa correção de Bröchner-Mortensen é mais significativa quando o RFG é normal, e menos nos pacientes com graus avançados de insuficiência renal, como se deduz da própria fórmula.

Vários trabalhos mostraram que o ioexol é um composto conveniente para medidas de RFG e a técnica de eletroforese capilar conveniente para o laboratório que procederá as determinações. A inclusão de um controle interno^{23,24} como C-teofilina e IBMX (3-isobutilmetilxantina) é importante para se ter uma boa reprodutibilidade no método, permitindo correção dos resultados para pequenas variações durante a limpeza do capilar e a evaporação, essa resultante dos agentes voláteis precipitantes utilizados, como a acetoneitrila.

Quando comparamos as depurações de creatinina e de ioexol pudemos constatar um fato já amplamente conhecido: a depuração de creatinina no paciente com insuficiência renal crônica é maior que a de ioexol (Fig. 12.5). Isto se deve, como já comentamos, à secreção tubular de creatinina.

Procuramos avaliar as relações entre creatinina, cistatina ou seus inversos, como são comumente usados na literatura, assim como o RFG estimado pela fórmula do MDRD e a depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault e corrigida pela superfície corporal *vs.* a depuração de ioexol: para a depuração de

creatinina *vs.* a de ioexol encontramos um $r^2 = 0,760$; para $1/\text{creatinina vs. ioexol}$, $r^2 = 0,633$; para $1/\text{cistatina vs. depuração de ioexol}$, $r^2 = 0,570$; para o RFG estimado pela fórmula MDRD, $r^2 = 0,712$ (Fig. 12.6); para a depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault e corrigida para superfície corporal de $1,73\text{m}^2$, $r^2 = 0,578$.

Como podemos ver, a melhor correlação com a depuração de ioexol foi a da depuração de creatinina, que em nossos pacientes foi medida em mais de um período, e a coleta de urina realizada sob supervisão constante no laboratório, usando-se depois a média de pelo menos dois períodos de diurese.

A equação do programa MDRD acrescenta informação à simples dosagem de creatinina. Na verdade, o que essas equações fazem é incluir na análise do resultado da creatinina dados antropométricos, consistindo,

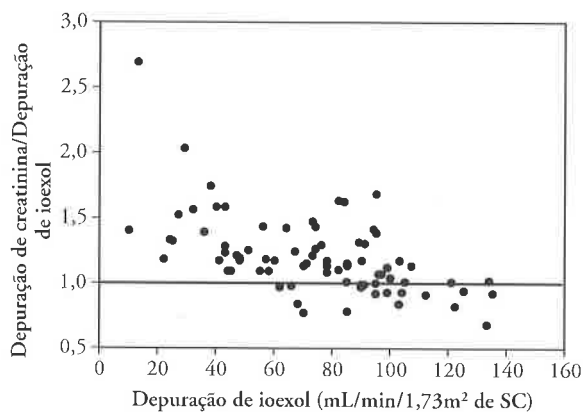


Figura 12.5 – Depuração de creatinina/Depuração de ioexol em função do RFG. Nos pacientes com insuficiência renal a depuração de creatinina tende a ser progressivamente maior que a depuração de ioexol.

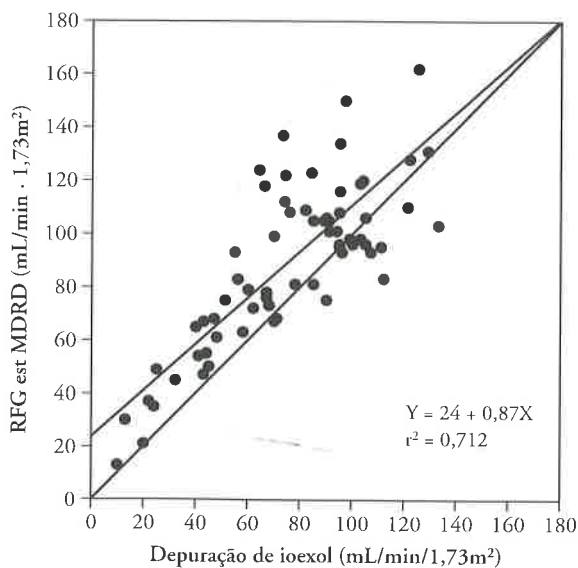


Figura 12.6 – Relação entre RFG estimado (MDRD) e medido por depuração plasmática de ioexol. Uma boa correlação é observada entre o RFG estimado e o efetivamente medido.

na prática, no uso dos mesmos critérios que o nefrologista experiente usa para avaliar um resultado de creatinina sérica. Para o não-nefrologista, contudo, o uso da fórmula deve realmente constituir auxílio importante.

Para os pacientes que por qualquer motivo, e em caso seria o de pacientes sendo avaliados em estudos clínicos prospectivos, deseja-se uma avaliação mais precisa da função renal, a depuração plasmática de ioexol pode ser um método conveniente.

OUTROS MARCADORES DO RFG: CISTATINA

Vários²⁵⁻²⁸ trabalhos têm recentemente sugerido que a cistatina C, proteína de baixo peso molecular (13.000 daltons), possa ser um melhor marcador do RFG que a creatinina sérica. Tivemos oportunidade de desenvolver método próprio para dosagem da cistatina C sérica, com base na captura da cistatina C plasmática por anticorpo monoclonal produzido em nossos laboratórios e quantificação com anticorpo policlonal, em um ensaio imunométrico com bom desempenho, baixo custo e bastante reprodutível.

Em um grupo de pacientes adultos com glomerulopatias diversas pudemos determinar cistatina e creatinina, realizando simultaneamente à medida da depuração de ioexol (Fig. 12.7).

Quando comparamos o inverso de creatinina e o inverso de cistatina com a depuração de ioexol (r^2 de 0,633 e 0,570, respectivamente), não encontramos superioridade da segunda sobre a primeira. E em comparação similar, a equação de Cockcroft-Gault com correção para $1,73\text{ m}^2$ mostrou um $r^2 = 0,578$, enquanto para a do MDRD o r^2 foi de 0,712.

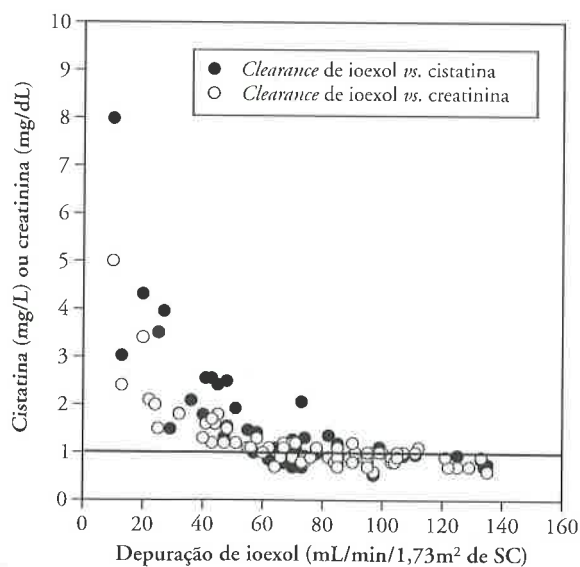


Figura 12.7 – Cistatina e creatinina vs. depuração de ioexol. Para alguns pacientes com RFG entre 40 e 80 mL/min/1,73m² de SC a cistatina parece alterar-se mais precocemente; uma equação que utilize a creatinina para estimar o RFG pode reverter essa aparente vantagem.

Assim, ainda não estamos convencidos de que a determinação da cistatina C seja superior à aplicação de uma das fórmulas propostas; e seguramente é mais dispendiosa, mesmo para nós que temos um teste desenvolvido “em casa”. Isto não significa que ela não possa ser útil em circunstâncias definidas, mas também não a credencia, ainda, para ser um substituto universal para a creatinina sérica. Sobretudo se essa última for acompanhada da estimativa do RFG, pois, nesse caso, dados referentes àquele paciente específico estarão sendo considerados, melhorando o desempenho da creatinina como indicador do RFG. E não temos experiências definitivas publicadas mostrando o uso da cistatina C no seguimento de pacientes renais crônicos.

A beta-2-microglobulina, também uma proteína de baixo peso molecular, aumenta com a redução do RFG. Mas sua produção não é constante, aumentando em processos inflamatórios, linfoproliferativos infecciosos, auto-ímmunes ou tumorais. Outras moléculas serão certamente apontadas como potenciais marcadores do RFG, mas a cada caso teremos que avaliar as características técnicas do método de determinação, os coeficientes de variação intra e interensaio, o custo, a disponibilidade nos laboratórios clínicos e sua eficácia no acompanhamento dos pacientes ao longo de sua história clínica. Nesse último aspecto, o marcador deve ser suficientemente sensível para detectar precocemente algum grau de insuficiência renal e ter características que permitam seu uso também nos pacientes com IRC terminal.

CONCLUSÕES

Uma avaliação adequada da função renal é importante para selar o diagnóstico e tratamento das doenças renais, administrar doses adequadas de medicamentos, interpretar possíveis sintomas urêmicos e tomar decisão no que se refere a iniciar terapêutica renal substitutiva. Em geral, a avaliação do RFG é vista como o melhor marcador de função renal⁸. Considera-se que o RFG pode ser medido de forma precisa, utilizando-se os marcadores de filtração: inulina, EDTA, DTPA, iotalamato e ioexol⁸. No entanto, os testes que utilizam tais marcadores apresentam algumas desvantagens, como alto custo, execução trabalhosa; e alguns envolvem radioatividade, com a conseqüente necessidade de um manuseio especial, além da disponibilidade limitada. O fato é que esses métodos não são utilizados corriqueiramente na prática clínica e, na definição diária da conduta diante de pacientes com nefropatias ou nos quais se deseja afastar a existência de nefropatia, especialmente incipiente, não existem indicadores laboratoriais adequados que sejam precisos, sensíveis e pouco invasivos. E, nos estudos clínicos de acompanhamento de pacientes nefropatas, métodos que efetivamente forneçam uma medida confiável do RFG também são necessários.

Em relação a sugestões recentes para que laboratórios clínicos relatem o RFG estimado por equações, somos de opinião de que os laboratórios clínicos brasileiros, a exemplo de alguns laboratórios em outros países, deve-

riam: 1. certificar-se de que seu método de determinação da creatinina sérica esteja calibrado em relação a método baseado em diluição isotópica e espectrometria de massa²⁹; 2. adotar a fórmula do MDRD, pelos seguintes motivos: a fórmula está baseada em grande número de pacientes, dá a estimativa do RFG (mL/min/1,73m² de SC), o laboratório clínico não necessita saber o peso do paciente – a idade em geral está disponível no sistema de informação do laboratório. Saber o peso do paciente é fácil para o médico assistente, mas é mais difícil para um laboratório clínico com grande volume de atendimento de pacientes. O cálculo é mais complexo, comparado por exemplo com a equação de Cockcroft-Gault, mas não chega a ser problema para os sistemas de informática de nossos laboratórios clínicos.

Uma repercussão para a qual devemos estar preparados é a indagação que passaremos a receber de muitos colegas e pacientes sobre qual o significado, por exemplo, de um RFG relatado como sendo, digamos, de 55mL/min/1,73m² de SC, em circunstâncias tais como de normotensão, ausência de proteinúria e de doença renal familiar. Pode muito bem ser que não estejamos preparados para dar todas as respostas. Triagens com métodos sensíveis podem trazer malefícios quando não temos uma conduta e um benefício claros³⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999.
2. PERRONE RD, MADIAS NE, LEVEY AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953, 1992.
3. NEWMAN DJ, PRICE CP: in Renal function and nitrogen metabolism. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed), edited by Burtis CA, Ashwood ER, Philadelphia, Saunders, 1999, pp 1204-1270.
4. MONTEIRO MCA, ALONSO G, AJZEN H, PEREIRA AB: Assessment of glomerular filtration rate utilizing subcutaneously injected ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 27:2557-2564, 1994.
5. SMITH HW: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*, New York, Oxford University Press, 1951, pp 47.
6. SHEMESH O, GOLBETZ H, KRISSE JP, MYERS D: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830-838, 1985.
7. BOSTOM AG, KRONENBERG F, RITZ E: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 13:2140-2144, 2002.
8. KELLER G, ZIMMER G, MALL G, et al: Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 348:101-108, 2003.
9. COCKROFT DW, GAULT MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
10. GASPARI F, PERICO N, RUGGENENTI P, et al: Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 6:257-263, 1995.
11. PERRONE RD, STEINMAN TI, BECK GJ, et al: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I- Iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA and inulin. *Am J Kidney Dis* 16:224-235, 1990.
12. ROCCO MV, BUCKALEW VM JR, MOORE LC, SHIHABI ZK: Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive Iothexol: comparison of two one-compartment models. *Am J Nephrol* 16:138-143, 1996.
13. EFFERSON H, ROSENKILDE P, GROTH S, et al: Measurement of renal function with iothexol. A comparison of iothexol, ^{99m}Tc-DTPA and ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Invest Radiol* 25:778-782, 1990.
14. STAKE G, MONN E, ROOTWELT K, MONCLAIR T: A single plasma sample method for estimation of the glomerular filtration rate in infants and children using iothexol. II: Establishment of the optimal plasma sampling time and a comparison with the ^{99m}Tc-DTPA method. *Scand J Clin Lab Invest* 51:343-348, 1991.
15. ERIKSSON CG, KALLNER A: Glomerular filtration rate: a comparison between ⁵¹Cr-EDTA clearance and a single sample technique with a non-ionic contrast agent. *Clin Biochem* 24:261-264, 1991.
16. FRENBY B, STERNER G, ALMEN T, et al: The use of iothexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure - a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 43:35-46, 1995.
17. BROWN SCW, O'REILLY PH: The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a nonionic contrast medium as a marker of renal function. *Invest Radiol* 27:774-778, 1992.
18. KRUTZEN E, BACK SE, NILSSON-EHELE P: Determination of glomerular filtration rate using iothexol clearance and capillary sampling. *Scand J Lab Invest* 50:279-283, 1990.
19. KRUTZEN E, BACK SE, NILSSON-EHELE P: Plasma clearance of a new contrast agent iothexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 104:955-961, 1984.
20. KRUTZEN E, OLOFSSON P, BACK SE, NILSSON-EHELE P: Glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 52:387-392, 1992.
21. SHIHABI ZK, CONSTANTINESCU MS: Iothexol in serum determined by capillary electrophoresis. *Clin Chem* 38:2117-2120, 1992.
22. BRÖCHNER-MORTENSEN J: A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 30:271-274, 1972.
23. FALLER T, ENGELHARDT H: How to achieve higher repeatability and reproducibility in capillary electrophoresis. *J Chromatogr A* 853:83-94, 1999.
24. JENKINS MA, HOULIHAN C, RATNAIKE S, et al: Measurement of iothexol by capillary electrophoresis: minimizing practical problems encountered. *Ann Clin Biochem* 37:529-536, 2000.
25. SIMONSEN O, GRUBB A, THYSELL H: The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45:97-101, 1985.
26. KYSE-ANDERSEN J, ASCHMIDT C, NORDIN G, et al: Serum cystatin C determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 40:1921-1926, 1994.
27. NEWMAN DJ, THAKKAR H, EDWARDS RG, et al: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 47:312-318, 1995.
28. JUNG K, JUNG M, CYSTATIN C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinin. *Nephron* 70:370-371, 1995.
29. MYERS GL, MILLER WG, CORESH J, et al: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 52:5-18, 2006.
30. GRIMES DA, SCHULZ KF: Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 359:881-884, 2002.

13

ANORMALIDADES URINÁRIAS ASSOCIADAS À ATIVIDADE FÍSICA

Gianna Mastroianni Kirsztajn
Ita Pfeferman Heilberg



INTRODUÇÃO

Proteinúria de pequena monta e hematúria isolada são alterações urinárias freqüentemente assintomáticas cuja investigação pode ser particularmente trabalhosa. Vale salientar que, em geral, a avaliação preliminar não é feita pelo especialista, mas sim pelo médico encarregado dos cuidados primários à saúde.

Hematúria e proteinúria podem ser a expressão de doenças de maior gravidade nos rins ou trato urinário, podendo coexistir com certa freqüência. No entanto, tais achados podem ser benignos em determinados contextos.

Este capítulo tem como objetivo revisar as principais causas possíveis de hematúria e proteinúria associadas ao exercício físico devido à freqüência em que essa associação tem sido observada. Aparentemente, a ocorrência de qualquer uma delas no cenário do exercício é na maioria das vezes benigna. Entretanto, a ocorrência de ambas associadas traz maiores dúvidas quanto a esse caráter benigno. Para efeito de simplificação, apresentaremos em separado cada uma dessas alterações.

HEMATÚRIA E ATIVIDADE FÍSICA

O diagnóstico de hematúria por si só é motivo de preocupação por parte do paciente e familiares, especialmente quando macroscópica, e determina a necessidade de cuidadosa investigação.

A hematúria microscópica persistente está presente em cerca de 6% da população¹, variando desde menos de 1% nas primeiras décadas de vida até 13% para indivíduos de mais idade, em diferentes *screenings* populacionais². Além disso, a hematúria macroscópica também é um achado comum, representando 4 a 20% das consultas urológicas, com prevalência na comunidade de 2,5%³.

Considera-se hematúria a presença de um número anormal de eritrócitos na urina, que varia de um estudo para outro, desde 3 ou mais eritrócitos por campo² a ≥ 10 eritrócitos por campo⁴. Além disso, alguns autores consideram que só se deve proceder à investigação da presumível hematúria se pelo menos 2 de 3 amostras de urina confirmarem tal alteração. Se ao repetir o exame a hematúria não voltar a ser detectada, há quem recomende de que exames de urina sejam feitos ao longo de um ano para assegurar-se de que não existem anormalidades urinárias. Se a repetição dos exames confirma a presença de hematúria, o próximo passo é determinar se a fonte é glomerular ou não-glomerular².

Segundo alguns autores, quando a hematúria microscópica é descoberta como resultado de um exame de triagem, em indivíduo assintomático, ainda que persistente, pode não requerer investigação exaustiva⁵. De qualquer maneira, na maioria dos casos, deve-se proceder a uma avaliação básica, a qual inclui, a princípio, a caracterização do tipo de hematúria, como dismórfica ou não, e a realização de um exame ultra-sonográfico.

As hematúrias de origem glomerular e não-glomerular são facilmente distinguíveis por exame da urina por meio da microscopia de contraste de fase ou por meio de exame automatizado com aparelho de citometria. Além disso, o exame de urina pode fornecer informações adicionais (por exemplo, sobre a presença de cilindros, inclusive hemáticos), capazes de orientar quanto ao diagnóstico naquele caso. Entretanto, uma análise cuidadosa por meio de microscopia de contraste de fase com um observador experiente é um ponto crítico nessa investigação¹.

Alguns nefrologistas consideram que a detecção de hematúria microscópica de origem glomerular determina uma certa tranquilidade, permite que a investigação seja dirigida às causas glomerulares, poupando o paciente

de uma avaliação mais invasiva e de alto custo. O mesmo não se pode dizer diante de hematúria não-glomerular, em especial quando macroscópica, condição em que é muito mais provável a associação com neoplasia maligna¹ e, conseqüentemente, não se pode deixar de fazer o diagnóstico.

Deve-se ressaltar que não existe uma avaliação sistemática de hematúria, com base em evidências, que venha a contentar todos os que se deparam com esse problema, que se apresenta sobretudo aos clínicos gerais, nefrologistas e urologistas. Mas, uma tal abordagem, que evitasse preocupações desnecessárias e custos excessivos para o paciente e para o sistema de saúde seria muito bem-vinda, assegurando que não ficassem sem diagnóstico as doenças progressivas ou tratáveis⁵.

Por outro lado, um número considerável de pacientes com hematúria microscópica assintomática permanecerá, após investigação, sem um diagnóstico específico². Essa é mais uma das razões pelas quais é importante estar atento para uma possibilidade diagnóstica adicional, que é a hematúria de esforço ou relacionada ao exercício físico.

A hematúria dita de esforço chama particularmente a atenção durante a adolescência, em face da constatação de que não é um achado raro durante essa fase da vida. Apesar disso, não há evidências de que se deva fazer triagem de rotina para a detecção desse tipo de alteração urinária⁵.

Apesar de a prevalência da hematúria em atletas adolescentes não ser conhecida, estima-se que seja expressivamente mais alta que a da população geral. Alguns estudos têm relatado hematúria em 20% dos corredores de maratona, 55% dos jogadores de futebol e 80% dos nadadores⁶.

A hematúria relacionada a esportes tem sido descrita sobretudo em adultos, mas há também relatos em crianças⁷. Esse fenômeno pode ocorrer em esportes de contato (como luta de boxe e futebol) ou não (como corrida, remo e outros)^{8,9}. Nessas situações, pode ser microscópica ou macroscópica, e os eritrócitos podem ser de origem glomerular ou não¹⁰⁻¹³. Na verdade, a hematúria relacionada aos esportes vem sendo atribuída a vários mecanismos, entre os quais citam-se: dano hipóxico aos rins, isquemia renal, traumatismo de bexiga, desidratação ou uma combinação deles^{8,9}. Uma característica importante desse tipo de hematúria é a sua rápida resolução, quer seja micro quer macroscópica¹⁴. No entanto, devido ao grande número de possíveis causas de hematúria, não se deve simplesmente, já no início da investigação, taxar o atleta com tal distúrbio como portador de hematúria pós-esforço⁷. Há sempre a possibilidade de que a relação com esforço seja apenas a manifestação visível de outra doença de base.

A presença de hematúria em atletas pode indicar uma entidade benigna, tal como a hematúria induzida por exercício propriamente dita ou uma lesão mais séria em presença de um traumatismo, por exemplo. A hematúria induzida por exercício pode originar-se nos rins, bexiga, uretra ou próstata. O tipo de atividade, assim

como a duração e intensidade, contribuem para seu desenvolvimento¹⁵.

Outro aspecto a ser considerado é a ausência de hematúria quando da realização do exame de urina. Sendo assim, diante de hematúria macroscópica que é observada pouco após exercício físico, mas que não é mais evidenciada por ocasião do exame laboratorial na investigação inicial, nem como hematúria microscópica, alguns autores recomendam que se faça um teste provocativo. Pode-se pedir para o indivíduo subir e descer escadas por alguns minutos, por exemplo, e em seguida proceder à coleta de urina para exame. Se a hematúria está presente após o teste provocativo fica estabelecida a relação causa-efeito entre o exercício e o sangramento urinário. Evidentemente, em geral, já se suspeita de tal relação ao fazer a história do paciente.

Hematúria associada a exercício vem sendo documentada em diversos grupos de atletas^{8-14,16} e também em indivíduos que praticam novas modalidades de atividades físicas em academias, como, por exemplo, o *spinning*¹⁷.

Uma causa de hematúria a ser considerada diante de hematúrias pós-esforço é a síndrome de *nutcracker*, uma variação anatômica, causada pelo aprisionamento da veia renal esquerda entre a aorta e a artéria mesentérica superior, o que pode levar ao desenvolvimento de varizes intra-renais ou periuretéricas e hematúria não-glomerular que surge ou se exacerba pós-esforço, mas que pode também ocorrer em condições de repouso¹⁶.

Reid et al¹², avaliando atletas que correm maratona, encontraram sangramento não-glomerular, possivelmente decorrente de contusões de bexiga, que predominam em distâncias mais curtas. Já os sangramentos glomerulares são mais observados com distâncias maiores. Blacklock¹⁸ descreveu contusões localizadas, sugerindo que o impacto da parede posterior da bexiga contra a base da bexiga causaria lesões vasculares em corredores de longa distância, quando avaliou os atletas com hematúria que se submeteram à cistoscopia. Nessas situações, tem-se aconselhado aos atletas que não esvaziem totalmente a bexiga antes de praticar exercícios. Postula-se que a ausência de hematúria quando se toma tal medida decorre de existir urina suficiente na bexiga para agir como um travesseiro hidrostático, evitando a aposição da sua parede posterior ao trígono.

Dados referentes a seguimento de hematúria macroscópica relacionada a esportes são escassos e, em geral, os relatos referem-se a indivíduos que praticaram esportes por longos períodos de tempo. Tem-se também observado que a hematúria macroscópica não-glomerular relacionada a esportes é autolimitada e/ou inconstante⁷.

Na maior parte dos casos, a hematúria é detectada devido a exame de urina de triagem em um atleta assintomático. O esperado é que a hematúria relacionada a exercício se resolva com o repouso. Quando a hematúria é de boa evolução, a repetição do exame de urina após 24 a 48 horas deve ser normal. Raramente a hematúria pós-esforço é grave o suficiente para causar anemia¹⁹.

Alguns autores consideram aconselhável que o atleta assintomático deve procurar um nefrologista apenas se a hematúria persistir por duas ou mais semanas, ou se houver caso de história de doença renal familiar¹⁹. Por outro lado, alguns propõem que a investigação para o diagnóstico diferencial deva ser iniciada se a hematúria persistir por mais de 24 a 72 horas¹⁵. O fato é que não há uma posição consensual em relação ao que se fazer diante da presença de hematúria relacionada a atividades físicas.

Com base na revisão de diferentes relatos, diríamos que a simples constatação de que a hematúria está relacionada a esforço não implica despreocupação em relação a sua origem, pois, a título de exemplo, encontramos relato de carcinoma de bexiga que se manifestou como hematúria pós-esforço em um indivíduo jovem²⁰. Portanto, o achado de hematúria teoricamente relacionada ao esforço, ou exacerbada por esse, pode trazer à tona o diagnóstico de uma doença renal ou do trato urinário subjacente.

PROTEINÚRIA E ATIVIDADE FÍSICA

"Proteinúria" é definida como a excreção urinária de proteínas que excede 150mg por dia. Pode resultar de processos patológicos renais (glomerulares ou tubulares) ou ser decorrente de condições outras como postural, febre e exercícios²¹.

A presença ou ausência de proteína na urina depende da quantidade de proteínas filtrada, que por sua vez decorre: 1. da concentração plasmática de proteínas e da taxa de filtração glomerular; 2. da permeabilidade da membrana basal glomerular; 3. da capacidade de reabsorção e metabolização das proteínas pelo túbulo proximal. Quando esses mecanismos estão intactos, a excreção de proteínas deve ser inferior a 150mg/dia².

Em pacientes com idade entre 8 e 15 anos, a proteinúria é um achado comum que, em triagens, utilizando tira reagente; pode ocorrer em até 10% dos casos¹⁹.

Proteinúria persistente, na maioria dos casos, é devida a doenças glomerulares primárias ou secundárias²². A proteinúria glomerular é um sinal precoce de doença renal e pode também desempenhar um papel na progressão da lesão renal. Proteinúria assintomática pode ser transitória ou persistente; a primeira é benigna e não requer avaliação; já a proteinúria persistente pode ser a primeira manifestação de uma doença renal ou sistêmica relevante, exigindo a devida atenção^{2,21}.

A proteinúria pode ser também classificada como funcional, glomerular, tubular ou de *overflow*. A distinção entre esses tipos pode ser feita com base na história clínica, no exame físico e nos exames complementares relativamente simples. Neste capítulo, será enfatizada apenas a proteinúria funcional.

A proteinúria funcional corresponde ao aumento transitório na excreção de proteínas que acompanha as alterações na hemodinâmica glomerular e que pode ocorrer em situações de exercício ou febre.

Em estudo realizado por Yamagata et al²³, um quarto dos indivíduos com proteinúria encontrados em ampla coorte submetida à triagem com exame de urina apresentava proteinúria funcional e evoluiu sem maiores problemas. Um dos tipos de proteinúria funcional, que aparece particularmente em pessoas com menos de 30 anos de idade, é a proteinúria postural ou ortostática².

Nessa condição, os indivíduos não apresentam proteinúria cedo, pela manhã (subentendendo-se que tenham passado a noite deitados), e passam a apresentá-la após ficarem em pé por um certo período de tempo. Uma das maneiras de se confirmar que se trata de proteinúria postural é obter uma amostra de urina ao final do dia e uma outra logo após levantar-se pela manhã, seguida por uma nova amostra no mesmo dia, mais tarde, para comparação².

A proteinúria postural é persistente, mas benigna, e normaliza quando o indivíduo fica deitado²⁴. É vista sobretudo em jovens, sendo atribuída a alterações hemodinâmicas glomerulares; a histologia renal costuma estar normal ou apresentar alterações inespecíficas; usualmente, é inferior a 1g por dia e o prognóstico a longo prazo é excelente²⁴⁻²⁶.

A proteinúria relacionada a exercício, por sua vez, é benigna e autolimitada¹⁹ e representa uma das formas de proteinúria transitória^{24,25,27}. Espera-se que a repetição do exame de urina após 24 a 48 horas de repouso não mostre alterações, quando a proteinúria se deve ao esforço físico. Relaciona-se mais diretamente com a intensidade do exercício do que com sua duração¹⁹. Essa eliminação aumentada de proteínas plasmáticas parece decorrer da permeabilidade glomerular aumentada e inibição parcial da reabsorção tubular. Estudos sugerem que exercícios reduzem a barreira eletrostática glomerular, por um mecanismo fisiopatogênico não esclarecido, e facilitam a transferência de macromoléculas²⁸.

Para a maioria dos adolescentes com proteinúria assintomática, detectada em exames de triagem, esse achado não será persistente. É imprescindível pensar em proteinúria ortostática nessa faixa de idade e fazer testes para estabelecer se tal condição está ou não presente²⁹, já que a forma mais comum de proteinúria persistente em adolescentes é a postural, responsável por até 60% dos casos nessa faixa etária. Na proteinúria postural, a excreção de proteína é 10 vezes mais elevada na posição ereta do que na supina¹⁹. Estudos que incluíram seguimento médico prolongado têm revelado que a proteinúria postural geralmente se resolve espontaneamente e não determina seqüelas².

A incidência exata da proteinúria relacionada a exercício em atletas não é conhecida, mas é comumente descrita em atletas que praticam esportes como futebol, corrida e natação, por exemplo¹⁹.

Uma vez detectada, a proteinúria constitui-se em um problema diagnóstico, pois, mesmo que seja discreta, é anormal e precisa de uma explicação. Seu grau e persistência devem ser determinados e deve-se pesquisar se há hematúria associada²². É importante que os médicos, quer pediatras, quer clínicos gerais, estejam

cientes de que a maioria dos adolescentes nos quais a proteinúria é detectada em exame de urina de triagem não são de fato portadores de doença renal, e que a proteinúria em geral vai resolver-se e não mais será detectada em testes futuros. Medidas apropriadas para determinar se a proteinúria é fixa e não-ortostática devem ser tomadas, porque irão tranquilizar a maioria dos pacientes e/ou familiares.

Em uma análise retrospectiva de análise de urina de rotina de 239 pacientes, o diagnóstico predominante em crianças com hematuria microscópica isolada foi hipercalcúria, e naquelas com proteinúria isolada, proteinúria ortostática. Quando ambas as alterações estavam presentes, doença renal propriamente dita (significante) foi o diagnóstico principal³⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É preciso ter em mente que hematuria^{6,31} e proteinúria³¹ relacionadas a exercício são relativamente comuns e representam um diagnóstico de exclusão. Muitos distúrbios renais com idênticos sinais e sintomas de apresentação precisam ser descartados, pois podem ser causados por uma condição subjacente a essas manifestações, e nem sempre são benignos. Nunca é demais enfatizar que a relação entre o aparecimento da alteração urinária com o exercício e o desaparecimento após o esforço físico é essencial para fazer-se o diagnóstico de hematuria ou proteinúria relacionadas à atividade física; mas não é suficiente para afastar outras causas. Vale salientar que atletas com hematuria ou proteinúria "de esporte" não têm tendência a apresentar doença renal crônica, mas devem ser acompanhados de perto para excluir o desenvolvimento de condições subjacentes significativas não diagnosticadas em uma primeira abordagem³¹.

Um outro aspecto interessante é a possibilidade, levantada por alguns autores, de que o atendimento de indivíduos com alterações urinárias relacionadas a esforço vem crescendo, em função do estímulo contínuo nos dias de hoje à adoção de hábitos saudáveis de vida, o que inclui a realização de exercícios físicos. Portanto, o estudo desse tema por parte dos nefrologistas cresce em importância.

Desde que descartada doença renal, o achado de hematuria e/ou proteinúria não contra-indica a prática esportiva.

Entretanto, não existem até o momento estudos prospectivos que tenham abordado de maneira evolutiva tais achados, nem que tenham explorado mais profundamente os mecanismos fisiopatogênicos implicados no binômio hematuria ou proteinúria e exercício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KINCAID-SMITH P, FAIRLEY K: The investigation of hematuria. *Semin Nephrol* 25:127-135, 2005.
2. HOUSE AA, CATTRAN DC: Evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary care. *CMAJ* 166:348-353, 2002.
3. KHADRA MH, PICKARD RS, CHARLTON M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 163:524-527, 2000.
4. MASTROIANNI-KIRSZTAJN G: Hematuria: aspectos clínicos, in *nefrologia-Urologia Clínica*, editado por Schor N, Srougi M, São Paulo, Sarvier, 1998, pp 133-138.
5. GORDON C, STAPLETON FB: Hematuria in adolescents. *Adolesc Med Clin* 16:229-239, 2005.
6. JONES GR, NEWHOUSE I: Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sport Med* 7:119-125, 1997.
7. POLITO C, SAVERIO A: Sport hematuria in boys: a provocative test. *Pediatr Nephrol* 20:1171-1173, 2005.
8. ABARBANEL J, BENET AE, LASK D, KIMCHE D: Sports hematuria. *J Urol* 143:887-890, 1990.
9. JONES GR, NEWHOUSE I: Sport-related hematuria: a review. *Clin J Sport Med* 7:119-125, 1997.
10. FASSETT RG, OWEN JE, FAIRLEY J, BIRCH DF: Urinary red cell morphology during exercise. *Br Med J* 285:1455-1457, 1982.
11. KALLMEYER JC, MILLER NM: Urinary changes in ultra long distance marathon runners. *Nephron* 64:119-121, 1993.
12. REID RI, HOSKING DH, RAMSEY EW: Hematuria following a marathon run: source and significance. *Br J Urol* 59:133-136, 1987.
13. UBELS FL, VAN ESSEN GG, DE JONG PE, STEGEMAN CA: Exercise induced macroscopic haematuria: run for a diagnosis? *Nephrol Dial Transplant* 14:2030-2031, 1999.
14. SIEGEL AJ, HENNEKENS CH, SOLOMON HS, VAN BOECKEL B: Exercise-related hematuria. Findings in a group of marathon runners. *JAMA* 241:391-392, 1979.
15. HOLMES FC, HUNT JJ, SEVIERTL: Renal injury in sport. *Curr Sports Med Rep* 2:103-109, 2003.
16. MERCIERI A, MERCIERI M, ARMANINI M, RAITERI M: Exertional haematuria. *Lancet* 359:1402-1404, 2002.
17. ALGAZY KM: Spinner's hematuria. *N Engl J Med* 346:1676, 2002.
18. BLACKLOCK NJ: Bladder trauma in the long-distance runner: "10,000-metre haematuria". *Br J Urol* 49:129-132, 1977.
19. PATEL DR, TORRES AD, GREYDANUS D: Kidneys and sports. *Adolesc Med Clin* 16:111-119, 2005.
20. ELLIOT DL, GOLDBERG L, EICHNER ER: Hematuria in a young recreational runner. *Med Sci Sports Exerc* 23:892-894, 1991.
21. BERGSTEIN JM: A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 13:697-700, 1999.
22. SRIVASTAVA RN: Isolated asymptomatic proteinuria. *Indian J Pediatr* 69:1055-1058, 2002.
23. YAMAGATA A, YAMAGATA Y, KOBAYASHI M, KOYAMA A: A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 45:281-288, 1996.
24. KASHIF W, SIDDIQI N, DINCER AP, et al: Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 70: 535-547, 2003.
25. SPRINGBERG PD, GARRETT Jr LE, THOMPSON Jr AL, et al: Fixed and reproducible proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 97:516-519, 1982.
26. SINNIJAH R, LAW CH, PWEE HS: Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 7:1-14, 1977.
27. RYTAND DA, SPEITER S: Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med* 305:618-621, 1981.
28. POORTMANS JR, VANDERSTRAETEN J: Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. An update. *Sports Med* 18:419-437, 1994.
29. HOGG RJ: Adolescents with proteinuria and/or the nephrotic syndrome. *Adolesc Med Clin* 16:163-172, 2005.
30. CHANDAR J, GOMEZ-MARIN O, del POZO R et al: Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)* 44:43-48, 2005.
31. CIANFLOCCO AJ: Renal complications of exercise. *Clin Sports Med* 11:437-451, 1992.

PRINCÍPIOS DE FISIOLOGIA RENAL APLICADA: A FISIOLOGIA DO TUFO GLOMERULAR

Vicente de Paulo Castro Teixeira

Mírian Aparecida Boim

Nestor Schor



GLOMÉRULO

O glomérulo é uma estrutura renal sofisticada responsável pela ultrafiltração plasmática, processo inicial na formação da urina, cuja estabilidade depende da função cooperativa de seus componentes. Ele é constituído por uma rede de capilares unidos por tecido conjuntivo e composto essencialmente por três tipos de células: endoteliais, mesangiais e epiteliais viscerais glomerulares ou podócitos. Além disso, fazendo parte de sua organização, encontramos três matrizes extracelulares distintas, embora todas apresentem componentes de membrana basal como seus maiores constituintes.

Um dano renal pode ser induzido por diversas causas, porém a barreira de filtração glomerular é geralmente o alvo da lesão. Tal barreira é uma estrutura trilaminar composta pelo endotélio fenestrado, pela malha hidratada da membrana basal glomerular (MBG) e pelas fendas de filtração formadas pela interdigitação dos processos secundários podocitários. Nos últimos 25 anos tem havido um grande aumento em nosso entendimento sobre a fisiologia e fisiopatologia do glomérulo. A maioria desse conhecimento tem sido adquirida por meio da exploração da estrutura e função das células glomerulares com as novas técnicas de biologia celular e molecular. Este capítulo revisará a estrutura e a função do tufo glomerular, colocando o foco sobre a regulação da ultrafiltração pelos fatores hemodinâmicos e sobre as estruturas glomerulares tais como as células endotelial, mesangial e epitelial visceral.

Cada rim humano contém aproximadamente um milhão de glomérulos. Como mencionado, o glomérulo é formado por um tufo capilar que é circundado pela cápsula de Bowman, a qual conduz o ultrafiltrado primário ao sistema tubular. Basicamente, as características da microcirculação glomerular determinam a quan-

tidade de fluido a ser filtrada e a parede capilar glomerular altamente especializada determina o que será filtrado, conferindo seletividade ao processo de ultrafiltração glomerular.

Os principais determinantes do ritmo de filtração glomerular por néfron (SNGFR) são a permeabilidade hidráulica da parede e o gradiente efetivo de pressão de filtração através do capilar glomerular que é determinado principalmente pela sua pressão hidráulica (P_{CG}) e pela pressão oncótica intracapilar (Π_{CG}). Conseqüentemente, a força primária impulsora do SNGFR é a P_{CG} e o controle preciso dessa pressão é de grande relevância, uma vez que a diminuição significativa de P_{CG} pode levar à insuficiência renal aguda, enquanto seu aumento crônico causa lesão glomerular irreversível que acarreta esclerose e doença renal crônica.

A P_{CG} é mantida relativamente constante ao longo do capilar glomerular apesar da filtração glomerular. Esse fenômeno é explicado pela existência de diferenças nos diâmetros das arteríolas aferente e eferente na maioria dos glomérulos. Assim, a resistência da arteríola eferente é maior que a resistência da arteríola aferente. As variações de diâmetro das arteríolas pré e pós-glomerulares afetarão diretamente a P_{CG} e o fluxo plasmático glomerular e, como conseqüência, o SNGFR, o qual se apresentará aumentado, se a razão entre a resistência aferente e eferente diminuir e se reduzirá quando tal razão aumentar. Em contraste, o processo de ultrafiltração é limitado pela Π_{CG} , haja vista que ela sofre aumento à medida que o ultrafiltrado livre de proteína é formado^{1,2}.

Em condições normais, a resistência arteriolar aferente é regulada de forma a sofrer aumento com a elevação da pressão sistêmica³ e, assim, a P_{CG} tenderá a permanecer constante. Esse é o principal mecanismo pelo qual o SNGFR é auto-regulado e envolve resposta mio-

gênica da arteríola aferente a variações na pressão de perfusão. A perda da capacidade auto-reguladora resulta na hipertensão e hiperfiltração glomerulares e, conforme proposto por Brenner et al, essa anormalidade na hemodinâmica glomerular, especialmente a P_{CG} aumentada, participa de forma importante na progressão da doença renal^{4,5}. A auto-regulação da arteríola aferente está prejudicada em muitas condições clínicas e experimentais⁶. Em ratos submetidos à nefrectomia subtotal, a hiperfiltração compensatória dos néfrons remanescentes auxilia a manter o RFG total. No entanto, essa adaptação também acarreta hipertensão glomerular, proteinúria e insuficiência renal crônica progressiva⁷. Dados experimentais e clínicos mostram que a nefropatia diabética precoce está associada com SNGFR elevado em decorrência da elevação da pressão hidráulica do capilar glomerular e hiperfiltração que ocorrem apesar da pressão sistêmica normal^{8,9} e que é resultado de uma redução proporcionalmente maior na resistência arteriolar aferente em relação à eferente¹⁰. A hipertensão glomerular também está presente em pacientes com diabetes e há também correlação entre a excreção urinária de albumina e a pressão glomerular, mas não com a pressão sistêmica¹¹. Dessa forma, assim como no modelo experimental de rim remanescente, a hipertensão glomerular na nefropatia diabética desempenha, *per se*, um papel-chave no declínio crônico do RFG.

O equilíbrio do tônus vascular das arteríolas pré e pós-glomerulares é um determinante crucial da hemodinâmica glomerular, uma vez que o fluxo plasmático e a pressão glomerular são controlados pelo ajuste dessas arteríolas. O tônus de ambos os vasos é resultado da influência de nervos e fatores humorais e parácrinos, por meio de um equilíbrio entre sistemas vasodilatadores e vasoconstritores. Angiotensina (ANG) II, óxido nítrico (NO) e prostaglandinas (PG) são importantes fatores determinantes do tônus vascular. A ANG II contrai as arteríolas aferente e eferente, embora a maioria dos dados aponte para maior sensibilidade da arteríola eferente à ANG II^{2,12-14}. Além disso, o tônus arteriolar aferente e eferente é modulado por mecanismos diferentes. Como mencionado acima, o controle do tônus arteriolar aferente pela resposta mio gênica juntamente com o *feedback* tubuloglomerular (FTG) desempenham papel dominante, mantendo o SNGFR em um nível constante em relação a uma ampla variação de pressão de perfusão renal. Além do mais, a interação entre FTG e ANG II parece essencial para a manutenção do SNGFR apesar das grandes variações na ingestão diária de sal e água. Evidências experimentais têm mostrado que esses dois mecanismos são modulados principalmente pelo NO^{14,15}, derivado das células endoteliais glomerulares¹⁶. Em contraste, na arteríola eferente, nem a resposta mio gênica nem o FTG parecem ter importância. A ANG II, por sua vez, é um fator relevante envolvido no controle da resistência vascular eferente que parecem ser primariamente modulada pelas PGs, as quais são extensamente produzidas a montante pelo glomérulo¹⁷. Conseqüentemente, a resposta diferencial das arteríolas pré e

pós-glomerulares às substâncias vasoativas produzidas localmente pelas células glomerulares parece constituir o mecanismo pelo qual o glomérulo controla sua própria pressão capilar por meio da liberação daquelas substâncias e, desse modo, ajustando a resistência das arteríolas aferente e eferente.

Outro aspecto a ressaltar é o conhecimento de que a ação vasoconstritora de ANG II é mediada pela interação com seu receptor tipo 1 (AT₁). Contudo, a ANG II pode também induzir vasodilatação via seu receptor tipo 2 (AT₂)¹⁸. Dados recentes têm mostrado que a ativação arteriolar do receptor AT₂ causa vasodilatação dependente do endotélio que, por sua vez, modula a ação vasoconstritora mediada pelo receptor AT₁¹⁴. Tais mecanismos moduladores que regulam o tônus arteriolar aferente e eferente podem desempenhar papel importante no controle preciso da hemodinâmica glomerular e sua alteração pode contribuir para a fisiopatologia das doenças renais, incluindo hipertensão e nefropatia diabética.

Além dos fatores hemodinâmicos intraglomerulares, o SNGFR é também influenciado pelo coeficiente de ultrafiltração do capilar glomerular (K_f), que representa o produto da área de superfície de filtração glomerular (S) disponível para a filtração e a constante de permeabilidade hidráulica da parede glomerular (k), a qual é muito alta quando comparada com a dos outros capilares. Já foi demonstrado que o K_f diminui em resposta a vários estímulos vasoativos, embora os mecanismos não sejam bem entendidos. Como os outros capilares, a parede capilar glomerular não apresenta células de músculo liso vascular e, dessa forma, o glomérulo não contrai nem relaxa. Contudo, o lúmen do capilar glomerular pode ser afetado pelo relaxamento ou contração da célula mesangial, influenciando, dessa forma, a superfície de filtração glomerular e, conseqüentemente, o K_f .

CÉLULA MESANGIAL

Na realidade, há duas populações distintas de célula mesangial (CM). A primeira constitui 85 a 95% do total de células mesangiais e tem como principal característica a presença de rede de elementos contráteis, incluindo actina, miosina e tropomiosina, comparável às células de músculo liso. O segundo tipo apresenta primordialmente atividade fagocítica e expressa antígeno comum leucocitário, algumas, inclusive, expressam o determinante Ia. Tais células que podem representar de 5 a 15% das células mesangiais residentes apresentam características de monócitos/macrófagos e são derivadas da medula óssea¹⁹.

O revestimento dos capilares pela MBG é parcial. Uma vez que as CMs estão localizadas dentro do glomérulo, circundando os capilares glomerulares e contíguas ao endotélio fenestrado, elas contribuem para completar o revestimento dos capilares. Na realidade, além de complementar a cobertura mecânica dos capilares, as CMs também formam alças que envolvem totalmente os capilares²⁰. Além do mais, há múltiplos pontos de

contato entre o aparelho contrátil da CM, a matriz extracelular mesangial e a membrana basal por meio de uma extensa malha tridimensional de feixes de fibrilas extracelulares entrelaçadas. Esses contatos estabelecem um tipo de unidade biomecânica com a membrana basal servindo de lado efetor e à CM, de motor contrátil²¹. Nesse contexto, tais contatos permitem à CM sustentar o mesângio e regular a área de superfície capilar e o volume glomerular, influenciando a hemodinâmica glomerular. Logo, a CM pode modular o SNGFR em parte pela alteração da área de superfície capilar e, em parte, pela redistribuição do volume de sangue nos capilares glomerulares por meio da ação das alças mesangiais. Esses mecanismos tornam a CM capaz de realizar a regulação estática e dinâmica do SNGFR.

Além do mais, a CM apresenta numerosos receptores para muitas biomoléculas distintas que modulam várias de suas ações. Geralmente, a contração da CM ocorre em respostas a hormônios, compostos vasoativos e fatores de crescimento por meio de receptores acoplados à proteína G que ativam a fosfolipase C, a qual resulta no aumento da concentração de cálcio intracelular. Por outro lado, hormônios que utilizam as cascatas do AMPc (adenosina monofosfato cíclico) e GMPc (guanosina monofosfato cíclico) como segundo mensageiro normalmente relaxam as CMs por efeitos diretos ou pelo antagonismo das substâncias constritoras mencionadas acima²² (Quadro 14.1).

A disfunção da célula mesangial tem sido implicada na patogênese de muitas formas de doença renal progressiva, incluindo a nefropatia diabética. O aumento da matriz mesangial e do depósito de proteínas (colágenos tipos I, IV, V, e VI, fibronectina e laminina) no glomérulo acarreta a expansão mesangial, o espessamento da membrana basal e a esclerose glomerular²³. Ademais, a baixa degradação enzimática da matriz extracelular contribui para seu acúmulo excessivo²⁴. Tem sido dispensada particular atenção ao papel do fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) na expansão mesangial e na

esclerose glomerular. Essa citocina, sintetizada por diferentes tipos de células, incluindo a CM, é um dos mais importantes reguladores da síntese e degradação da matriz extracelular²⁵. Adicionalmente, a ANG II sintetizada localmente pela CM também tem sido implicada na disfunção mesangial observada na progressão da doença renal, particularmente na nefropatia diabética²⁶.

FILTRO GLOMERULAR

A condutância do capilar glomerular difere em vários aspectos da condutância de outros leitos capilares fenestrados e não-fenestrados, incluindo o controle do fluxo e da pressão hidráulica intraglomerular e as características anatômicas peculiares da parede capilar que são cruciais para limitar a passagem de fluido e solutos. A compreensão do filtro glomerular como uma barreira altamente seletiva à carga e ao tamanho molecular já é um conceito estabelecido e dados recentes têm destacado o papel essencial dos podócitos na restrição à passagem de albumina. Além do mais, embora haja controvérsias, há evidências de que as células endoteliais altamente fenestradas são elementos importantes que contribuem para a permeabilidade seletiva glomerular.

CÉLULA ENDOTELIAL

Como mencionado, o filtro glomerular constitui uma barreira seletiva a tamanho e carga²⁷. Os poros do endotélio glomerular não possuem diafragma visível, porém, achados recentes sugerem que eles sejam revestidos por um diafragma composto por uma camada espessa de glicocálix^{28,29}. Essa camada é um gel semelhante à matriz, composto de proteoglicanos formados por glicosaminoglicanos neutros e negativos, glicoproteínas e proteínas plasmáticas carregadas negativamente. Foi sugerido que o glicocálix endotelial poderia contribuir potencialmente para uma barreira aniônica primária, reduzindo a sobrecarga de macromoléculas oferecida para a MBG. Logo, o glicocálix poderia representar uma barreira inicial para a carga elétrica no filtro glomerular e, também, em alguma extensão, funcionar como uma barreira seletiva para tamanho²⁹.

MEMBRANA BASAL GLOMERULAR (MBG)

A MBG é uma membrana peculiarmente espessa que se interpõe entre as células endoteliais e o epitélio visceral. Os principais componentes da MBG são hélice tripla do colágeno tipo IV, proteoglicanos, laminina e entactina^{30,31}. De acordo com o entendimento atual da estrutura da MBG, duas redes independentes compostas por colágeno IV e laminina são conectadas pela entactina e outros componentes da MBG, para formar uma malha justa e entrelaçada com poros sem tamanho definido³². A MBG foi previamente considerada a barreira macromolecular para a seleção de tamanho e carga elétrica²⁷. Essa noção é respaldada pelo fato de que mutações no colágeno IV causam a síndrome de Alport, caracterizada por MBG alterada. Porém, a maioria dos

Quadro 14.1 – Substâncias que afetam o tônus das células mesangiais.

Contração	Relaxamento
Hormônios	Hormônios
Angiotensina II	Peptídeo natriurético atrial (ANP)
Arginina-vasopressina (AVP)	Óxido nítrico (NO)
Endotelina-1	
Norepinefrina	Autacóides
Fatores de crescimento	Prostaglandina I ₂
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Prostaglandina E ₂
Fator ativador de plaquetas (PAF)	
Autacóides	
Tromboxano A ₂	
Prostaglandina F _{2α}	
Leucotrienos C ₄ , D ₄	
Citocinas	
Interleucina-1 e 6	

portadores da síndrome de Alport apresentam hematuria e apenas proteinúria leve³³. Ademais, a MBG contém perlecano, um proteoglicano rico em sulfato de heparana que é considerado como contribuidor para a seletividade de carga da membrana basal³⁴. Contudo, recentes estudos mostraram que camundongos contendo perlecano deficiente em sulfato de heparana não apresentam defeitos visíveis de MBG nem sinais de proteinúria³⁵. Finalmente, estudos *in vitro* têm sugerido que a MBG apresenta alguma seletividade para tamanho, mas falta seletividade para carga³⁶. Dessa forma, o conhecimento atual indica um papel limitado da MBG na barreira glomerular.

CÉLULA EPITELIAL VISCERAL GLOMERULAR OU PODÓCITO

O podócito é uma célula diferenciada de forma terminal com organização complexa que apresenta características epitelial e mesenquimal. Estruturalmente, o podócito pode ser dividido em três segmentos funcionalmente distintos: corpo celular, processos primários e processos secundários, também conhecidos como processos podálicos ou pedicelos. O podócito está localizado na superfície externa dos capilares glomerulares, os quais ele reveste com seus pedicelos. O revestimento dos capilares é feito pela interdigitação dos pedicelos derivados de podócitos adjacentes, formando entre eles as fendas de filtração que são transpassadas por uma junção celular especializada, denominada diafragma da fenda, e que representam a última barreira de filtração para proteínas. Pode-se definir três domínios de membrana no processo podálico: apical, voltado para o espaço urinário, basal, aderido à MBG e lateral, e composto pelo complexo protéico do diafragma da fenda. A região subplasmalemal de todos os três domínios é conectada com o citoesqueleto de actina do pedicelo.

O podócito apresenta citoesqueleto bem desenvolvido com vários níveis de organização estrutural e responsável pela sua forma e manutenção dos processos primários e secundários. O corpo celular e os processos primários são constituídos principalmente por microtúbulos e filamentos intermediários, enquanto os pedicelos contêm densa rede de feixes de microfilamentos de actina associada com miosina II, α -actinina, talina e vinculina, formando um complexo aparelho contrátil. Conseqüentemente, o podócito possui todos os elementos necessários para gerar força tensora e estabilizar a arquitetura glomerular pela contração a forças hidrostáticas que causam distensão dos capilares glomerulares. Vale ressaltar que os podócitos são responsáveis por aproximadamente 40% da resistência hidráulica da barreira de filtração³⁷. Esses feixes de microfilamentos estão vinculados, de um lado, com o sistema de microtúbulos e filamentos intermediários nos processos primários e, do outro lado, eles estão interligados por proteínas conectoras com o complexo de membrana da fenda e proteínas da MBG. Além de prover estabilidade mecânica, o citoesqueleto de actina e sua reorganização servem para uma variedade de outras funções, incluindo

a transdução de forças mecânicas em alterações de potencial de membrana, ativação de proteínases e expressão gênica³⁸. Nos podócitos, a reorganização do citoesqueleto de actina tem sido implicada na ação vasoativa de hormônios sobre a permeabilidade da barreira de filtração glomerular³⁹.

Os podócitos também apresentam receptores para vários fatores relaxadores e constritores, sugerindo que algumas das funções podocitárias possam ser moduladas por agentes vasoativos. Na verdade, já foi demonstrado que eles são alvos para uma variedade de substâncias vasoativas, tais como ANG II, arginina-vasopressina, norepinefrina, ATP (trifosfato de adenosina), bradicinina, peptídeo atrial natriurético, óxido nítrico, endotelina, prostaglandinas e paratormônio (Quadro 14.2). Essas substâncias, utilizando vias de sinalizações mediadas por cálcio intracelular, AMPc e GMPc poderiam

Quadro 14.2 – Vias de sinalização estimulada por vários hormônios no podócito (adaptado de Pavenstadt H, et al⁴⁰)

Hormônio/Tipo de receptor	Evento celular
Angiotensina II AT ₁ /AT ₂	AMPc↑, [Ca ²⁺] _i ↑ canal de Cl ⁻ ↑
Acetilcolina M5	[Ca ²⁺] _i ↑ canal de Cl ⁻ ↑
AVP, oxitocina/ V _{1a} , desconhecido	AMPc↑, [Ca ²⁺] _i ↑
Bradicinina BK ₂	[Ca ²⁺] _i ↑, IP ₃ ↑
ATP P2Y2	[Ca ²⁺] _i ↑, IP ₃ ↑
Endotelina ET _A	[Ca ²⁺] _i ↑, IP ₃ ↑
Histamina H ₁	[Ca ²⁺] _i ↑, IP ₃ ↑
Norepinefrina α 1	[Ca ²⁺] _i ↑
Prostaglandina E ₂ EP1	[Ca ²⁺] _i ↑
Prostaglandina F _{2a} FP	[Ca ²⁺] _i ↑ canal de Cl ⁻ ↑
Tromboxano Agonista de A ₂	[Ca ²⁺] _i ↑
Trombina Desconhecido	[Ca ²⁺] _i ↑, IP ₃ ↑
Prostaglandina E ₂ EP ₄	AMPc↑
Dopamina D1-símile	AMPc↑
Epinefrina β ₂	AMPc↑
ANP Desconhecido	GMPc↑
Paratormônio PTH/PTHrP	AMPc↑

[Ca²⁺]_i = concentração de Ca²⁺ citosólico; IP₃ = inositol 1,4,5-trisfosfato; AVP = arginina-vasopressina; ANP = peptídeo natriurético atrial.

produzir diversos efeitos sobre a fisiologia do podócito⁴⁰. Por exemplo, o sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um importante papel na regulação da hemodinâmica glomerular por meio da modulação do tônus das arteríolas glomerulares com diminuição do coeficiente de filtração (K_f). Os podócitos humanos possuem um SRA local funcionalmente ativo, expressando RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) para angiotensinogênio, renina, enzima de conversão da angiotensina e os subtipos AT_1 e AT_2 de receptores de angiotensina. Eles não somente respondem à ANG II, mas também são capazes de produzi-la diretamente, implicando esse SRA local em processos fisiológicos e fisiopatológicos^{41,42}. De fato, já foi proposto há muito tempo que a sinalização celular induzida por hormônio possa alterar as estruturas contráteis dos pedicelos, resultando em mudança no K_f ^{39,43}. A infusão de norepinefrina dentro da artéria renal causou insuficiência renal aguda e lesão da barreira de filtração com alterações na morfologia do podócito⁴⁴.

Progressos recentes da biologia celular e molecular e análise genômica expandiram nossa compreensão sobre a morfologia e a função do podócito, principalmente com relação à estrutura do diafragma da fenda. Esse compartilha muitas similaridades estruturais com a junção de adesão epitelial apical e é considerado uma junção adesiva modificada⁴⁵, e o conhecimento sobre sua constituição tem sido rapidamente ampliado nos últimos anos. O diafragma da fenda é o único contato entre os podócitos localizados contiguamente e é composto por várias proteínas que estão arranjadas em um padrão semelhante a um zíper em virtude da presença de barras cruzadas uniformemente separadas e conectadas a um filamento central com cerca de 30-40nm de largura. Proteínas da família das imunoglobulinas como a nefrina e Neph1, da família das caderinas, como a P-caderina e FAT, e da família das estomatinas, como a podocina, são algumas das proteínas que fazem parte da organização do diafragma da fenda. Do lado citoplasmático, encontramos ainda as proteínas CD2AP e ZO-1 também associadas a ele.

Outro importante avanço em nosso conhecimento é o fato de que o diafragma da fenda não provê apenas um elemento estrutural, somente funcionando como uma peneira molecular estática, mas que ele também constitui um complexo protéico multifuncional dinâmico que age como uma plataforma de sinalização para o podócito. Estudos têm mostrado que o diafragma da fenda está localizado em balsas lipídicas, um microdomínio da membrana plasmática enriquecido em colesterol e glicosíngolípídeos que recruta e agrupa proteínas de membrana de forma dinâmica e seletiva, provendo uma armação molecular para vários processos biológicos da célula, incluindo a transdução de sinais. Já se sabe que nefrina, podocina e CD2AP estão associadas, juntamente com o citoesqueleto de actina, em um complexo de balsa lipídica no diafragma da fenda. Nesse sentido, já foi demonstrado que a nefrina sofre fosforilação de tirosina pela proteínaquinase da família src, denomina-

da Fyn, resultando em ligação aumentada com a podocina e a sinalização pela nefrina. A deleção de Fyn resulta em fosforilação reduzida da nefrina e irregularidade na morfologia do processo podálico, sugerindo uma complexa regulação da sinalização da nefrina⁴⁶. A própria sobrevivência do podócito parece depender, de forma parcial, da sinalização originada no diafragma da fenda. Por exemplo, a nefrina pode ativar a via de sinalização da AKT, de maneira dependente da via da proteínaquinase fosfoinositídeo 3-OH (PI3K), conferindo proteção contra a apoptose⁴⁷. Além disso, a estimulação da nefrina pelo fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) pode também proteger o podócito contra a apoptose por mecanismos independentes da AKT⁴⁸.

A interação do podócito com a MBG é um outro aspecto a ser considerado quando se trata da integridade da arquitetura do pedicelo e, conseqüentemente, do funcionamento adequado do diafragma da fenda. Os receptores transmembranosos de matriz, tais como as integrinas, além de fixar os processos podálicos à MBG, estão envolvidos na transdução de sinais originados quando da sua ligação com a MBG e funcionam também como efetores da resposta celular a jusante. A relevância desses receptores pode ser vislumbrada pelo fato de que camundongos nocauteados para integrina $\alpha3\beta1$ tiveram simplificação dos processos podálicos e MBG imatura. As integrinas estão acopladas ao citoesqueleto do podócito por meio de proteínas adaptadoras e de montagem necessárias para a transmissão e amplificação da sinalização. Uma delas, a proteínaquinase acoplada à integrina (ILK), encontra-se envolvida em uma variedade de processos biológicos como diferenciação, sobrevivência e ciclo celular, e já foi relatada sua estimulação como uma característica comum na lesão podocitária^{49,50}.

Finalmente, os podócitos parecem desempenhar um papel crucial no próprio desenvolvimento do tufo glomerular por inteiro. O principal responsável para esse processo parece ser fatores angiogênicos produzidos pelos podócitos. Durante o desenvolvimento glomerular, eles expressam VEGF-A, enquanto as células mesangial e endotelial expressam receptores para VEGF. A deleção homozigótica de VEGF-A específica no podócito resultou em letalidade perinatal e os rins apresentaram redução marcante na migração, diferenciação e sobrevivência endotelial⁵¹. Recentemente, foi demonstrado que a produção de VEGF-A no podócito é também essencial para a diferenciação e a sobrevivência da célula mesangial⁵².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DWORKING LD, SUN AM, BRENNER BM: The renal circulations, in *The Kidney* (6th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2000, vol 1, pp 277-318.
2. MADDOX DA, BRENNER BM: Glomerular ultrafiltration, in *The Kidney* (6th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2000, vol 1, pp 319-374.
3. ROBERTSON CR, DEEN WM, TROY JL, BRENNER BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. 3. Hemodynamics and autoregulation. *Am J Physiol* 223:1191-1200, 1972.

4. BRENNER BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
5. ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG, BRENNER BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76:612-619, 1985.
6. TAAL MW, LUYCKX VA, BRENNER BM: Adaptation to nephron loss, in *The Kidney* (7th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 2004, vol 2, pp 1955-1997.
7. HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG, et al: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol* 12:1315-1325, 2001.
8. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311:89-93, 1984.
9. VORA JP, DOLBEN J, DEAN JD, et al: Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41:829-835, 1992.
10. ANDERSON S, VORA JP: Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. *J Diabetes Complications* 9:304-307, 1995.
11. IMANISHI M, YOSHIOKA K, KONISHI Y, et al: Glomerular hypertension as one cause of albuminuria in type II diabetic patients. *Diabetologia* 42:999-1005, 1999.
12. DENTON KM, ANDERSON WP, SINNAH R: Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:R629-R638, 2000.
13. YUAN BH, ROBINETTE JB, CONGER JD: Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 258(3 Pt 2):F741-F750, 1990.
14. ARIMA S: Role of angiotensin II and endogenous vasodilators in the control of glomerular hemodynamics. *Clin Exp Nephrol* 7:172-178, 2003.
15. ITO S, ABE K: Contractile properties of afferent and efferent arterioles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24:532-535, 1997.
16. RAIJ L, SHULTZ PJ: Endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide: effects on and production by mesangial cells and the glomerulus. *J Am Soc Nephrol* 3:1435-1441, 1993.
17. BONVALET JP, PRADELLES P, FARMAN N: Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol* 253(3 Pt 2):F377-F387, 1987.
18. CAREY RM: Update on the role of the AT2 receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:67-71, 2005.
19. VEIS JH: An overview of mesangial cell biology. *Contrib Nephrol* 104:115-126, 1993.
20. INKYO-HAYASAKA K, SAKAI T, KOBAYASHI N, et al: Three-dimensional analysis of the whole mesangium in the rat. *Kidney Int* 50:672-683, 1996.
21. STOCKAND JD, SANSOM SC: Glomerular mesangial cells: electrophysiology and regulation of contraction. *Physiol Rev* 78:723-744, 1998.
22. BUSCHHAUSEN L, SEIBOLD S, GROSS O, et al: Regulation of mesangial cell function by vasodilatory signaling molecules. *Cardiovasc Res* 51:463-469, 2001.
23. RUIZ-TORRES MP, LOPEZ-ONGIL S, GRIERA M, et al: The accumulation of extracellular matrix in the kidney: consequences on cellular function. *J Nephrol* 18:334-340, 2005.
24. SINGH R, SONG RH, ALAVI N, et al: High glucose decreases matrix metalloproteinase-2 activity in rat mesangial cells via transforming growth factor-beta1. *Exp Nephrol* 9:249-257, 2001.
25. SCHENA FP, GESUALDO L: Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16 (Suppl 1):S30-S33, 2005.
26. VIDOTTI DB, CASARINI DE, CRISTOVAM PC, et al: High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F1039-F1045, 2004.
27. KANWAR YS, LIU ZZ, KASHIHARA N, WALLNER EI: Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 11:390-413, 1991.
28. ROSTGAARD J, QVORTRUP K: Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries—site of the filtration barrier? *Cells Tissues Organs* 170:132-138, 2002.
29. CAMICI M: Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 59:30-37, 2005.
30. HUDSON BG, REEDERS ST, TRYGGVASON K: Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J Biol Chem* 268:26033-26036, 1993.
31. HUDSON BG, TRYGGVASON K, SUNDARAMOORTHY M, NEILSON EG: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 348:2543-2556, 2003.
32. YURCHENCO PD, O'REAR JJ: Basal lamina assembly. *Curr Opin Cell Biol* 6:674-681, 1994.
33. Gregory MC: The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 25:140-145, 2005.
34. GROFFEN AJ, VEERKAMP JH, MONNENS LA, VAN DEN HEUVEL LP: Recent insights into the structure and functions of heparan sulfate proteoglycans in the human glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant* 14:2119-2129, 1999.
35. ROSSI M, MORITA H, SORMUNEN R, et al: Heparan sulfate chains of perlecan are indispensable in the lens capsule but not in the kidney. *Embo J* 22:236-245, 2003.
36. BOLTON GR, DEEN WM, DANIELS BS: Assessment of the charge selectivity of glomerular basement membrane using Ficoll sulfate. *Am J Physiol* 274(5 Pt 2):F889-F896, 1998.
37. PAVENSTADT H: Roles of the podocyte in glomerular function. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F173-F179, 2000.
38. ENDLICH N, KRESS KR, REISER J, et al: Podocytes respond to mechanical stress in vitro. *J Am Soc Nephrol* 12:413-422, 2001.
39. SHARMA R, LOVELL HB, WIEGMANN TB, SAVIN VJ: Vasoactive substances induce cytoskeletal changes in cultured rat glomerular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 3:1131-1138, 1992.
40. PAVENSTADT H, KRIZ W, KRETZLER M: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 83:253-307, 2003.
41. LIEBAU MC, LANG D, BOHM J, et al: Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F710-F719, 2006.
42. DURVASULA RV, PETERMANN AT, HIROMURA K, et al: Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 65:30-39, 2004.
43. KRIZ W, HACKENTHAL E, NOBILING R, et al: A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 45:369-376, 1994.
44. COX JW, BAEHLER RW, SHARMA H, et al: Studies of the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J Clin Invest* 53:1546-1558, 1974.
45. REISER J, KRIZ W, KRETZLER M, MUNDEL P: The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 11:1-8, 2000.
46. VERMA R, WHARRAM B, KOVARI I, et al: Fyn binds to and phosphorylates the kidney slit diaphragm component Nephrin. *J Biol Chem* 278:20716-20723, 2003.
47. HUBER TB, HARTLEBEN B, KIM J, et al: Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling. *Mol Cell Biol* 23:4917-4928, 2003.
48. FOSTER RR, SALEEM MA, MATHIESON PW, et al: Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 288:F48-F57, 2005.
49. KRETZLER M, TEIXEIRA VP, UNSCHULD PG, et al: Integrin-linked kinase as a candidate downstream effector in proteinuria. *FASEB J* 15:1843-1845, 2001.
50. TEIXEIRA VP, BLATTNER SM, et al: Functional consequences of integrin-linked kinase activation in podocyte damage. *Kidney Int* 67:514-523, 2005.
51. EREMINA V, SOOD M, HAIGH J, et al: Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 111:707-716, 2003.
52. EREMINA V, CUI S, GERBER H, et al: Vascular Endothelial Growth Factor A Signaling in the Podocyte-Endothelial Compartment Is Required for Mesangial Cell Migration and Survival. *J Am Soc Nephrol*, 2006.

IMUNOGLOBULINA POR VIA INTRAVENOSA E NEFROTOXICIDADE

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Cristina Maria Kokron

Rui Toledo Barros



INTRODUÇÃO

As preparações de imunoglobulina humana contendo um amplo espectro de especificidades de anticorpos foram originariamente indicadas como terapia de substituição em pacientes com imunodeficiências da imunoglobulina G. Posteriormente, foram demonstrados benefícios terapêuticos também em várias outras doenças como decorrência de seus efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores¹.

A reposição de gamaglobulina pode ser realizada por via intravenosa (IgIV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). A administração por via intravenosa constitui a forma mais utilizada atualmente, apresentando diversas vantagens, como possibilidade de administração de doses altas em intervalos de tempo mais prolongados, ação mais rápida, ausência de proteólise em tecidos e aplicação praticamente indolor².

Em 1981, a utilização da IgIV foi regulamentada com seis indicações: 1. tratamento das imunodeficiências primárias que cursam com níveis baixos de IgG ou de suas subclasses; 2. prevenção de infecções bacterianas em pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções bacterianas recorrentes associadas à leucemia linfocítica crônica; 3. redução de infecções bacterianas graves em crianças com HIV; 4. prevenção de aneurismas de coronárias na doença de Kawasaki; 5. prevenção de doença enxerto-versus-hospedeiro, pneumonites e infecções pós-transplante de medula óssea recente em adultos com idade superior a 20 anos de idade; 6. aumento do número de plaquetas na púrpura trombocitopênica idiopática como prevenção ou no controle de hemorragias³.

Atualmente, as preparações de imunoglobulina são utilizadas de modo eficaz no tratamento de uma grande variedade de outras doenças, incluindo as doenças

auto-imunes, inflamatórias sistêmicas, hematológicas, neurológicas e nefrológicas, assim como na profilaxia e tratamento de algumas infecções bacterianas e virais¹ (Quadro 15.1).

PREPARAÇÕES DE GAMAGLOBULINA

Existe no mercado um grande número de preparações de IGIV produzido a partir de um *pool* de plasmas obtidos de doadores voluntários ou pagos. Inicialmente, o plasma é separado por meio de fracionamento a frio com etanol para a precipitação da fração contendo as imunoglobulinas. A seguir, são realizadas várias etapas adicionais, tais como ultrafiltração, cromatografia de troca iônica, tratamento em pH ácido na presença de várias hidrolases ou detergentes e liofilização. As soluções finais contêm sódio em quantidades variáveis, assim como albumina, glicina, polietilenoglicol, D-manitol, D-sorbitol, sucrose, glicose ou maltose. Os diferentes fabricantes utilizam várias combinações de precipitação e/ou etapas de cromatografia para a obtenção de um produto final que contenha mais de 95% de IgG⁴. Algumas dessas etapas, dirigidas para a remoção de outras proteínas plasmáticas diferentes da IgG, removem também vírus e/ou príons^{5,6}.

As preparações podem ser fornecidas liofilizadas ou sob a forma líquida em concentrações finais de IgG de 3%, 5%, 6%, 10% ou 12%. Os preparados manufaturados, de acordo com esses tratamentos, parecem não apresentar riscos significativos para a transmissão do HIV ou dos vírus da hepatite B ou C⁷.

Segundo a WHO⁸, vários requisitos devem ser obedecidos para que um preparado seja considerado apropriado: 1. mínimo de 1.000 doadores; 2. ausência de agregados de IgG, ativadores da pré-caliceína, cininas,

Quadro 15.1 – Principais indicações da imunoglobulina intravenosa.

<p>Doenças imunológicas</p> <p>Hipogamaglobulinemias primárias Agamaglobulinemia ligada ao X Agamaglobulinemia primária (autossômica recessiva?) Imunodeficiência comum variável Imunodeficiência combinada grave Síndrome de hiper-IgM ligada ao X Deficiências de subclasses de IgG</p> <p>Deficiências de anticorpos secundárias adquiridas Leucemia linfocítica crônica Infecção pelo HIV Infecção pelo parvovírus B19 Transplante de medula óssea alogênico</p> <p>Doenças auto-imunes</p>
<p>Doenças hematológicas</p> <p>Púrpura trombocitopênica idiopática Neutropenia auto-imune Anemia hemolítica auto-imune Aloimunização de plaquetas Trombocitopenia associada à heparina Púrpura pós-transfusional Trombocitopenia neonatal isoimune Doença de von Willebrand auto-imune Auto-anticorpos antifator VIII</p>
<p>Doenças renais e vasculites</p> <p>Nefropatia membranosa Nefropatia de IgA Síndrome hemolítico-urêmica – púrpura trombocitopênica trombótica Nefrite lúpica Granulomatose de Wegener Doença de Kawasaki</p>
<p>Doenças neuromusculares</p> <p>Polimiosite e dermatomiosite Miosite de corpo de inclusão Síndrome de Guillain-Barré Miastenia grave</p>
<p>Sensibilização a antígenos HLA pré-transplante</p>
<p>Asma</p>

Adaptado de I Consenso Brasileiro sobre Diagnóstico e Terapêutica das Imunodeficiências. *Rev Bras Aler Immunopatol*, 19:103, 1996.

Adaptado de Silvergleid AJ & Mandell MF. General principles of the use of intravenous immunoglobulin. Uptodate, 2005.

plasminas e de outras substâncias que se acumulam nos tecidos; 3. mínimo de 90% de anticorpos IgG intactos com atividades funcionais de opsonização e fixação de complemento; 4. distribuição de subclasses de IgG similar à do soro humano normal; 5. conteúdo menor possível de IgA; 6. padrão de anticorpos similar ao do soro de um adulto normal.

No entanto, segundo recomendações mais recentes do FDA (*Center for Biologics Evaluation, and Research*) e da *Plasma Protein Therapeutics Association* o número de doadores deve variar de 15.000 a 60.000 e os níveis de IgG devem corresponder a mais de 95% das imunoglobulinas presentes na preparação².

A segurança dos preparados de IGIV já se inicia na seleção dos doadores. Após a aplicação de questionário detalhado sobre fatores de risco e possíveis exposições, as doações de sangue são coletadas e testadas para o antígeno de superfície do vírus B da hepatite, antígeno p24 do HIV e anticorpos para lues, HIV-1, HIV-2 e hepatite C. As várias unidades individuais de plasmas doados são testadas para verificar se há elevação dos níveis de enzimas hepáticas; isto tem por objetivo avaliar a existência de uma fase “de janela imunológica”, durante a qual não se consegue detectar nem determinados agentes virais nem anticorpos específicos. As amostras com níveis de enzimas hepáticas normais são armazenadas e colocadas “em quarentena”, período após o qual é obtida outra amostra de sangue do doador. Somente após a realização da segunda bateria de testes para agentes infecciosos é que o plasma da doação prévia é incorporado ao pool⁹.

Na maioria dos preparados, a distribuição das subclasses de IgG está próxima àquela encontrada no plasma normal. Entretanto, de modo geral, não é realizada a análise da presença de anticorpos contra diferentes patógenos, exceto para sarampo, poliovírus e antígeno de superfície do HBV. Desse modo, é provável que ocorram variações dos títulos dos vários anticorpos, tanto em diferentes lotes da mesma marca de IgIV, como nos diferentes preparados disponíveis comercialmente. Conseqüentemente, também podem ocorrer variações não só na eficácia da imunoglobulina, como também na frequência de reações adversas (Berger M, www.uptodate).

CARACTERÍSTICAS

A biodisponibilidade da IGIV é de 100% e o destino de uma dose depende de sua distribuição, degradação e excreção. Estudos em humanos e em animais de experimentação têm demonstrado que a taxa de degradação da IgG depende de sua concentração sérica, uma vez que concentrações mais altas resultam em catabolismo mais rápido¹⁰. A taxa de degradação não parece aumentar durante administrações crônicas, como ocorre no tratamento das imunodeficiências primárias.

A vida-média é de 18 a 29 dias, embora possa variar de acordo com a condição clínica. As preparações são altamente purificadas, contendo mais de 95% de IgG com distribuição de subclasses similar à normal; as concentrações de IgA variam de 25 a 970mcg/dL, havendo três preparações que variam de 0,33 a 3,4mcg/dL.

PREPARADOS DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRAVENOSA

- Concentrações de IgA > 100mcg/dL: Armoglobulina[®]; Gamaglobulina[®]; Endobulin[®]; Gamimune[®]; Sandoglobulina[®].
- Concentrações de IgA entre 20 e 100mcg/dL: Octagan[®]; Veroglobin[®]; Venimune[®]; Flebogamma[™].
- Concentrações de IgA < 10mcg/dL: Gammagard[®]; Polygam[®]; Win Rho SD.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Embora a reconstituição da IgIV difira entre os vários preparados, como regra os frascos não devem ser submetidos à agitação vigorosa para evitar a formação de espuma, assim como sua utilização deve ser realizada imediatamente após a reconstituição e à temperatura ambiente. As preparações não devem ser aquecidas para evitar a degradação protéica (Berger M, www.uptodate).

Diversos esquemas terapêuticos têm sido empregados, dependendo da doença de base. A dose usual de IgIV como terapêutica de substituição em pacientes com hipogamaglobulinemias é de 300 a 600mg/kg/mês administrada em intervalo que varia de duas a quatro semanas. De acordo com variações pessoais, as doses podem ser tão baixas quanto 200mg/kg a cada quatro semanas ou tão altas quanto 500mg/kg a cada duas semanas. Pacientes com hipogamaglobulinemia grave (IgG < 200mg/dL) podem necessitar de até 1g/kg. Intervalos entre as doses maiores que quatro semanas e menores que duas semanas não são recomendados. Para outras doenças, as doses variam entre 400mg/kg/dia durante cinco dias e 1-2g/kg/dia administradas durante um ou dois dias².

A primeira infusão de um paciente sem tratamento prévio deve ser iniciada em velocidade baixa, variando de 0,5 a 1mg/kg por minuto. Após 15 a 30 minutos, a velocidade é aumentada para 1,5 a 2,5mg/kg por minuto e, a seguir, até o máximo tolerado. Para infusões subsequentes ou para dosagens maiores, pode-se chegar a velocidades tão altas quanto 4mg/kg por minuto. Doses mais altas podem ser toleradas por alguns pacientes e quando são utilizadas preparações com baixos teores de sódio e/ou açúcares como estabilizantes².

EFEITOS ADVERSOS

A administração de IgIV constitui uma terapia complexa que pode causar vários efeitos adversos¹¹. A frequência dessas reações varia de 5 a 20% com preparados normais, diminuindo para 6% quando são utilizadas preparações com níveis baixos de IgA. A maioria das reações

adversas mais comuns depende da velocidade de infusão, podendo desaparecer se a IGIV for administrada mais lentamente ou suspensa até o desaparecimento dos sintomas (Berger M, www.uptodate – Quadro 15.2).

REAÇÕES ANAFILACTÓIDES

Muitas reações adversas podem mimetizar um ou mais aspectos das reações anafiláticas e pelo fato de se assemelharem à anafilaxia, embora não envolvendo a participação de IgE, são denominadas de “não-anafiláticas” ou “anafilactóides”. As mais frequentes são náuseas e/ou vômitos, dor lombar ou torácica, calafrios, eritema cutâneo, cefaléia, taquicardia, dor precordial com ou sem dispnéia, ansiedade súbita e sensação de morte iminente. Essas manifestações podem ocorrer isoladamente ou em associação. Entretanto, ao contrário do que ocorre na verdadeira anafilaxia, frequentemente são acompanhadas por aumento dos níveis de pressão arterial mas não por hipotensão¹².

As reações anafilactóides são mais comuns nas seguintes condições: primeira infusão em pacientes que nunca haviam recebido imunoglobulina anteriormente; vigência de infecções sinopulmonares crônicas em indivíduos que não foram submetidos a antibióticoterapia recente, em especial durante a primeira infusão; espaço de tempo longo decorrido desde a última administração até a atual; mudança de lote ou procedência do produto (Berger M, www.uptodate).

As causas dessas reações ainda não estão esclarecidas, estando citadas entre as mais prováveis: ativação do sistema complemento por agregados de IgG; liberação rápida de antígenos e/ou lipopolissacarídeos por patógenos com ativação do sistema complemento devida à formação de imunocomplexos quando grandes quantidades de anticorpos infundidos reagem com antígenos preexistentes; estímulo direto de receptores *toll-like* por lipopolissacarídeos e/ou outros antígenos bacterianos; presença de cininas e calicreínas nas preparações; secreção de prostaglandinas por monócitos estimulados pela IgIV; ligação da IgIV aos receptores Fc gama com liberação de citocinas (Berger M, www.uptodate).

Quadro 15. 2 – Efeitos adversos decorrentes da administração de imunoglobulina intravenosa.

Efeitos adversos comuns	Efeitos adversos raros	Efeitos adversos muito raros	Efeitos adversos teóricos (não-documentados)
Dor lombar	Meningite asséptica	Anafilaxia	Infecção pelo HIV
Febre/calafrios	Dor torácica	Acrodinia	Doença de Creutzfeld-Jakob
Cefaléia	Opressão	Alopecia	
Retenção hídrica	Dispnéia	Artrites	
Hipo/hipertensão	Enxaqueca	Teste de Coombs positivo	
Astenia	Insuficiência renal	Crioglobulinemia	
Náuseas/vômitos		Neutropenia	
Prurido		Descamação	
Rubor cutâneo		Hipotermia	
Parestesias		Infecção	
		Vasculite	
		Insuficiência respiratória	
		Morte	

Adaptado de Bonilla, FA. www.uptodate.com[©]: Medical therapy of immune deficiency.

REAÇÕES ANAFILÁTICAS

Muito raramente, pode ocorrer anafilaxia sistêmica em pacientes com deficiência de IgA (níveis < 7mg/dL e níveis normais de IgG e IgM)¹³ que apresentam anticorpos dos isotipos E ou G anti-IgA pré-formados; estes anticorpos podem reagir com a IgA presente, ainda que em pequena quantidade, na maioria das preparações de IgIV^{14,15}.

Cabe ressaltar que tanto a deficiência total de IgA como a deficiência parcial (níveis maiores que 7mg/mL e dois desvios-padrões abaixo do limite inferior da normalidade nos diversos grupos etários)¹³ podem ocorrer associadas a doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a púrpura plaquetopênica idiopática¹³, para as quais pode haver indicação de infusão de IgIV.

Nesses casos, os riscos de anafilaxia em pacientes com deficiência total de IgA podem ser diminuídos, mas não abolidos totalmente, com o uso de preparados contendo níveis baixos dessa imunoglobulina (ver acima). Por outro lado, presumivelmente, não parece haver maiores riscos no caso da deficiência parcial de IgA, uma vez que os pacientes apresentam níveis séricos baixos dessa imunoglobulina e são capazes de tolerar preparações de IgIV; por outro lado, tais pacientes podem apresentar reações graves quando transfundidos com sangue total, plasma congelado ou glóbulos não-lavados (Berger M, www.uptodate).

Os riscos das reações anafiláticas e anafilactóides podem ser minimizados com as seguintes medidas: infusão lenta da IGIV; antibioticoterapia prévia em pacientes imunodeficientes com infecções crônicas; prescrição de anti-histamínicos (difenidramina ou prometazina), anti-inflamatórios não-hormonais (acetaminofeno ou ácido acetilsalicílico) e até mesmo corticosteróides (prednisona, prednisolona ou hidrocortisona) como terapêutica ou profilaxia 30 minutos antes da infusão (Berger M, www.uptodate). As medidas de precaução referentes à administração de imunoglobulinas estão relacionadas no quadro 15.3.

Quadro 15.3 – Precauções para o uso de imunoglobulinas.

Gestação: fator de risco C (FDA). "Os potenciais benefícios podem justificar os potenciais riscos"

Interações com drogas, principalmente de excreção renal

Não devem ser administradas até três meses após a imunização inadvertida com vacinas de agentes vivos/atenuados por aumento de sua toxicidade

A dosagem prescrita deve ser baseada no peso corpóreo ideal e não no atual em pacientes com obesidade mórbida

NEUTROPENIA

Após a administração de IgIV pode ocorrer neutropenia transitória. Vários mecanismos podem estar implicados, entre os quais: presença de anticorpos antineutrófilos no preparado¹⁶; ativação de neutrófilos mediada pela própria IgG ou pelo sistema complemento com aumento da expressão de moléculas de adesão e conseqüente aumen-

to da agregação e marginalização de neutrófilos¹⁷. De modo geral, a neutropenia não está associada a um aumento do risco de infecções, embora possa induzir dispnéia similar àquela causada por membranas dialíticas.

HEMÓLISE

As preparações de IgIV freqüentemente contêm aloanticorpos (anti-D, anti-A, anti-B) que podem desencadear anemia hemolítica de gravidades variáveis. De modo geral, a positividade do teste de Coombs é muito baixa e, muito provavelmente, a maioria dos episódios hemolíticos é silenciosa e auto-limitada, não sendo detectada. No entanto, após infusões com doses muito altas de imunoglobulina, pode ocorrer hemólise com níveis séricos baixos de haptoglobina, aumento dos níveis de desidrogenase láctica e reticulocitose^{18,19}.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A cefaléia leve constitui uma reação adversa comum durante a administração de IgIV, principalmente em altas doses, podendo ser tratada ou prevenida pela diminuição da velocidade de infusão ou pelo uso de paracetamol ou anti-inflamatórios não-hormonais²⁰.

A enxaqueca ocorre mais raramente, em geral em pacientes com história prévia dessa doença, podendo manifestar-se durante a administração da IgIV ou mais tardiamente, entre 24 e 48 horas após o término da infusão. Sintomas mais graves e/ou prolongados parecem ser mais freqüentes em pacientes recebendo doses altas de IgIV (entre 1 e 2g/kg)²¹. Durante episódios mais graves, pode ocorrer rigidez de nuca decorrente de irritação e/ou inflamação meníngea, o que sugere o diagnóstico de meningite asséptica²². O tratamento e a profilaxia incluem o uso de paracetamol, anti-inflamatórios não-esteróides, corticosteróides, anti-piréticos (na presença de febre) e antagonistas do receptor da 5-hidroxitriptamina (5-HTA)²³.

EFEITOS SOBRE PARÂMETROS LABORATORIAIS

A IGIV pode causar aumento da viscosidade sérica e reduzir a velocidade de hemossedimentação, podendo constituir uma das causas de fenômenos tromboembólicos associados a sua administração. Também podem ocorrer testes sorológicos falso-positivos para anticorpos antivirais, fator antinúcleo (FAN), anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e fator reumatóide logo após sua infusão (Kruskall MS & Mandell BE, www.uptodate).

COMPLICAÇÕES ELETROLÍTICAS

A hiponatremia dilucional pode ocorrer após a infusão de doses elevadas de IgIV, de modo similar ao que se descreve após a infusão de glicose hipertônica ou de manitol. A IgIV é habitualmente administrada em solução de maltose a 10%. Normalmente, ela sofre ação da maltase no túbulo proximal; porém, na insuficiência renal, ela pode acumular-se no fluido extracelular, causando aumento da osmolalidade plasmática e reduzindo

do a concentração do sódio por excesso de diluição, uma vez que se gera um fluxo de água a favor do gradiente osmótico, do intra para o extracelular. O acúmulo de maltose também causa o chamado *gap osmolal*, uma vez que a osmolalidade plasmática efetivamente medida é maior que a estimada, considerando-se as contribuições de sódio, potássio, glicose e uréia. Nessas condições, os pacientes não têm risco de desenvolver sintomas de hiponatremia e, ao contrário, a osmolalidade sérica encontra-se discretamente elevada²⁴.

Uma outra situação descrita após a infusão de IgIV é a pseudo-hiponatremia. Esse fenômeno decorre da sobrecarga protéica, que faz aumentar a fase não-aquosa do plasma. Como a medida laboratorial do sódio é referida em relação ao volume total do plasma da amostra, tal fato resulta em falsa diluição desse íon²⁵.

COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que altas concentrações de IgIV podem aumentar a viscosidade sérica e sangüínea^{26,27}. A maioria dos pacientes tolera perfeitamente esses aumentos transitórios da viscosidade, porém, em algumas situações, pode ocorrer trombose venosa local, no sítio de infusão da IGIV, provavelmente por maior suscetibilidade individual ao incremento da viscosidade e da redução do fluxo sangüíneo²⁸. Além da trombose local, com eventual extensão para o sistema venoso do membro afetado, também podem ocorrer, embora raramente, fenômenos tromboembólicos a distância. Isquemia cerebral transitória e episódios fugazes de *angina pectoris* têm sido descritos^{29,30}, assim como eventos mais graves, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, especialmente quando altas doses de IgIV são administradas rapidamente^{31,32}.

As complicações tromboembólicas não são decorrentes apenas do aumento da viscosidade sangüínea induzida pela sobrecarga protéica. Existem indícios experimentais e clínicos que também incriminam o meio fortemente hipertônico, induzido pela presença de carboidratos (sacarose e outros) estabilizadores da solução de IgIV, que podem atuar como indutores das complicações tromboembólicas por meio de efeitos sobre a agregação de eritrócitos e plaquetas, assim como na ativação de proteínas pró-coagulantes^{33,34}.

Para a profilaxia das complicações trombóticas, doses elevadas de IgIV devem ser usadas com extremo cuidado em pacientes idosos e naqueles com riscos maiores para desenvolver a síndrome da hiperviscosidade, tais como pacientes com crioglobulinemia, gamopatias monoclonais ou policlonais (incluindo crianças com HIV), delípidemias graves, desidratação e outros distúrbios cardiovasculares. Em pacientes sob risco, deve ser assegurada uma hidratação adequada, dando-se preferência à utilização de preparados de imunoglobulina de baixa osmolaridade (Berger M, www.uptodate).

COMPLICAÇÕES RENAIAS

Diversas glomerulopatias apresentam melhora clínica e histológica quando tratadas com imunoglobulina intra-

venosa. Porém, mais recentemente, tem-se observado que essa terapêutica está associada a complicações renais. Os efeitos colaterais observados têm sido relacionados à formação de agregados de imunoglobulinas³⁵. Para minimizar essas reações, açúcares (sacarose, glicose, sorbitol ou maltose) têm sido adicionados aos preparados para atuar como estabilizantes, impedindo a agregação da IgG. A maioria dos estudos com IgIV tem relatado disfunção renal apenas raramente³⁶, porém a utilização mais freqüente desse agente terapêutico, especialmente na última década, torna seu conhecimento obrigatório.

Já foram descritos na literatura internacional mais de 100 casos de insuficiência renal aguda (IRA) após a infusão de IgIV, sendo que em 90% dessas situações o produto utilizado continha sacarose como veículo. A idade média de ocorrência de nefrotoxicidade foi de 62,5 anos, com predominância do gênero masculino (58%), e a indicação principal para o uso de IgIV foram distúrbios hematológicos, particularmente a púrpura trombocitopênica idiopática (Berger M, www.uptodate). Um aspecto muito importante foi a presença de doença renal preexistente em 45% dos casos de nefrotoxicidade por IgIV relatados, sendo que a maioria dos pacientes que apresentou disfunção renal havia recebido produtos contendo sacarose³⁷.

A IRA decorrente da administração de IgIV ocorre geralmente entre o primeiro e o décimo dia do uso do referido produto e o pico de creatinina sérica costuma ser alcançado, em média, ao redor do quinto dia. A necessidade de diálise, nos casos relatados, foi muito elevada, ao redor de 35%. Na maioria dos casos, a IRA foi oligúrica, com duração de 3 a 45 dias e, em 85% das situações, foi reversível, com retorno da creatinina sérica aos níveis basais. Ocorreram 15% de óbitos nesses pacientes, freqüentemente associados à gravidade das doenças subjacentes (sepse, lúpus sistêmico, cardiopatias e outras)³⁶.

Acredita-se que a patogênese da nefrotoxicidade seja decorrente da sobrecarga osmótica a que os túbulos renais ficam submetidos quando doses elevadas de IgIV são utilizadas. Esse mecanismo de lesão nefrotóxica é similar ao descrito na "nefropatia da sacarose", sendo também denominado de "nefrose osmótica"³⁸. Em modelo experimental de infusão de sacarose, esse carboidrato acumula-se por pinocitose na citoplasma da célula tubular e, em seguida, é incorporado aos fagolisossomos. A sobrecarga de sacarose no meio intracelular causa edema e formação de vacúolos, mesmo quando administrada em pequenas quantidades³⁹. Essas alterações estruturais surgem precocemente, em 1 hora da administração da sacarose, e atingem o máximo de intensidade dentro de 48 a 72 horas.

Alguns estudos têm mostrado que nefropatias preexistentes e depleção volêmica reduzem o limiar de nefrotoxicidade para a IgIV^{40,41}. Outros mecanismos aventados para explicar a vacuolização tubular incluem a vasoconstrição arteriolar e o conseqüente dano isquêmico às células tubulares. Esse mecanismo, entretanto,

tem participação discutível, uma vez que a isquemia atinge preferencialmente o túbulo distal, podendo causar necrose e atrofia do epitélio tubular. Aumento da viscosidade sanguínea e depósito de imunocomplexos podem contribuir para a disfunção renal associada às imunoglobulinas monoclonais endógenas, mas não no uso de IgIV exógena^{40,41}.

Na análise histopatológica da nefrototoxicidade da IgIV, ocorrem edema e vacuolização das células tubulares proximais, com preservação da borda em escova⁴². Essas alterações também já foram previamente descritas na hipocalcemia grave, na nefropatia de contraste, na toxicidade induzida pela ciclosporina e após a administração de derivados de carboidratos por via parenteral, tais como glicose, manitol, dextran e sacarose. Tal como já foi assinalado anteriormente, muitos preparados de IgIV utilizam carboidratos como agentes estabilizadores, em proporções que variam de 5 a 10% de maltose, sacarose, glicose, manitol ou sorbitol³⁹. A maior parte (90%) dos casos de disfunção renal foi associada a preparados com sacarose, e muitos foram submetidos a altas doses de IgIV^{37,40}.

O risco de nefrototoxicidade pode ser reduzido, evitando-se o uso de produtos contendo elevadas concentrações de sacarose, especialmente em pacientes com doença renal prévia. Preparados de IgIV com sacarose devem ser evitados, portanto, em situações de risco para a insuficiência renal. Em pacientes com função normal, recomenda-se hidratação adequada antes do início da infusão de IgIV contendo sacarose. A velocidade da infusão, nesses casos, não deve ultrapassar, em indivíduos normais, 3mg de sacarose por kg de peso, por minuto (Berger M, www.uptodate).

Além da doença renal prévia, outras condições que constituem fatores de risco para a nefrototoxicidade incluem: *diabetes mellitus*, desidratação, idade superior a 65 anos, sepse, presença de paraproteinemia e uso concomitante de agentes potencialmente nefrotóxicos, tais como antiinflamatórios, ciclosporina, contrastes iodados. A administração prévia de solução salina, em pacientes de alto risco, pode ser bastante útil na prevenção das complicações renais. Se ocorrer piora da função, os produtos de IgIV com sacarose devem ser suspensos. Como já foi referido, se ocorrer disfunção renal, sua resolução habitualmente demora de quatro a oito dias após a suspensão da IgIV, sendo, portanto, transitória. Em poucos relatos, foram descritos casos que evoluíram para insuficiência renal crônica avançada e necessidade de terapêutica dialítica (Berger M, www.uptodate)⁴³.

Shiavotto et al⁴⁶ revisaram uma casuística de 83 pacientes com trombocitopenia auto-imune submetidos à terapia com IgIV e documentaram 12 casos de disfunção renal transitória e apenas um caso de insuficiência renal aguda.

Em 1999, foi publicada uma casuística de 88 pacientes que apresentaram nefrototoxicidade relacionada à IgIV³⁷. Insuficiência renal aguda foi observada em 61% desses pacientes, sendo que 56% deles apresentavam

diabetes e 26% disfunção renal preexistente. Adicionalmente, 40% desses pacientes necessitaram de diálise e 15% evoluíram para óbito (todos com doença de base grave). Os estabilizantes presentes nos preparados eram a sacarose (em 79 pacientes), a glicose ou a maltose (sete pacientes), sendo desconhecidos em dois casos. A disfunção renal geralmente foi observada até sete dias após a infusão de IgIV, com pico no quinto dia e média de tempo de recuperação de 10 dias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERKMAN SA, MARTIN LL, GALE RP: Clinical use of intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med* 112:278-292, 1990.
2. ORANGE JS, HOSNNY EM, WEILER MD, et al: Use of intravenous immunoglobulin human disease: a review of evidence by members of the primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 117:S525-S553, 2006.
3. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO Meeting. *Bull World Health Organ* 60:43-47, 1982.
4. RÜTTER GH: Requirements for safety and quality of intravenous immunoglobulin G preparations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(Suppl):2-5, 1994.
5. BIESERT L: Virus validation studies of immunoglobulin preparations. *Clin Exp Rheumatol* 14(Suppl 15):S47-S52, 1996.
6. LEE DC, STENLAND CJ, HARTWELL RC, et al: Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. *J Virol Methods* 84:77-89, 2000.
7. TABORE E: The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 39:1160-1168, 1999.
8. Requirements for the collection, processing, and quality control of blood, blood components, and plasma derivatives. *WHO Technical Report Series* No. 786, Annex 4, 1989.
9. GOODMAN C, CHAN S, COLLINS P, et al: Ensuring blood safety and availability in the US: technological advances, costs, and challenges to payment-final report. *Transfusion* 43:3S-46S, 2003.
10. WALDMANN TA, STROBER W: Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 13:1-110, 1969.
11. PIERCE LR, JAIN N: Risks associated with use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 17:241-251, 2003.
12. BERGER M: Goals of therapy in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 104:911-913, 1999.
13. BONILLA F, GEHA RS: Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 117:S435-S441, 2006.
14. BURKS AW, SAMPSON HA, BUCKLEY RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 314:560-564, 1986.
15. BJORKANDER J, HAMMARSTROM L, SMITH CI, et al: Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 7:8-15, 1987.
16. LASSITER HA, BIBB KW, BERTOLONE SJ, et al: Neonatal immune neutropenia following the administration of intravenous immune globulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15:120-123, 1993.
17. BEN-CHETRIT E, PUTTERMAN C: Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 326:270-271, 1992.
18. BROX AG, COURNOYER D, STERNBOCH M, SPURIL G: Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration. *Am J Med* 82:633-635, 1987.
19. COMENZO RL, MALCHOWSKI ME, MEISSNER HC, et al: Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 120:926-928, 1992.
20. MATHY I, GILLE M, VAN RAEMDONCK F, et al: Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy:

- an illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. *Acta Neurol Belg* 98:347-351, 1998.
21. SCRIBNER CL, KAPIT RM, PHILLIPS ET, et al: Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 121:305-306, 1994.
 22. SEKUL EA, CUPLER EJ, DALAKAS MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 121:259-262, 1994.
 23. FINKEL AG, HOWARD JR JE, MANN JD: Successful treatment of headache related to intravenous immunoglobulin with antimigraine medications. *Headache* 38:317-321, 1998.
 24. PALEVSKY PM, RENDULIC D, DIVEN WF: Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 118:52-58, 1993.
 25. LAWN N, WIJDICKS EF, BURRITT MF: Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med* 339:632, 1998.
 26. DALAKAS MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 44:223-226, 1994.
 27. GO RS, CALL TG: Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 75:83-85, 2000.
 28. REINHART WH, BERCHTOLD PE: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 339:662-664, 1992.
 29. KATZ KA, HIVNOR CM, GEIST DE, et al: Stroke and deep venous thrombosis complicating intravenous immunoglobulin infusions. *Arch Dermatol* 139:991-993, 2003.
 30. CARESS JB, CARTWRIGHT MS, DONOFRIO PD, PEACOCK Jr JE: The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 60:1822-1824, 2003.
 31. ZAIDAN R, AL MOALLEM M, WANI BA, et al: Thrombosis complicating high dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 10:367-372, 2003.
 32. ELKAYAM O, PARAN D, MILO R, et al: Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 59:77-80, 2000.
 33. DALAKAS MC, CLARK WM: Strokes: thromboembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. *Neurology* 60:1736-1737, 2003.
 34. EIBL MM: Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues. *Neurol Sci* 24(Suppl 4):S222-S226, 2003.
 35. BERKMAN SA, LEE ML, GALE RP: Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 112:278-292, 1990.
 36. AHSAN N: Intravenous immunoglobulin induced - nephropathy: a complication of IVIg therapy. *J Nephrol* 11:157-161, 1998.
 37. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy - United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48:518-521, 1999.
 38. SCHWARTZ SL, JOHNSON CB: Pinocytosis as cause of sucrose nephrosis. *Nephron* 8:246-254, 1971.
 39. WINWARD DB, BROPHY MT: Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin. *Pharmacotherapy* 15:765-772, 1995.
 40. LEVY JB, PUSEY CD: Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 93:751-755, 2000.
 41. ORBACH H, TISHLER M, SHOENFELD Y: Intravenous immunoglobulin and the kidney - a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 34:593-601, 2004.
 42. CANTU TG, HOEHN-SARIC EW, BURGESS KM, et al: Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 25:228-234, 1995.
 43. CAYCO AV, PERAZELLA MA, HAYSLETT JP: Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 8:1788-1794, 1997.
 44. SHIAVOTTO C, RUGGERI M, RODEGHIERO F: Adverse reactions after high dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenia (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 78(Suppl 2):35-40, 1993.

PAPEL DAS AQUAPORINAS NO CONTROLE DO pH INTRACELULAR

Carlos Eduardo Pompilio



pHi INTRACELULAR (pHi)

A concentração hidrogeniônica intracelular ($[H^+]_i$) pode ser representada pela fórmula:

$$[H^+]_i = \{[H^+]_{in} + [H^+]_{prod}\} - \{[H^+]_{ex} + [H^+]_{tamp}\}$$

onde: $[H^+]_{in}$ é a quantidade de prótons que invade o meio intracelular através da membrana plasmática; $[H^+]_{prod}$ os prótons oriundos do metabolismo celular; $[H^+]_{ex}$ é a quantidade de prótons extruídos da célula; e $[H^+]_{tamp}$ corresponde aos prótons neutralizados pelos tampões intracelulares. Decorre que o antilogaritmo decimal de $[H^+]_i$ é o pHi.

A estabilidade do pHi é de fundamental importância para o funcionamento da célula. Normalmente, o pHi acompanha o metabolismo celular. Células quiescentes tendem a ter um pHi mais baixo. Em mamíferos hibernantes, quando o metabolismo celular cai a níveis muito baixos, o pHi torna-se ácido. Antes de uma ativação celular (por exemplo, divisão), o pHi aumenta¹. O pHi tem importante função na liberação do cálcio das células musculares e há uma hipótese de que sua variação possa ser importante na sinalização intracelular de mensagens hormonais². Funções primordiais dependem do balanço de prótons. Leucócitos, por exemplo, eliminam bactérias produzindo radicais de O_2 . Para isso, usam um complexo enzimático multicomponente, o fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidase. Os elétrons produzidos no complexo saem do meio intracelular para reduzir o O_2 a O_2^- no extracelular. O fluxo de elétrons, entretanto, se não for neutralizado, despolariza o potencial de membrana, o que poderia interromper o processo. Isso não ocorre pelo fluxo compensatório de prótons através de canais voltagem-dependentes³.

Os mecanismos de controle do pHi são, portanto, parte importante do metabolismo celular, perdendo apenas para o controle osmótico (Fig. 16.1). Se consi-

dermos constante a produção de ácido ($[H^+]_{prod}$), a célula pode controlar o pHi, impedindo a entrada de novas espécies ($[H^+]_{in}$), extruindo as que já estão no citoplasma ($[H^+]_{ex}$) ou neutralizando-as internamente ($[H^+]_{tamp}$). Os sistemas de tamponamento e extrusão de ácido do meio intracelular não serão objeto deste artigo. Focaremos nossa atenção para os sistemas que controlam o acesso de H^+ ao citoplasma ($[H^+]_{in}$).

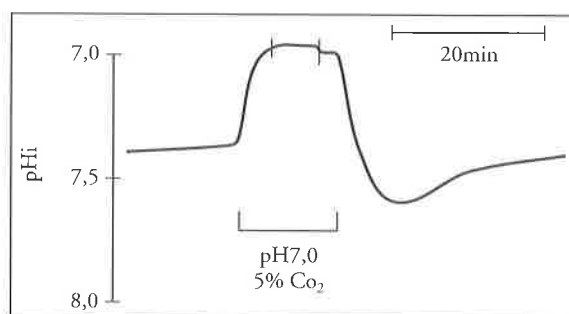


Figura 16.1 – Gráfico mostrando a recuperação do pHi de neurônios de lesmas rapidamente expostos a uma solução de Ringer rica em CO_2 . A remoção do estímulo leva a um *overshoot* do pHi (modificado de Thomas RC⁴).

PODER DOS PRÓTONS

Apesar de ter uma concentração 3,5 milhões de vezes menor que a do sódio nos fluidos orgânicos, pode-se dizer que o íon hidrogênio seria um elemento-traço. Sua concentração no soro é da mesma ordem de grandeza do molibdênio (20nM/L) e menor que as concentrações de elementos como zinco (15 μ M/L), cobre (20 μ M/L) e selênio (1 μ M/L)⁵. Como pode um elemento que tem a concentração de 0,000.000.040M/L ou 40nM/L ter uma influência tão drástica nos processos biológicos? Quais as razões que levam o íon hidrogênio a desempenhar um papel tão importante?

Tabela 16.1 – A água tem um ponto de ebulição anormalmente elevado quando comparado por extrapolação em relação aos hidretos do grupo 6A (oxigênio, enxofre, selênio e telúrio). Os hidretos dos outros grupos são mostrados para comparação (3A boro, 4A carbono, 5A nitrogênio e 7A flúor) (modificado de <http://www.lsbu.ac.uk/water/contr2.html>).

Grupo	3A	4A	5A	6A	7A
	B ₂ H ₆ : -92,5	CH ₄ : -164	NH ₃ : -33,4	H ₂ O: +100	HF: -87,7
				H ₂ S: -60,7	
				H ₂ Se: -41,5	
				H ₂ Te: -2	

A primeira delas é sem dúvida a água. Todos os fenômenos biológicos ocorreram e ocorrerão sempre em soluções aquosas desde que a estrutura celular que caracteriza os seres vivos na Terra seja mantida. A água tem, como se sabe, estranhas propriedades quando comparada a outros hidretos da família do oxigênio (a família 6A na tabela periódica – enxofre, selênio, telúrio e polônio): altos pontos de fusão e ebulição, alta constante dielétrica, alta tensão superficial, entre outras (Tabela 16.1).

A grande maioria das estranhas propriedades da água provém da habilidade que ela tem de formar as pontes de hidrogênio. Como se sabe, a ligação co-valente do O aos dois átomos de H dá à molécula de água o formato de um “V” com um ângulo de 104,5°. Esse fato aliado à grande eletronegatividade do O fazem da molécula de água um dipolo, o positivo (Hs) e o negativo (O). Quando um átomo de H fica preso entre dois átomos de O, ele passa a funcionar como uma ponte entre os dois. Essa atração é 90% eletrostática e 10% co-valente (há evidências de que eles podem realmente dividir orbitais). Cada molécula de água tem o potencial de fazer quatro pontes. Além disso, a ponte de hidrogênio é *cooperativa*, isto é, uma vez formada a primeira ponte, a molécula torna-se mais apta a formar outras pontes e o fenômeno se dissemina. O contrário também é verdadeiro, ou seja, é mais difícil romper a primeira ponte, sendo que a energia necessária para romper as subsequentes vai, progressivamente, ficando menor. Isso transforma a água em um “sincício”, dá a poderosa força de atração intermolecular que dota a água de seus elevados pontos de ebulição, fusão e tensão superficial. A formação das pontes de hidrogênio faz com que a entalpia do sistema fique mais negativa e a entropia menos positiva ou, conseqüentemente, a água organiza-se. Organiza-se com baixo custo, o que significa que é difícil tirá-la do estado de organização no qual se encontra e, na dependência da temperatura e pressão, explica muitas de suas “estranhas” propriedades. Ou seja, se a água fosse apenas H₂O seria um gás na faixa de temperatura que permite que seres vivos sobrevivam. No estado líquido, ela está na forma de (H₂O)_n, onde n → ∞ funciona como sincício, pois contém mais pontes de H que qualquer outro solvente. Tem quase tantas pontes quanto liga-

ções co-valentes. Trata-se, portanto, de um sistema que pode rearranjar-se rapidamente diante dos estímulos como solutos ou alterações de temperatura, como se fosse uma rede tridimensional capaz de mudar o tamanho de seus buracos de acordo com os estímulos que recebe.

Além disso, a água demonstra uma extremamente baixa mas mensurável capacidade de formar íons. Ioniza-se devido a flutuações do campo magnético de seu dipolo causadas por vibrações complexas de sua estrutura molecular e também por posicionamentos espaciais favoráveis de suas pontes de H. Após a ionização, o H⁺ não permanece livre muito tempo (menos que 1% do tempo total) e é hidratado para formar o hidroxônio, oxônio ou hidrônio H₃O⁺. Os três átomos de H da molécula são equivalentes na ligação com o O e organizam as pontes com as moléculas de água adjacentes. O H₃O⁺ exibe uma mobilidade diante dos campos elétricos de testes, que é muitíssimo maior que a prevista para um cátion monovalente (como o lítio, por exemplo, que apresenta inclusive uma forma de hidratação semelhante). Qual seria a explicação para esse fenômeno?

Um próton pode viajar em uma solução aquosa de duas maneiras: uma, chamada *hidrodinâmica*, em que o H₃O⁺ se difunde como uma molécula comum pelo meio aquoso; outra, chamada *prototrópica*. Em 1905, Danneel¹⁹⁰⁵ sugeriu a transferência do próton por uma “rede” de pontes de hidrogênio, um processo que envolveria uma série periódica de polimerizações da água entre H₃O₄⁺ (cátion de Eigen) e o H₅O₂⁺ (cátion de Zundel), conhecido como efeito Grotthuss⁷, *proton-wire* ou *proton-jumping*, ou ainda *water-wire*. Isso só é possível, devido à efêmera duração da ponte (cada ponte tem uma duração média de 10ps, sendo que 1ps = 10⁻¹²s) e à facilidade com que a água forma as pontes de hidrogênio, como vimos. Pode-se, com isso, explicar parcialmente a condutividade elétrica do gelo e uma série de processos biológicos de transferência rápida de prótons de extrema significância. Dizemos então que a alta condutividade do próton em meio aquoso ocorre devido à “mudança de identidade das moléculas de água que participam das pontes”, pois os núcleos de H vão passando de uma para outra (Fig. 16.2), sendo que o que entra, muitas vezes, é diferente daquele que sai.

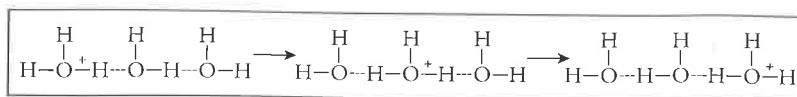


Figura 16.2 – Esquema simplificado do efeito Grotthuss.

O íon hidrogênio tem uma densidade de carga altíssima. Isso ocorre porque ele é o único cátion monovalente no qual não existem elétrons circulantes, o que faz seu raio ser 10^5 vezes menor que qualquer outro⁶. Isso faz com que gere um grande campo magnético ao seu redor. Por isso, mesmo estando presente em concentrações baixíssimas nas soluções e, devido sua alta mobilidade, o H_3O^+ pode afetar a conformação de proteínas, ácidos nucleicos e membranas biológicas, bastando para isso, que haja uma “brecha” eletrostática (cargas) na solução. Este é o “poder dos prótons”, capazes de alterar todos os processos biológicos. Fenômenos semelhantes ocorrem com a hidroxila OH^- , entretanto, sua mobilidade em soluções tem sido bem menos estudada. Pesquisas recentes⁸ demonstram que sua mobilidade também é anormalmente alta para um ânion tão importante e, portanto, mecanismos semelhantes ao do H_3O^+ podem também ocorrer. Tanto o H^+ como o OH^- são gerados pela destruição e destruídos pela formação de uma molécula de água. Se considerarmos que a água é, em ordem de grandeza, a mais concentrada substância dos sistemas vivos ($55,3M$ – o que é 400 vezes mais concentrado que o sódio) e que provê uma fonte simplesmente inesgotável para esses íons, entenderemos porque eles se comportam de maneira tão diferente de outros íons de carga e massa semelhantes.

Com toda essa mobilidade e ubiquidade, é natural esperar que prótons penetrem a célula com facilidade, podendo fazê-lo através da membrana ou por meio de canais, específicos ou não, para seu transporte. Normalmente, isso ocorre pelo mecanismo descrito como efeito Grotthuss. Tal fluxo ($[H^+]_{in}$), como vimos, é tão fundamental quanto o de água, pois está ligado à produção da energia que sustenta o metabolismo. Mas como evitar então que o transporte de água em abundância através da membrana não cause uma catástrofe iônica na célula?

AQUAPORINAS

Na fisiologia clássica, por volta da década de 1920, quando se descobriu que as membranas plasmáticas eram duplas camadas lipídicas, formulou-se a hipótese de que a água pudesse penetrar na célula através da membrana, seguindo as forças osmóticas. Entretanto, uma série de pesquisadores, por meio de medidas biofísicas, notaram que a permeabilidade de algumas membranas era 10 a 20 vezes maior que a esperada caso a passagem ocorresse apenas através da membrana⁹. Previam, assim, a existência de um canal para a passagem da água.

Peter Agre, por sua vez, era um hematologista envolvido no estudo do fator Rh. Estava interessado em induzir a formação de anticorpos em coelhos sensibilizando-os com um peptídeo parcialmente purificado do fator Rh. Os coelhos reagiam fortemente produzindo anticorpos que, no entanto, não reagiam com o cerne da molécula de Rh, mas sim com uma outra proteína que se acreditava ser um fragmento do grande polipeptídeo. Interpretou-se assim, como sendo uma contaminação do experimento. Mas essa proteína de 28kDa ti-

nha algumas propriedades estranhas. Não se corava com os procedimentos habituais e, quando tentou-se isolá-la a partir da membrana de hemácias, verificou-se que era extremamente abundante. Com aproximadamente 200.000 cópias por hemácia, era uma das proteínas mais frequentes na célula. Nas palavras de Agre “era como se alguém, andando pelo norte deserto da Suécia, de repente encontrasse uma cidade de 200.000 habitantes que não constasse em nenhum mapa”. Estudos subsequentes revelaram que a proteína tinha características de um canal pois permeava a membrana. Uma série de elegantes experimentos revelou tratar-se de um canal de água que foi denominado aquaporina 1 (AQP1), culminando com o prêmio Nobel de Química para Agre em 2003 (Fig. 16.3)¹⁰.



Figura 16.3 – Peter Agre. Prêmio Nobel de Química de 2003 (copyright 2003 Nobel foundation).

As aquaporinas constituem uma família de, até o momento, algumas centenas de proteínas de membrana. Nos mamíferos, foram identificadas doze, sete das quais estão presentes no rim. Nos últimos seis anos, pesquisas têm explorado a seletividade e as funções multitransportadoras das aquaporinas. Isso levou a uma divisão do grupo em aquaporinas clássicas e aquagliceroporinas. Estas últimas também transportam passivamente glicerol e outros polióis, bem como alguns solutos e, ao que parece, são filogeneticamente mais antigas que as aquaporinas clássicas¹¹. A mais estudada é a aquagliceroporina da *E. coli*, denominada GlpF.

A AQP1 é uma proteína de membrana altamente permeável à água. Sua condutância é de aproximadamente 3×10^9 molécula/subunidade/segundo, permitindo que uma molécula de água trafegue a $\sim 0,02cm/s$ ¹². A AQP1 forma homotetrâmeros na membrana celular (subunidades), cada um formando um canal de água independente (Fig. 16.4). Um quinto poro é formado no centro do tetrâmero e há indícios de que possa conduzir íons, mas o transporte passivo de água através da membrana celular é a maior função fisiológica da AQP1¹³.

Por tudo que foi comentado, é surpreendente o fato de que as aquaporinas, eficientes carreadoras de água, sejam impermeáveis aos prótons.

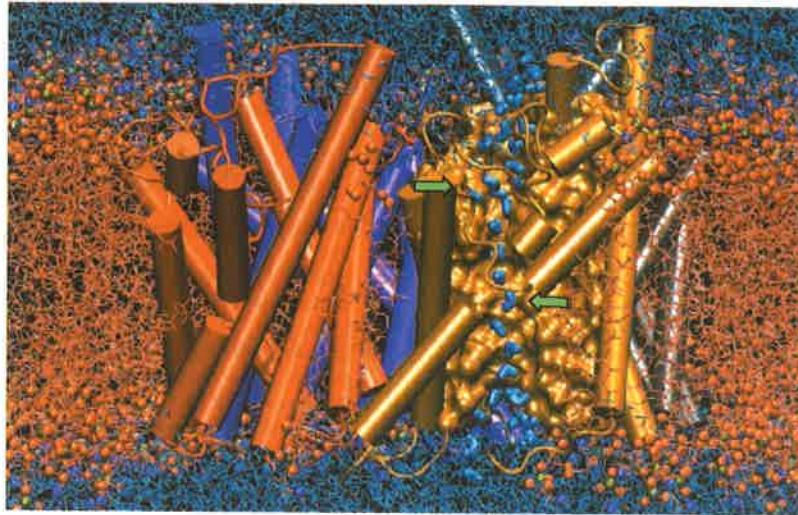


Figura 16.4 – Simulação do transporte de água por uma molécula de aquaporina. As subunidades são constituídas de túbulos que estão em cores diferentes. As moléculas de água permeiam a subunidade à direita (setas). Esta imagem ganhou o prêmio de melhor foto científica da revista *Science* em 2004 e pode ser encontrada no site www.sciencemag.org na edição de 24 de setembro de 2004 (copyright *Science*, 2004).

BLOQUEIO DOS PRÓTONS

Do ponto de vista biológico, portanto, faz sentido as aquaporinas não permitirem a entrada de espécies carregadas de prótons. Mas, do ponto de vista bioquímico, isto não é tão simples. Apenas recentemente, estudos com simulações elucidaram os mecanismos de bloqueio dos prótons.

São três os dispositivos capazes de efetuar o bloqueio dos prótons pelas aquaporinas^{14,15}. A pergunta sobre qual seria o mais importante ainda se constitui em objeto de discussão acadêmica^{14,16-20}. A figura 16.5 mostra o canal de uma subunidade da AQP1 no qual quatro moléculas de água (de cor mais forte, no centro) demonstram as interações com os resíduos aminoácidos da estrutura do canal. Os mecanismos são:

Estreitamento – por restrição de tamanho, pouco acima do ponto médio do canal, o poro se estreita de 8Å para 2,8Å (aproximadamente o diâmetro de uma molécula de água). Isso provoca a desidratação do H_3O^+ , o que obrigaria a molécula a desfazer-se de sua carga.

Repulsão eletrostática – um resíduo de arginina (R-195) na região de maior estreitamento do poro impõe uma barreira aos cátions, incluindo H_3O^+ . No foco da controvérsia, alguns estudos mostram que talvez esse mecanismo seja o mais importante no bloqueio dos prótons, pois tal resíduo está presente virtualmente em toda família das AQP. A retirada desse resíduo reduz drasticamente a especificidade aos prótons. Para mais detalhes ver referências^{15,16,18}.

Reorientação do dipolo – duas hélices parciais formadas por resíduos Asn-Pro-Ala (chamados *NPA motifs*) encontram-se no meio do canal, formando um campo

magnético bipolar que alinha a molécula de água pela formação de duas pontes de hidrogênio. Isso orienta perpendicularmente a água, fazendo com que as pontes O-H apontem para fora do canal, impedindo a condução dos prótons pelo efeito Grotthuss. Mais elegante, esse mecanismo foi o proposto inicialmente com mais detalhes^{17,20}. A figura 16.6 mostra como o campo magnético bipolar exige que a molécula de água tenha uma orientação específica para entrar no canal com pouco gasto de energia.

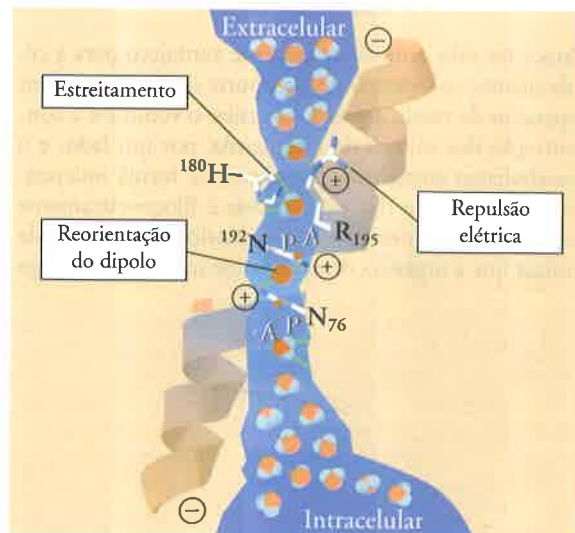


Figura 16.5 – Mecanismos de bloqueio de prótons pelas aquaporinas (modificado de Kosono D et al¹⁴).

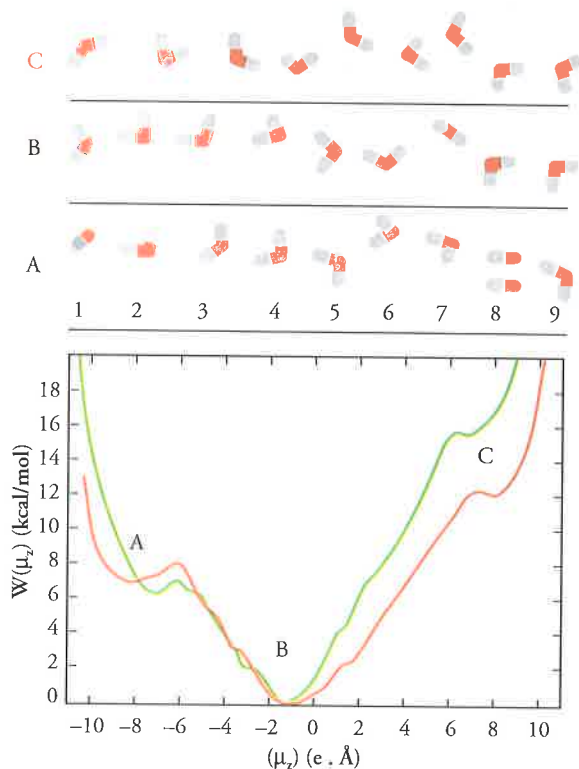


Figura 16.6 – Modelagem da organização preferencial da cadeia de moléculas de água em uma GlpF da *E. coli*. (Acima) Três conformações representativas da cadeia de água. A) Com as pontes de H orientadas para o extracelular. B) Conformação preferível. Note que, entre a molécula 6 e 7, o alinhamento entre H e O (branco e vermelho, respectivamente) é quebrado. C) Com as pontes de H orientadas para o intracelular. (Abaixo) Gráfico ilustrando a energia necessária para a reorientação das moléculas de água (nas abscissas) e a orientação das pontes de H (ordenadas) por duas metodologias diferentes (linhas vermelha e verde). As letras A, B e C correspondem às conformações acima, sendo a B a de menor trabalho termodinâmico¹⁷.

CONCLUSÃO

Parece ter sido evolucionariamente vantajoso para a célula manter os sistemas de transporte de água e prótons separados de modo a poder controlar o volume e a concentração dos solutos do citoplasma, por um lado, e o metabolismo energético, por outro, de forma independente¹⁸. A família das aquaporinas é filogeneticamente antiga, estando presente em procariotas, o que pode indicar que a urgência desse controle tenha surgido logo

nos primórdios da vida na Terra. É como se, para os seres vivos, a necessidade em se domar precocemente as propriedades da água fosse imprescindível para prosseguir dependendo dela.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROOSA, BORON WF: Intracellular pH. *Physiol Rev* 61:296-434, 1981.
2. FRELIN C, VIGNE P, LADOUX A, et al: The regulation of the intracellular pH in cells from vertebrates. *Eur J Biochem* 174:3-14, 1988.
3. DECOURSEY TE: Interactions between NADPH oxidase and voltage-gated proton channels: why electron transport depends on proton transport. *FEBS Lett* 555:57-61, 2003.
4. THOMAS RC: Proceedings: the effect of bicarbonate on the intracellular buffering power of snail neurones. *J Physiol* 241:103P-104P, 1974.
5. TIETZ N: *Clinical Guide to Laboratory Tests*, (3rd ed), Philadelphia, WB Saunders, 1995.
6. DECOURSEY TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 83:475-579, 2003.
7. AGMON N: The Grothuss mechanism. *Chem Physiol Lett* 244:456-462, 1995.
8. TUCKERMAN ME, MARX D, PARRINELLO M: The nature and transport mechanism of hydrated hydroxide ions in aqueous solution. *Nature* 417:925-929, 2002.
9. FINKELSTEIN A (ed): *Water Movement Through Lipid Bilayers, Pores, and Plasma Membranes: Theory and Reality (Distinguished Lecture Series of the Society of General Physiologists)*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1987.
10. AGRE P (ed): *The Nobel Prizes Lectures 2003*. Stockholm, Nobel Foundation, 2004.
11. NIELSEN S, FROKIAER J, MARPLES D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205-244, 2002.
12. PRESTON GM, CARROLL TP, GUGGINO WB, et al: Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 256:385-387, 1992.
13. ZHU F, TAJKHORSHID E, SCHULTEN K: Theory and simulation of water permeation in aquaporin-1. *Biophys J* 86:50-57, 2004.
14. KOZONO D, YASUI M, KING LS, et al: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 109:1395-1399, 2002.
15. CHEN H, WU Y, VOTH GA: Origins of proton transport behavior from selectivity domain mutations of the aquaporin-1 channel. *Biophys J* 90:L73-75, 2006.
16. BURYKIN A, WARSHEL A: What really prevents proton transport through aquaporin? Charge self-energy versus proton wire proposals. *Biophys J* 85:3696-3706, 2003.
17. CHAKRABARTI N, TAJKHORSHID E, ROUX B, et al: Molecular basis of proton blockage in aquaporins. *Structure* 12:65-74, 2004.
18. EISENBERG B: Why can't protons move through water channels? *Biophys J* 85:3427-3428, 2003.
19. JENSEN MO, ROTHLSBERGER U, ROVIRA C: Hydroxide and proton migration in aquaporins. *Biophys J* 89:1744-1759, 2005.
20. TAJKHORSHID E, NOLLERT P, JENSEN MO, et al: Control of the selectivity of the aquaporin water channel family by global orientational tuning. *Science* 296:525-530, 2002.

B) Aspectos Terapêuticos



DOSE IDEAL DE ASPIRINA® NA PROFLAXIA DE DOENÇAS TROMBÓTICAS

Jenner Cruz
Silvana Kesrouani
Rui Alberto Gomes



INTRODUÇÃO

Na década de 1960, o *Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion* demonstrou claramente que mais de dois terços dos pacientes com sintomas transitórios ou permanentes de síndrome de má circulação cerebral tinham lesão aterosclerótica ou ateroembólica acessível cirurgicamente¹.

Logo foi evidenciado o papel das plaquetas na formação e no crescimento de trombos arteriais e o reconhecimento de que fenômenos trombóticos são a principal causa de complicações clínicas da aterosclerose, o que levou ao estudo de drogas capazes de inibir a função plaquetária². Em 1967, Weiss e Aledort³ descobriram que a Aspirina® seria uma delas.

Atualmente sabemos que várias drogas são capazes de inibir a agregação plaquetária em diferentes níveis, por interferirem ou na ativação de plaquetas (Aspirina®, dipiridamol, ticlopidina e clopidogrel) ou no recrutamento de plaquetas (antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: abciximab, tirofiban e eptifibatida)⁴.

Apesar de existirem outras drogas novas antiplaquetárias, a Aspirina® continua sendo o analgésico-antipirético e antiinflamatório mais utilizado no mundo, capaz de proteger do risco de acidentes vasculares oclusivos na grande maioria dos pacientes⁵.

HISTÓRICO

ASPIRINA

A atividade terapêutica do salgueiro, *Salix Alba vulgaris*, é conhecida há séculos por diferentes culturas, tendo sido utilizada inclusive por Hipócrates. Seu efeito antipirético é conhecido desde o século XVII⁶ e seu ingrediente ativo é um glicosídeo amargo denominado

salicina, descoberto por Leroux em 1827. Piria, em 1838, obteve ácido salicílico a partir da hidrólise da salicina. Seis anos após, Cahours conseguiu obter ácido salicílico a partir do óleo de gaultéria. Em 1860, Kolbe e Lautemann obtiveram ácido salicílico sintético a partir de fenol. Buss, em 1875, usou pela primeira vez o salicilato de sódio como antitérmico e para o tratamento da febre reumática. Séé descobriu a capacidade dos salicilatos de aumentarem a excreção urinária de ácido úrico em 1879. Essa ação uricosúrica foi aproveitada por Campbell, no mesmo ano, para o tratamento da gota. Nencki obteve o fenilsalicilato em 1886⁷. Finalmente, o ácido acetilsalicílico (AAS) ou Aspirina® foi introduzido como medicamento, em 1899, por Dreser⁸.

Os salicilatos sintéticos logo passaram a ocupar o lugar de compostos mais caros de origem natural, principalmente como analgésicos e antitérmicos.

PROSTAGLANDINAS

Os ginecologistas Kurzrok e Lieb observaram, em 1930, que tiras de útero humano relaxavam ou contraíam quando colocados em contato com sêmen humano⁹. Poucos anos após, Goldblatt¹⁰, na Inglaterra, e von Euler¹¹, na Suécia, relataram, independentemente, a existência no líquido seminal e na próstata de atividades vasodepressora e constritora de músculo liso. Von Euler identificou essa substância como um material lipídico, solúvel em ácido, à qual ele denominou prostaglandina¹¹.

Prostaglandinas e cicloxigenases

O ácido araquidônico é um ácido gorduroso insaturado que contém 20 átomos de carbono e quatro ligações

duplas. Circula no plasma quer em forma livre, quer esterificada, e é um dos constituintes normais da membrana celular. Várias fosfolipases A₂, especialmente a citosólica tipo IV, são capazes de mobilizá-lo a partir da membrana celular¹².

O ácido araquidônico pode ser metabolizado por três grandes grupos de enzimas:

1. prostaglandina G/H sintase, responsável pela formação de prostaglandinas;
2. lipoxigenases, responsável pela formação dos leucotrienos; e
3. isozimas citocromo P-450, responsável pela formação dos ácidos epoxieicosatrienóicos¹².

A enzima prostaglandina G/H sintase contém atividades de cicloxigenase e de hidroxidase, capazes de transformar o ácido araquidônico em prostaglandinas G₂ e H₂. Essa enzima é chamada habitualmente de COX. Dois genes COX foram identificados: COX-1, expresso na maioria das células, e COX-2, expresso por citocinas e inibidores de tumores. Portanto, a COX-1 formaria as prostaglandinas encarregadas de certas funções gerais como proteção do epitélio gástrico e hemostasia, e a COX-2, as prostaglandinas subordinadas à inflamação e ao câncer. Todas essas substâncias, por possuírem 20 carbonos, são denominadas eicosanóides¹².

As prostaglandinas G₂ e H₂, por meio de isomerasas teciduais, seriam capazes de formar cinco prostaglandinas: PGI₂ (prostaciclina), TxA₂ (tromboxano), PGD₂, PGE₂ e PGF₂α. A PGD₂ não é encontrada nos rins e sim no cérebro¹².

A prostaciclina é o principal produto da COX-2 em indivíduos saudáveis, uma prostaglandina lábil, potente inibidora da agregação de plaquetas e da liberação de serotonina, vasodilatadora e protetora do endotélio vascular¹².

O tromboxano é o principal produto da COX-1, um vasoconstritor potente, ativador e agregador de plaquetas¹².

FARMACOCINÉTICA

A Aspirina[®] é absorvida rapidamente no estômago e no intestino delgado superior através das membranas gastrintestinais. O pico plasmático é atingido em 30 a 40 minutos após sua ingestão, mas, nas formulações tamponadas entericamente, o pico só é atingido em 3 a 4 horas.

A Aspirina[®] é hidrolisada por enterases nas mucosas gastrintestinais e no fígado, transformando-se no ácido salicílico. O primeiro contato com as plaquetas se faz na circulação porta, que recebe níveis substancialmente maiores dessa droga¹³. Sua meia-vida plasmática é de apenas 15 a 20 minutos. Apesar dessa meia-vida tão curta, o efeito antoplaquetário persiste por toda vida e seu efeito só pode ser revertido por meio da geração de novas plaquetas¹⁴.

ATIVIDADE PROTETORA DA ASPIRINA[®]

A Aspirina[®] é capaz de acetilar irreversivelmente a serina, interferindo na ação da COX-1 plaquetária com duas principais implicações clínicas:

1. As doses de Aspirina[®], capazes de bloquear incompletamente a capacidade da COX-1 plaquetária de gerar tromboxano A₂, têm um efeito cumulativo, de modo a produzir uma inibição máxima após doses diárias repetidas¹². Dessa forma, doses tão pequenas quanto 30mg por dia, durante 8 a 12 dias, são suficientes para inibir a formação de tromboxano via COX-1¹⁵. Doses de 75 a 80mg por dia levam três a quatro dias para atingirem seu efeito máximo. Doses de 160mg ou mais podem conseguir inibição completa com uma única dose¹².
2. Quando o tromboxano está inibido completamente, há necessidade de haver geração de novas plaquetas para superarem os efeitos da Aspirina[®]. A função das plaquetas começa a se recuperar quatro a cinco dias após a interrupção do tratamento, mas leva até 12 a 14 dias para atingir o máximo. Esse conhecimento torna correto o uso de Aspirina[®] em dias alternados para a proteção cardiovascular¹². Na presença de Aspirina[®], a COX-1 é completamente inativada, enquanto a COX-2 converte o ácido araquidônico não para PGH₂, mas para o ácido 15-R-hidroxiciclopentatrienóico (15-R-HETE)¹⁶. Os dados experimentais sugerem que os efeitos potencialmente pró-trombóticos de inibição da prostaciclina não são clinicamente relevantes e que os efeitos antitrombóticos da inibição do tromboxano predominam¹⁷, pois as células endoteliais vasculares têm a capacidade de regenerar a COX rapidamente, enquanto o mesmo não se dá com a inibição da atividade das plaquetas¹⁹. Conclui-se que doses baixas de Aspirina[®], principalmente quando não administradas diariamente, são capazes de manter a produção de tromboxano sempre inibida, o mesmo não ocorrendo com a geração de prostaciclina^{18,19}.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS DA ASPIRINA[®]

A Aspirina[®] prolonga o tempo de sangramento de indivíduos normais e esse efeito persiste durante quatro a sete dias¹¹. Por esse motivo ela é contra-indicada em portadores de hepatopatias graves, hipoprotrombinêmicos, deficientes em vitamina K e hemofílicos e deve ser suspensa no mínimo uma semana antes de qualquer cirurgia²⁰. A Aspirina[®] aumenta a ação de outros anticoagulantes, podendo desencadear hemorragias gástricas intensas e graves^{20,21}. Essas são muito comuns e podem aparecer inclusive em doses baixas. Comum também é uma dor epigástrica, que se inicia durante a noite e pode tornar-se contínua, além de náuseas e vômitos, sintomas de úlcera gástrica como azia, dispepsia e hemorragia gastrointestinal²².

A administração de Aspirina® diminui significativamente a incidência de infarto do miocárdio não-fatal e de acidente vascular cerebral isquêmico, mas aumenta a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico²³.

Ela é capaz de aliviar as dores, especialmente as de baixa intensidade, como a cefaléia, a mialgia, a artralgia e outras de estruturas tegumentares mas não-viscerais, agindo através do sistema nervoso central, provavelmente no hipotálamo²⁴. Ela também é capaz de baixar temperaturas elevadas do corpo de modo rápido e efetivo²⁵.

A ingestão de Aspirina® por indivíduos normais aumenta o tempo de sangramento. Uma única dose de 325mg dobra o tempo de sangramento por quatro a sete dias¹⁵.

A Aspirina® estimula direta e indiretamente a respiração. Doses terapêuticas estimulam o consumo de oxigênio e a produção de CO₂. Doses altas têm efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central, estimulando-o, chegando a produzir convulsões, seguidas de depressão. Pode ocorrer também confusão, tontura, zumbido, surdez aos tons altos, delírio, psicose, apatia e até coma. Doses terapêuticas podem produzir alterações definitivas no equilíbrio acidobásico, provocando alcalose respiratória. Esta é rapidamente compensada pelos rins, que aumenta a excreção de bicarbonato, sódio e potássio. Em crianças e adolescentes, pode levar a diminuição acentuada do bicarbonato plasmático, queda do pH sanguíneo e acidose metabólica. Concomitantemente, essas doses produziram depressão respiratória central e acidose respiratória combinada²⁶.

Doses altas, que eram usadas em febre reumática aguda, podem aumentar o volume plasmático circulante e o débito cardíaco, diminuir o hematócrito e em virtude de miocardite desencadear insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar^{22,26}.

Doses altas podem elevar as enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina e gamaglutamiltanspeptidase), produzir hepatomegalia e infiltração gordurosa no fígado e nos rins²⁶.

A Aspirina® afeta a excreção de uratos, de acordo com a posologia: doses entre 1 e 2g por dia diminuem a excreção de uratos, e causam hiperuricemia; doses intermediárias, entre 2 e 3g por dia, não alteram a excreção de uratos e doses altas, acima de 5g por dia, são uricosúricas e abaixam o ácido úrico no plasma⁷.

Ela pode produzir hemólise discreta em portadores de deficiência da enzima glicose-6-fosfatodeidrogenase⁷.

Também foi utilizada por mais de um século no tratamento de doenças reumáticas. Além de sua ação sobre a biossíntese de prostaglandinas, ela pode ter efeito nas reações antígeno-anticorpo²².

Não há evidências de que doses terapêuticas de Aspirina® causem lesões em feto humano, porém seu uso crônico pela mãe pode reduzir o peso²⁷. Doses baixas de Aspirina®, 100mg/dia, são indicadas para a prevenção de pré-eclâmpsia apesar dos estudos a respeito serem conflitantes^{28,29}.

Em revisão de 20 anos, de 1980 a junho de 2000, Chan et al, em 2005, após reverem 962 casos de câncer

colorretal bem documentados, ocorridos em 82.911 mulheres, concluíram que o uso contínuo de Aspirina®, em doses superiores a 2 comprimidos de 325mg por semana, por mais de 10 anos, reduziu significativamente o risco desse tipo de câncer nessas pacientes³⁰.

Não se deve utilizar a Aspirina® em crianças, pois seu uso está associado a uma maior incidência da síndrome de Reye, uma anormalidade hereditária ou adquirida da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordurosos, podendo produzir um acúmulo de gordura no fígado³¹.

Finalmente, a Aspirina® em altas doses pode produzir necrose papilar renal em ratos, e possivelmente seu uso em altas doses e por longo tempo pode produzir também insuficiência renal crônica em humanos³².

INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

A dose fatal varia com tipo de salicilato. O uso de 10 a 30g de AAS já provocou morte em pacientes adultos, embora haja relato de ingestão de 130g sem desfecho fatal³³.

A intoxicação crônica conduz a uma síndrome denominada salicilismo. Ela ocorre após administração repetida de grandes doses de salicilatos e caracteriza-se por cefaléia, tontura, zumbidos, dificuldade para ouvir, redução da visão, confusão mental, cansaço, sonolência, sudorese, sede, hiperventilação, náuseas, vômitos, e algumas vezes diarreia.

A hipersensibilidade, a alergia ou a intolerância à Aspirina® são raras, mas podem desencadear reações graves e até fatais³³.

DOSE DE ASPIRINA®

As doses de Aspirina® empregadas por autores diferentes variam de 30 a 1.500mg por dia, todas capazes de reduzir significativamente a incidência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral⁵. Porém, doses entre 30 e 160mg por dia são tão efetivas quanto doses maiores^{15,34}, além de se acompanharem de menor número de efeitos colaterais, especialmente os sangramentos gastrintestinais, mas a ação de doses inferiores a 75mg por dia não é garantida⁵.

Como a prostaglandina (PGI₂) é capaz de modular *in vivo* a ação do tromboxano, especula-se se doses mais baixas de aspirina não seriam mais eficazes se a prostaciclina não fosse destruída⁵, uma vez que ela previne a aderência de plaquetas ao endotélio³⁵.

As diretrizes do *American College of Cardiology/ American Heart Association*³⁶ e da Sociedade Brasileira de Cardiologia³⁷ recomendam a dose inicial de Aspirina®, fórmula não-entérica, de 160 a 325mg/dia³⁶ ou 200mg/dia³⁷, para casos agudos de angina instável ou de infarto do miocárdio, sem supradesnivelamento do segmento ST³⁶⁻³⁸. Para haver rápida absorção da droga, desde a via sublingual, ela deve ser mastigada e não simplesmente ingerida. Após a fase aguda, a dose pode ser reduzida para 75 a 160mg/dia³⁶, podendo ser utilizada a fórmula entérica ou não-entérica³⁶. Mesmo na fase

aguda, doses tão baixas quanto 75mg/dia podem ser eficazes³⁷. Para melhor tolerabilidade gástrica, a dose diária deve ser administrada após o almoço³⁷.

Experimentalmente, uma simples dose de 100mg por dia de Aspirina[®] é suficiente para bloquear completamente a síntese de tromboxano A₂ em indivíduos normais³⁹. Como o medicamento é utilizado indefinidamente, efeitos colaterais, principalmente gastrintestinais ou hemorrágicos, podem aparecer tempos após sua utilização contínua. Cerca de 70% dos pacientes usuários de antiinflamatórios não-esteróides, incluindo a Aspirina[®], apresentam lesões gastroduodenais detectáveis endoscopicamente: úlceras, erosões e sufusões hemorrágicas óligo ou assintomáticas^{40,41}. Nesses casos, a primeira conduta é manter a dose de 100mg em dias alternados. Persistindo, deve-se pensar em outra droga antiplaquetária. A dosagem de prostaciclina e de tromboxano no cordão umbilical de gestantes que receberam 100 ou 500mg de Aspirina[®] por via oral demonstrou que os níveis dessas prostaglandinas estão reduzidos significativamente após a administração de 500mg, mas após a dose de 100mg só o tromboxano era reduzido, mantendo-se normal a prostaciclina¹⁸.

RESISTÊNCIA À ASPIRINA[®]

Alguns pacientes podem apresentar acidentes cardiovasculares, fatais ou não, e excretar metabolitos de tromboxano na urina, apesar de estarem recebendo Aspirina[®] corretamente. Esse fato é denominado resistência à Aspirina[®]. A base molecular desse fenômeno ainda não foi identificada^{42,43} e esse termo é questionado, inclusive pela existência de produção de tromboxano por vias extraplaquetárias⁴⁴.

INTERAÇÃO DE DROGAS

Quando administrada em conjunto, a Aspirina[®] diminui as concentrações plasmáticas de indometacina, naproxeno, cetoprofeno e fenoprofeno¹⁵, também o ibuprofeno e o naproxeno competem com a Aspirina[®] na inativação do COX-1, podendo prevenir a acetilação irreversível das plaquetas⁴⁴. Ela condiciona interação adversa com warfarina, sulfonilurêias e metotrexato, opõe-se à natriurese induzida pela espirolactona e bloqueia o transporte ativo da penicilina. Também atenua o efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina bloqueando a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e natriuréticas, podendo contribuir para a hipercalemia¹⁵.

UMA ASPIRINA[®] MAIS SEGURA

Foram feitas várias tentativas farmacológicas para reduzir a toxicidade gástrica da Aspirina[®]. Uma das mais utilizadas é a Aspirina[®] tamponada entérica. A experiência demonstrou que doses baixas dessa combinação (Buferin[®]), até 100mg/dia, perdem sua eficácia, o que não ocorre com doses altas, acima de 300mg/dia⁴⁵. O

uso de Aspirina[®] juntamente com a prostaglandina E₂⁴⁶ (misoprostol) ou com um protetor da mucosa gástrica (como omeprazol ou ranitidina) mantém sua eficácia, diminuindo esse efeito colateral⁴⁷.

ASSOCIAÇÕES COM A ASPIRINA

WARFARINA

Warfarina é um agente anticoagulante derivado cumarínico, ativo por via oral, antagonista da vitamina K, capaz de aumentar a ação da Aspirina[®], reduzindo a incidência de eventos tromboembólicos, mas aumentando também o risco de sangramento e do aparecimento de úlcera gástrica aguda^{44,48}.

DIPIRIDAMOL

O dipiridamol é um derivado pirimidopirimidínico com propriedades vasodilatadoras e antiplaquetárias ativo por via oral. Sua associação com a Aspirina[®] diminui em mais 15% o risco de acidentes vasculares quando comparada com a Aspirina[®] isolada^{21,39,49,50}. Sua dose recomendada é de 225 a 400mg⁴, que poderíamos arredondar para 200 a 400mg por dia.

TICLOPIDINA E CLOPIDOGREL

Estas drogas, ativas por via oral, são tienopiridinas, cujo metabólito age inibindo o ADP (difosfato de adenosina), um potente agregador plaquetário²¹.

A ticlopidina é mais ativa que a Aspirina[®] na prevenção de acidente vascular cerebral e a associação dessas duas drogas aumenta essa ação antiplaquetária, porém a ticlopidina possui importantes efeitos colaterais, como neutropenia e hipercolesterolemia^{21,49,51-54}. A dose recomendada é de 250mg duas vezes ao dia³⁷. Essa associação é considerada a melhor para prevenir trombozes de endopróteses metálicas⁵⁵.

O início de ação do clopidogrel é mais rápido e mais seguro que a ticlopidina, é mais ativo que a Aspirina[®] e seu uso em combinação com esta última aumenta seu efeito. É tão bem tolerado quanto a Aspirina[®]^{21,49,51-56}. Pode ser associado à heparina⁵⁴ e sua dose recomendada é de 300mg de ataque e 75mg/dia de manutenção³⁷.

Os consensos da Sociedade Americana de Cardiologia e do Colégio Americano de Cardiologia³⁶ recomendam o uso de clopidogrel para pacientes que não podem usar a Aspirina[®] por intolerância gastrintestinal. Um estudo recente prospectivo, porém, randomizado e duplo-cego, utilizando 75mg de clopidogrel contra 80mg de Aspirina[®] associada a 20mg de esomeprazol, um importante protetor gástrico, evidenciou que a recorrência de sangramento por úlcera ocorreu em 13 pacientes recebendo clopidogrel, contra apenas um recebendo a associação Aspirina[®] com esomeprazol⁵⁷.

ABCIXIMAB, TIROFIBAN, EPTIFIBATIDA

São antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa e produzem uma inibição mais completa das plaquetas. Têm propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diver-

sas, mas devido a seu uso por via intravenosa e custo muito elevado, costumam ser indicados apenas em pacientes internados ou quando há alergia à Aspirina® ou troponina muito elevada. A abciximab parece ser a mais ativa e de ação mais prolongada, 18 a 24 horas. Havendo sangramento e necessidade de cirurgia de emergência, há necessidade de se providenciar previamente uma transfusão de plaquetas^{21,58,59}.

HEPARINA – TERAPIA ANTICOAGULANTE

A heparina é um anticoagulante de aplicação por via intravenosa, atuando pela ativação da antitrombina, um co-fator plasmático, aumentando o tempo de coagulação; os efeitos anticoagulantes da heparina são monitorizados atualmente pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA)⁴. É efetiva para prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso, tratamento precoce da angina instável, do infarto agudo do miocárdio, e em pacientes durante ou após angioplastia e colocação de *stent* nas coronárias^{4,51,53,58,60-62}.

A Aspirina® pode ser utilizada em combinação com pequenas doses de heparina por via subcutânea sem risco em alguns casos, como na profilaxia de trombose venosa profunda⁴.

CONCLUSÕES

O uso contínuo de Aspirina® reduz significativamente o risco de acidentes vasculares tromboembólicos sintomáticos ou assintomáticos, mas não o anula totalmente. Seu uso deve ser incentivado principalmente em pacientes de risco ou em homens e mulheres com mais de 50 anos de idade.

Não há ainda um consenso sobre a dose ideal, mas doses inferiores a 160mg por dia são tão efetivas quanto doses maiores; como a Aspirina® pode causar o aparecimento de úlcera péptica, sangramento gastrointestinal e aumentar o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, efeitos dose-dependentes, consideramos que as doses ideais vão de 50mg por dia, 100mg em dias alternados ou três vezes por semana, 50mg alternadamente com 100mg por dia e 100mg por dia, conforme a tolerabilidade do paciente. Nossa dose habitual mais frequente é de 100mg por dia. Doses maiores, entre 160 e 325mg/dia, não devem ser usadas profilaticamente, mas podem ser indicadas logo após um acidente vascular, cardíaco ou cerebral, trombótico ou tromboembólico, quer apenas no primeiro dia, quer no máximo por uma semana, ou durante todo o quadro agudo do paciente. Geralmente, as associações também são desnecessárias para uso profilático.

A Aspirina® é contra-indicada em pacientes com úlcera péptica, asma induzida pela Aspirina® e efeitos gastrointestinais graves. Havendo intolerância gástrica, mesmo em doses baixas ou em dias alternados, a melhor medida é a associação com protetores da mucosa gástrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HASS WK, FIELDS WS, NORTH RR, et al: Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion. II. Arteriography, techniques, sites and complications. *JAMA* 203:951-968, 1968.
2. PACKHAM MA, MUSTARD JF: Clinical pharmacology of platelets. *Blood* 50:555-573, 1977.
3. WEISS HJ, ALEDORT LM: Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 2:495-497, 1967.
4. HIRCH J: Antithrombotic therapy, in *Cecil Textbook of Medicine* (22th ed), edited by Goldman L, Ausiello D, Philadelphia, Saunders, 2004, pp 161-170.
5. BAIGENT C, SUDLOW C, COLLINS R, PETO R, and The Antithrombotic Trialists Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86, 2002.
6. STONE E: An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. *Philos Trans R Soc London* 53:195-200, 1763.
7. FLOWER RJ, MONCADA S, VANE JR: Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6th ed), edited by Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, New York, Macmillan Publishing Co, 1980, pp 682-728.
8. DRESER H: Pharmakologisches über aspirin (acetylsalicylsäure). *Pfluger's Arch* 76:306-318, 1899.
9. MONCADA S, FLOWER RJ, VANE JR: Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane A₂, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6th ed), edited by Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, New York, Macmillan Publishing Co, 1980, pp 668-681.
10. GOLDBLATT MW: Properties of human seminal fluid. *J Physiol (Lond)* 84:208-218, 1975.
11. von EULER US: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J Physiol (Lond)* 88:213-234, 1936.
12. FITZGERALD GA: Prostaglandins, aspirin, and related compounds, in *Cecil Textbook of Medicine* (22th ed), edited by Goldman L, Ausiello D, Philadelphia, Saunders, 2004, pp 155-161.
13. PEDERSEN AK, FITZGERALD GA: Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 311:1206-1211, 1984.
14. ROTH GJ, STANFORD N, MAJERUS PW: Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3073-3076, 1975.
15. SKIDGEL RA, ERDÖS EG: Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout, in *Goodman & Gilman's The Pharmacology Basis of Therapeutics* (11th ed), edited by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, New York, McGraw-Hill, 2006, pp 671-715.
16. SMITH WL, DeWITT DL: Biochemistry of prostaglandin endoperoxidase H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 15:179-194, 1995.
17. PATRONO C, COLLIER B, DALEN JE, et al: Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 114(Suppl 1):470S-488S, 1998.
18. JAFFE EA, WEKSLER BB: Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 63:532-535, 1979.
19. ILIKORKALA O, MÄKILÄ U-M, KÄÄPÄ P, VIINIKKA L: Maternal ingestion of acetylsalicylic acid inhibits fetal and neonatal prostacyclin and thromboxane in humans. *Am J Obstet Gynecol* 155:345-349, 1986.
20. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243:661-669, 1980.
21. PATRONO C, COLLIER B, DALEN JE, et al: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 119 (Suppl 1):39S-63S, 2001.

22. PAULUS HE, WHITEHOUSE MW: Nonsteroid anti-inflammatory agents. *Annu Rev Pharmacol* 13:107-125, 1973.
23. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81-106, 1994.
24. WINDER CV: Aspirin and algesimetry. *Nature* 184:494-497, 1959.
25. FARBER HR, YIENGST MJ, SHOCK NW: The effect of therapeutic doses of aspirin on the acid-base balance of the blood in normal adults. *Am J Med Sci* 217:256-262, 1949.
26. HALLA JT: Aspirin, liver, and rheumatic diseases. *J Med Asso State Ala* 46:23-25, 1976.
27. LEWIS RB, SCHULMAN JD: Influence of acetylsalicylic acid, an inhibition of prostaglandin synthesis on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 2:1159-1161, 1973.
28. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 343:619-629, 1994.
29. KAHHALE S, ZUGAIB M (eds): *Síndromes Hipertensivas na Gravidez*, São Paulo, Ateneu, 1995, pp 195-208.
30. CHAN AT, GIOVANNUCCI EL, MEYERHARDT JÁ, et al: Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 294:914-923, 2005.
31. CHITTURI S, GEORGE J: Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal antiinflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 22:169-184, 2002.
32. KLEINKNECHT D: Interstitial nephritis, the nephritic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 15:228-235, 1995.
33. ROBERTS II LJ, MORROW JD: Analgésicos-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota, in *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica* (10^a ed), editado por Hardman JG, Limbird LE, Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2003, pp 517-550.
34. PEARSON TA, BLAIR SN, DANIELS SR, et al: AHA guideline for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 106:388-391, 2002.
35. MONCADA S, VANE JR: Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in hemostasis and thrombosis. *Br Med Bull* 34:129-135, 1978.
36. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, et al: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 36:970-1062, 2000.
37. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 77(Sup II):26-27, 2001.
38. HARRINGTON RA, BECKER RC, EZEKOWITZ M, et al: Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl):513S-548S, 2004.
39. AWTRY EH, LOSCALZO J: Aspirin. *Circulation* 101:1206-1218, 2000.
40. DEEKS JJ, SMITH LA, BRADLEY MD: Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 325:619-623, 2002.
41. SINGH G: Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Am J Therap* 7:115-121, 2000.
42. HENNEKENS CH, SCHROR K, WEISMAN S, FITZGERALD GA: Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 110:1706-1708, 2004.
43. FITZGERALD GA: Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 361:542-544, 2003.
44. PATRONO C, GARCIA-RODRIGUEZ LA, LANDOLFI R, BAIGENT C: Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 353:2373-2383, 2005.
45. HAWTHORNE AB, MAHIDA YR, COLE AT, HAWKEY CJ: Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 32:77-83, 1991.
46. GRAHAM DY, AGRAWAL NM, CAMPBELL DR, et al: Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 162:169-175, 2002.
47. GRAHAM DY: Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 7:1-8, 2002.
48. HURLEN M, ABDELNOOR M, SMITH P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 347:969-974, 2002.
49. ALBERS GW, AMARENCO P, EASTON JD, et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 119(Suppl 1):300S-320S, 2001.
50. TIJSSSEN JGP: Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole: a review of clinical trial results. *Neurology* 51(Suppl 3):S15-S16, 1998.
51. CAIRNS JA, THÉROUX P, LEWIS HD, et al: Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 119(Suppl 1):228S-252S, 2001.
52. SHARIS PJ, CANNON CB, LOSCALZO J: The antiplatelet effects of ticlopine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 129:394-405, 1998.
53. JACKSON MR, CLAGETT GP: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 119(Suppl 1):283S-299S, 2001.
54. MEHTA SR, YUSUF S, PETERS RJ, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 356:2037-2044, 2000.
55. BAIM DS, CARROZZA Jr JP: Stent thrombosis closing in on the best preventive treatment. *Circulation* 95:1098-1100, 1997.
56. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348:1329-1339, 1996.
57. CHAN FKL, CHING JYL, HUNG LCT, et al: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 352:238-244, 2005.
58. POPMA JJ, OHMAN EM, WEITZ JI, et al: Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 119(Suppl 1):321S-336S, 2001.
59. SCARBOROUGH RM, KLEIMAN NS, PHILLIPS DR: Platelet glycoprotein Iib/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 100:437-444, 1999.
60. HIRSH J, WARKENTIN TE, SHRUGHNESSY S, et al: Heparin and low-molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 119(Suppl 1): 64S-94S, 2001.
61. HYERS TM, AGNELLI G, HULLRD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 119(Suppl 1):176S-193S, 2001.
62. THÉROUX P, OUMET H, McCANS J, et al: Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 319:1105-1111, 1988.

18

USO DE URICOSÚRICOS EM HIPERURICEMIA LEVE – CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DE UM CASO CLÍNICO

Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz



ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico (2, 6, 8-triidroxipurina) é um metabólito da degradação das purinas nos mamíferos, enquanto em outros vertebrados ele é gerado pelo catabolismo das purinas e dos aminoácidos. Na maior parte dos mamíferos, o metabolismo do ácido úrico continua até a alanina, por meio da atividade enzimática da urato oxidase (uricase)¹.

Nos humanos e nos grandes macacos, o ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas, devido a uma mutação no gene da uricase, que perderia sua atividade enzimática¹. Para muitos, essa perda seria uma vantagem evolutiva, pois o ácido úrico tem a propriedade de ser um radical livre poderoso e exercer efeito protetor celular, embora seu acúmulo possa provocar gota com suas complicações^{2,3}.

Em condições normais, dois terços do ácido úrico produzido é excretado pelos rins, sendo o restante eliminado pelas fezes, passando por urocolise bacteriana⁴.

A concentração do ácido úrico no soro depende da velocidade de síntese e da degradação e em consequência a hiperuricemia depende ou de superprodução, ou de menor excreção renal ou de ambos os fatores. O excesso de purinas na dieta raramente é causa de hiperuricemia permanente⁵.

Os rins humanos, do chimpanzé e dos macacos *Cebus* reabsorvem grande proporção do urato filtrado, mantendo as concentrações séricas de urato em alto nível, quase no limite de sua solubilidade⁶.

O ácido úrico é um ácido fraco, que em presença de seu sal, o urato, constitui um sistema tampão, cujo pK é 5,345⁷, podendo variar até 5,75⁶.

No plasma, no líquido extracelular e no líquido sinovial a proporção de urato monossódico é de 98% em relação ao ácido úrico dissociado⁶.

O sistema tampão urato/ácido úrico obedece à equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{Primeira equação: } \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{urato}}{\text{ácido úrico}}$$

Substituindo-se pH e pK pelos seus valores teremos:

$$\text{Segunda equação: } 7,4 = 5,345 + \log \frac{\text{urato}}{\text{ácido úrico}}$$

$$\text{Terceira equação: } \log \frac{\text{urato}}{\text{ácido úrico}} = 2,055$$

e como o antilogaritmo de 2,055 é aproximadamente 100 resulta que no sangue circulante a proporção molar de urato para ácido úrico é 100:1.

Em urina de pH 5,3, a aplicação da equação de Henderson-Hasselbalch será aproximadamente assim:

$$5,3 = 5,3 + \log \frac{\text{urato}}{\text{ácido úrico}} \text{ e, portanto, } \log \frac{\text{urato}}{\text{ácido úrico}} = 0$$

O antilogaritmo de zero é um, ou seja: 1 = urato/ácido úrico, significando que, quando o pH urinário for 5,3, as quantidades milimolares de urato e de ácido úrico são iguais, e que em pH urinário menor que 5,3 aumenta a quantidade de ácido úrico em relação à de urato.

Os sais de urato são bastante solúveis em meio aquoso à temperatura de 37°C, enquanto o ácido úrico, abundante na urina, é pouco solúvel na água e precipita-se facilmente. Quando os sais de urato estão muito elevados no sangue circulante, depositam-se nos tecidos, especialmente naqueles que têm temperatura menor, como os joelhos, cotovelos e grande artelho, e o ácido úrico em excesso deposita-se nas vias urinárias, formando microcristais ou cálculos radiolúcidos.

A hipertensão arterial ocorre em 35 a 50% dos portadores de ácido úrico elevado e os diuréticos orais utilizados cronicamente para o tratamento da hipertensão provocam alguma elevação da uricemia na maior parte dos casos, interferindo em sua eliminação tubular renal, embora sem produzir ataques de gota e geralmente sem ultrapassar o limite máximo normal da uricemia⁵. A hiperuricemia induzida pela maior parte dos diuréticos depende da contração do volume extracelular, porém os tiazídicos também podem agir interferindo diretamente no transporte tubular de uratos⁸.

EXCREÇÃO RENAL DE URATOS

A excreção renal de uratos é complexa. Todo urato sérico é filtrado, pois apenas menos de 5% circula ligado a globulinas^{9,10}. Em condições normais, sua excreção fracional é da ordem de 10%, variando de 7 a 12%¹¹. Os medicamentos uricosúricos eficientes podem aumentar esse valor para 30 a 50%^{12,13}. A porção inicial dos túbulos contorneados proximais, segmento S1, reabsorvem quase completamente o urato filtrado: é a **reabsorção pré-secretória**. No segmento S2 do túbulo proximal, parte do urato é secretada: é a **secreção tubular proximal**. No segmento S3, na porção ascendente da alça de Henle e nos ductos excretórios, o urato volta a ser reabsorvido: é a **reabsorção pós-secretória**. Por isso, todo urato eliminado deve proceder de secreção tubular^{11,12,14}. Portanto, apesar dessa predominância da reabsorção, o transporte tubular de urato é bidirecional e grande parte desse mecanismo de reabsorção e de secreção não está definitivamente esclarecido em humanos, sendo que a secreção pode aumentar tanto por ocasião de redução de filtração glomerular (GFR) como em condições normais¹⁵.

GOTA

Gota ou doença de depósitos de cristais de urato é uma síndrome clínica caracterizada por hiperurcemia e ataques recorrentes, sintomáticos, de artrite inflamatória aguda, causada por acúmulo de cristais de urato formando depósitos tofáceos de urato monossódico, urolitíase por ácido úrico que pode preceder a artrite ou ocorrer durante o curso da gota e nefropatia¹⁶. A artrite pode ser discreta e recidivante ou progredir para uma forma crônica debilitante¹⁷.

A definição de hiperuricemia é baseada na distribuição estatística dos níveis de urato na população, estando presente quando os níveis de urato circulante excedem 7mg/dL no homem ou 6mg/dL na mulher, quando medidos pelo método enzimático da urease¹⁶⁻¹⁸. Atingindo esses níveis, aumenta o risco de artrite gotosa e/ou de cálculos renais de ácido úrico¹⁵. A hiperuricemia parece ter uma origem multifatorial, reunindo fatores genéticos e não-genéticos, como etnia, educação, idade, sexo, peso corporal e superfície corporal^{5,17}.

A maior parte dos indivíduos hiperuricêmicos não reúne condições suficientes para desenvolver o quadro clínico da gota¹⁶.

Embora a gota esteja freqüentemente associada a obesidade¹⁹, hiperlipidemia²⁰, hipertensão arterial²¹, aterosclerose^{22,23}, abuso de álcool²⁴, síndrome de hiperinsulinemia¹⁶ e resistência à insulina¹⁶, não há evidência de que a hiperuricemia tenha algum papel nessas alterações.

HISTÓRICO

A história da gota começou no século XVI, com a descrição clínica de uma artrite gotosa aguda por Thomas Sydenham de sua própria doença¹⁷:

"O paciente vai para a cama e dorme perfeitamente até ao redor das 2 horas da madrugada, quando é acordado por uma dor que usualmente se inicia no grande artelho, mas algumas vezes no calcanhar, no tornozelo ou no peito do pé. A dor é semelhante àquela de um osso deslocado... e é imediatamente precedida por um calafrio e febre leve, em proporção com a dor, que é inicialmente discreta, mas que cresce gradualmente, ficando mais violenta a cada hora, às vezes parecendo a laceração de um ligamento, às vezes a mordida de um cachorro e às vezes um peso ou uma constrição das partes afetadas, que ficam tão expressivamente dolorosas de modo a não agüentarem o peso das cobertas, nem o tremor do quarto provocado por uma pessoa andando rapidamente nele."

NEFROPATIA DO ÁCIDO ÚRICO

Os pacientes que apresentam hiperuricemia podem desenvolver três tipos de síndromes renais:

NEFROPATIA ÚRICA AGUDA

Ocorre quando há superprodução de ácido úrico, enorme hiperuricemia e grande excreção de ácido úrico, principalmente em pacientes com alterações mieloproliferativas em tratamento quimioterápico, o qual provoca destruição maciça de tecido neoplásico²⁵. Também pode aparecer em estado epiléptico²⁶, insolação, síndrome de Lesch-Nyhan e necrose espontânea de tumores sólidos²⁷.

Caracteriza-se por oligúria de início agudo, às vezes chegando à anúria, elevação rápida da creatinina sérica, cristalúria de ácido úrico, hematúria macro ou microscópica²⁸ e relação ácido úrico/creatinina maior que 1 na urina, o que ajuda a confirmar o diagnóstico²⁹. A grande diminuição do volume urinário decorre da obstrução dos túbulos coletores por cristais de ácido úrico³⁰.

NEFROPATIA GOTOSA CRÔNICA

Estudos antigos reconheciam que o depósito crônico de cristais de urato nos rins seria capaz de provocar nefrite tubulointersticial crônica^{31,32}.

Yu e Berger, em 1975, após estudarem 1.700 pacientes com gota, concluíram que 15% eram portadores de nefropatia crônica e cerca de 9% das mortes desse grupo eram por insuficiência renal³³. Alguns anos após, esses autores concluíam que a hiperuricemia

isolada não seria responsável pela insuficiência renal, necessitando da associação com hipertensão arterial prévia, doença cardíaca isquêmica, glomerulonefrite ou rim policístico³⁴⁻³⁵. Outros autores tiveram a mesma opinião^{36,37}.

Batuman et al. e Wedeen e Batuman³⁹ levantaram a hipótese de esses pacientes gotosos com insuficiência renal crônica serem portadores na realidade de intoxicação pelo chumbo. Eles demonstraram que seus pacientes gotosos com insuficiência renal excretavam muito mais chumbo em sua urina do que outros renais crônicos por outras causas. A fonte desse chumbo seria o uísque falsificado que eles consumiam. Seria a antiga gota saturnina descrita por Garrod em 1859^{apud}⁴⁰. Porém, também tivemos pacientes gotosos, obesos, um pouco dislipidêmicos, com insuficiência renal que faleceram, em geral, de insuficiência coronariana e que moravam no Brasil sem contato com o uísque americano.

A dúvida persiste: Wortmann concluiu recentemente que a nefropatia ou nefrose por urato é uma manifestação tardia de gota grave, caracterizada histologicamente por depósitos de urato monossódico, circundados por reação inflamatória, com a presença de células gigantes, no interstício medular e nas pirâmides renais. Essas lesões podem ser clinicamente silenciosas ou acompanharem-se de proteinúria, hipertensão e doença renal crônica⁴¹.

NEFROLITÍASE POR ÁCIDO ÚRICO

A nefrolitíase por ácido úrico pode manifestar-se como cristalúria, calculose úrica ou obstrução. Além disso, o ácido úrico e os uratos podem produzir uma doença intra-renal devido à resposta inflamatória ao depósito de seus cristais no interstício renal⁴². A cristalúria pode acompanhar-se de disúria e hematúria, podendo estar presente inclusive em pacientes com uricemia normal, desde que o pH urinário esteja muito baixo⁴².

A incidência de calculose por ácido úrico varia nas diferentes partes do mundo, sendo desde 5 a 10% das litíases nos Estados Unidos e Inglaterra até 75% em Israel⁴³. No Brasil, a incidência também é baixa⁴⁴.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERURICEMIA

O tratamento da hiperuricemia é feito rotineiramente com dieta, alopurinol e uricosúricos.

A **dieta**, como já vimos, é insuficiente para controlar a hiperuricemia eficaz e permanentemente⁵, mas a restrição de carboidratos e de calorias associada à maior ingestão proporcional de proteínas e de gorduras insaturadas e à redução do peso corporal parece ser benéfica⁴⁵.

O **alopurinol**, uma pirazolopirimidina, inibidor eficiente da enzima xantina oxidase, foi utilizado inicialmente, por Elion et al⁴⁶, para elevar a potência antitumoral da 6-mercaptoputina. Rundles et al⁴⁷, tomando conhecimento que a xantina oxidase era a enzima que convertia a hipoxantina e a xantina em ácido úrico,

resolveram testá-lo com sucesso em pacientes hiperuricêmicos, visando diminuir o ácido úrico sérico.

O alopurinol é absorvido eficientemente pelo trato gastrointestinal, com uma meia-vida de 2 a 3 horas. Seu *clearance* renal é semelhante ao valor da velocidade de filtração glomerular (GFR)⁴⁸. Seu metabólito, o oxipurinol, também inibe a xantina oxidase por um tempo bem maior, 18 a 30 horas em humanos⁴⁹. A toxicidade é pequena, entretanto reações de hipersensibilidade a essa droga podem ocorrer⁵⁰, com febre, exantema, necrólise epidérmica e dermatite esfoliativa⁵¹. Outros efeitos indesejáveis são: agranulocitose e depressão da medula⁵², hepatite com icterícia ou apenas alterações assintomáticas das enzimas hepáticas⁵³, xantiniúria, cristalúria ou cálculos de xantina⁵⁴ e depósitos de xantina nos músculos⁵⁵.

A dose diária ideal de alopurinol é aquela capaz de manter a uricemia abaixo de 6mg/dL, variando entre 100 e 300mg/dia, dadas de uma só vez. Havendo insuficiência renal, a dose deve ser diminuída. Por tempo curto, em casos de destruição celular maciça, ela pode ser aumentada até 800mg/dia⁵⁶.

Quanto às drogas uricosúricas, as utilizadas são o probenecida, a sulfipirazona e a benzbromarona.

A **probenecida** tem baixa toxicidade e em geral bem tolerada. Foi desenvolvida em 1950 pelo Laboratório Sharp & Dohme, quando procuravam uma substância capaz de manter altos os níveis séricos da penicilina⁵⁷. No ano seguinte, descreveu-se sua atividade uricosúrica⁵⁸. Entre seus efeitos colaterais destacamos mal-estar gástrico, piora de úlcera péptica, síndrome nefrótica, hipersensibilidade à droga, com exantema, febre e necrose hepática e síndrome nefrótica⁵⁹⁻⁶¹. Dose usual de 500 a 2.000mg/dia dividida em 2 a 4 tomadas⁶².

A **sulfipirazona**, um metabólito da fenilbutazona, é um agente uricosúrico muito potente, dose-dependente, com ação semelhante à probenecida, competindo, nos túbulos renais, na reabsorção do ácido úrico⁶³. Ela tem baixa toxicidade e seus efeitos colaterais são semelhantes aos da probenecida: irritação gastrointestinal, piora de úlcera péptica, reações de hipersensibilidade, febre, exantema e depressão da hematopoiese⁶². As duas drogas podem ser usadas juntas, com efeito aditivo⁶⁴. Dose usual 100 a 800mg/dia, dividida em 2 a 4 tomadas⁶².

A **benzbromarona** é o uricosúrico mais potente dos três, utilizado na Europa e no Brasil, mas não nos Estados Unidos. Age inibindo reversivelmente a troca no túbulo proximal de uratos *versus* ânions⁶⁵. É rapidamente absorvida por via oral, atingindo o pico sangüíneo em 4 horas⁶². Ela e a benziodarona, que não é mais vendida no Brasil, são derivadas do benzofurano e aparentemente não possuem efeitos colaterais significativos⁶⁶, exceto eventuais e raras cristalúrias e calculose de ácido úrico¹³. Nos pacientes com hiperuricemia leve, que iniciam o tratamento com benzbromarona, os níveis iniciais de ácido úrico são pouco elevados e rapidamente normalizam, de modo que habitualmente a excreção renal de ácido úrico não é alta. Dose habitual entre 50 e 300mg/dia^{62,66}.

A hiperuricemia leve assintomática, com urato sérico entre 7 e 9mg/dL, não é considerada habitualmente um fator de risco para lesões cardiovasculares e, por esse motivo, não costuma ser tratada com medicamentos, considerados mais perigosos que o leve aumento da uricemia, mas apenas com aumento da ingestão de líquidos, restrição do consumo de bebidas alcoólicas e dieta pobre em purinas⁶². Entretanto, trabalhos antigos e recentes defendem seu tratamento, considerando que ela pode induzir a vasoconstrição e manter hipertensão glomerular por meio de arteriopatias de vasos pré-glomerulares⁶⁷.

CASO CLÍNICO

J.C., 76 anos, sexo masculino, portador de hipertensão arterial grave, estágio 3, há oito anos, tratada e normalizada (PA 90-105 × 60-75mmHg) com diurético, losartan e atenolol, e de hiperuricemia leve, variando entre 8 e 9mg/dL, há mais de 10 anos, normalizada com benzbromarona, 100mg/dia, passando a uricemia para 3,5 a 4,5mg/dL; nunca apresentou hipertensão sistólica isolada.

Em 2004, eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax, ultra-sonografia abdominal e renal, colesterolemia, trigliceridemia, glicemia, vários exames de urina e exame de fundo de olho normais.

RESULTADOS

A creatinina que era de 1,1 em 18-01-2000 e em 26-12-2000 elevou-se para 1,2 em 29-01-2002; para 1,3 em 11-11-2002; 1,4 em 06-10-2003; e 1,7mg/dL em 06-01-2004 e em 07-07-2004.

Um mês após, em 10-08-2004 a benzbromarona foi suspensa porque houve suspeita de ela ser responsável pela queda da função renal, mantendo-se os demais medicamentos, sem alteração da alimentação, dieta livre sem restrições, e em 15-10-2004 foi introduzido alopurinol, em doses crescentes até 150mg/dL, em virtude de nova elevação do ácido úrico para 8,3mg/dL.

Os exames e a evolução estão detalhados na tabela 18.1.

DISCUSSÃO

Esse paciente, de idade avançada, portador de hipertensão arterial que era muito elevada ao ser diagnosticada (estádio 3, grave), mas que se normalizou com o tratamento hipotensor intenso (25mg de hidroclorotiazida de 12/12 horas, 50mg de atenolol de 12/12 horas e 50mg de losartan de 12/12 horas), mantendo-se assintomática, sempre abaixo de 120/80mmHg, e também de hiperuricemia leve, controlada com 100mg de benzbromarona, começou a apresentar perda lenta e progressiva da função renal, caracterizada por elevação da creatinemia de 1,1 para 1,7mg/dL em quatro anos e meio.

O paciente não tinha proteinúria nem dislipidemia, não apresentava sinais ou sintomas de coronariopatia ou de cardiomegalia, nem sinais de arteriosclerose, fundo de olho Keith e Wagener I, ausência de catarata e de hipertensão sistólica. Sua pressão arterial que chegara, antes do tratamento, a 180/120 e 220/140mmHg passou a ter em repouso, níveis normais chegando até a 90/60mmHg, sem nenhum sintoma, inclusive sem hipotensão postural.

Pensando em nefrite intersticial por depósito de ácido úrico, com sinais de inflamação (proteína C reativa 9,52mcg/mL) suspendeu-se a benzbromarona, com volta da creatinina a níveis do ano 2.000 e diminuição dos sinais de inflamação (PCR 2,81mcg/dL). Como o ácido úrico voltara a aumentar (8,3mg/dL), passou-se a utilizar alopurinol, em doses variadas, até ser estabilizada em 150mg/dia, com redução dos níveis sanguíneos de ácido úrico para níveis um pouco superiores aos obtidos com 100mg de benzbromarona.

Um ano após a creatinina atingiu, pela primeira vez em cinco anos, a 0,99mg/dL, continuando a cair lentamente até 0,94mg/dL, e a PCR continuava normal. Conseguindo-se diminuir o ácido úrico, em geral a menos de 6,0 mg/dL⁵⁶, ou em redor de 5,0mg/dL, ou 300µmol/L, como preconizava Reginato em 2005⁶⁸.

Durante todo esse tempo, de 2000 a 2005, o paciente estava tomando diariamente 100mg de losartan, droga considerada ter propriedades uricosúricas¹⁸, porém assim que a benzbromarona foi suspensa seu ácido úrico elevou-se para 8,3mg/dL, demonstrando que, nesse caso, a atividade uricosúrica do losartan foi diminuta.

Tabela 18.1 – Evolução dos exames conforme a medicação utilizada.

DATA	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)	VHS (mm)	PCR (mcg/mL)	Medicamento
07-07-04	1,7	68	4,5	8	9,52	Benzbromarona 100mg
05-10-04	1,1	46	8,3	7	2,81	—
30-05-05	1,1	47	5,7	6	1,66	Alopurinol 150mg
29-08-05	1,1	—	5,3	—	—	Alopurinol 150mg
08-11-05	0,99	38	4,9	10	1,92	Alopurinol 150mg
31-01-06	0,97	43	6,8	11	2,23	Alopurinol 150mg
23-05-06	0,94	36	5,0	6	3,09	Alopurinol 150mg

VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa em µg/mL.
Clearance de creatinina em 31-01-2006: 94,16µL/min.

CONCLUSÕES

Do mesmo modo que a hiperuricemia aguda decorrente de destruição celular maciça pode ocasionar insuficiência renal aguda, a excreção aumentada e crônica de ácido úrico pelos rins, por uricosúricos, deve poder impregnar o tecido renal com uratos e produzir certo grau de inflamação intersticial, com redução da função renal. Nesse caso, aparentemente, essa agressão foi reversível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KNORR BA, BECK JC, ABRAMSON RG: Classical and channel-like urate transporters in rabbit renal brush border membranes. *Kidney Int* 43:727-736, 1994.
2. AMES BN: Uric acid provides an antioxidant defense in human against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:6858-6862, 1981.
3. HOOPER DC, SCOTT GS, ZBOREK A, et al: Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis. *FASEB J* 14:691-698, 2000.
4. SORENSEN LB: Current concepts of gout and its treatment. *Med Clin North Am* 47:169-189, 1963.
5. WYNGAARDEN JB, KELLEY WN: Gout, in *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (5th ed), edited by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, New York, McGraw-Hill, 1983, pp 1043-1121.
6. WILCOX WR, KHALAF A, WEINBERGER A, et al: Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Engl* 10:522-531, 1972.
7. COE FL, STRAUSS AL, TEMBE V, DUN SL: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 17:662-668, 1980.
8. SCOTT JT, HIGGINS CS: Diuretic-induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 51:259-261, 1992.
9. BORDLEY III J, RICHARDS AN: Quantitative studies of the composition of glomerular urine. *J Biol Chem* 101:193, 1933.
10. ROCH-RAMEL F, DIEZI-CHOMETY F, ROTH L, WEINER IM: A micropuncture study of urate excretion by Cebus monkeys employing high performance liquid chromatography with amperometric detection of urate. *Pflugers Arch* 383:203-207, 1980.
11. WEINMAN EJ, EKNOYAN G, SUKI WN, et al: The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 55:283-291, 1975.
12. ROCH-RAMEL F, GUISSAN B: Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 14:80-64, 1999.
13. SORENSEN LB, LEVINSON DJ: Clinical evaluation of benzbromarone a new uricosuric drug. *Arthritis Rheum* 19:183-190, 1976.
14. HERSHFELD MS: Gout and uric acid metabolism, in *Cecil Textbook of Medicine* (20th ed), edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1508-1515.
15. PODEVIN R: Etude chez l'homme de la cinétique d'apparition dans l'urine de l'acide urique 2-14C. *Nephron* 5:134-140, 1968.
16. BECKER MA: Hyperuricemia and gout, in *The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed), edited by Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, New York, McGraw-Hill, 2001, vol II, pp 2513-2535.
17. COPEMAN WSG (ed): *A Short History of Gout*, Berkeley, University of California Press, 1964.
18. TERKELTAUB R: Crystal depositions diseases, in *Cecil Textbook of Medicine* (22nd ed), Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1702-1710.
19. SCOTT JT: The role of the laboratory on rheumatology. Uric acid and the interpretation of hyperuricaemia. *Clin Rheum Dis* 9:241-255, 1983.
20. DARLINGTON LG, SLACK J, SCOTT JT: Family study of lipid and purine levels in gout patients. *Ann Rheum Dis* 41:253-256, 1982.
21. MESSERLI FH, FROHLICH ED, DRESLINSKI GR, et al: Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 93:817-821, 1980.
22. ABBOTT RD, BRAND FN, KANNEL WB, CASTELLI WP: Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 41:237-242, 1988.
23. FESSEL WJ: High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 68:401-404, 1980.
24. FALLER J, FOX IH: Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increase urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 307:1598-1602, 1982.
25. KJELLSTRAND CM, CAMBELL 2nd DC, von HARTITZSCH B, BUSELMEIER TJ: Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 133:349-359, 1974.
26. WARREN DJ, LEITCH AG, LEGGETT RJ: Hyperuricemic acute renal failure after epileptic seizures. *Lancet* 2:385-387, 1975.
27. CRITTENDEN DR, ACKERMAN GL: Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med* 137:97-99, 1977.
28. KLINENBERG JR, KIPPEN I, BLUESTONE R: Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition. *Nephron* 14:88-98, 1975.
29. KELTON J, KELLEY WN, HOLMES EW: A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 138:612-615, 1978.
30. CONGER JD, FALK SA, GUGGENHEIM SJ, BURKE TJ: A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 58:681-689, 1976.
31. BROWN J, MALLORY GK: Renal changes in gout. *N Engl J Med* 243:325-329, 1950.
32. MODERN FW, MEISTER L: The kidney of gout, a clinical entity. *Med Clin North Am* 36:941-951, 1952.
33. YU TF, BERGER L: Renal disease in primary gout: study of 253 gout patients with proteinuria. *Semin Arthritis Rheum* 3:293-305, 1975.
34. YU TF, BERGER L, DORPH DJ, SMITH H: Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 67:766-771, 1979.
35. YU TF, BERGER T: Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 72:95-100, 1982.
36. FESSEL WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67:74-82, 1979.
37. PORTER G: Gouty nephropathy: fact or fiction? *Am J Kidney Dis* 2:553-554, 1983.
38. BATUMAN V, MAESAKA JK, HADDAD B, et al: The role of lead in gout nephropathy. *N Engl J Med* 304:520-523, 1981.
39. WEDEEN RP, BATUMAN V: Tubulointerstitial nephritis induced by heavy metals and metabolic disturbances, in *Tubulo-Interstitial Nephropathies*, edited by Cotran RS, *Contemporary Issues in Nephrology*, vol 10, New York, Churchill-Livingstone, 1983, pp 211-241.
40. COTRAN RS, RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE: Tubulointerstitial diseases, in *The Kidney* (3rd ed), edited by Brenner BM, Rector Jr FC, Philadelphia, Saunders, 1986, vol II, pp 1143-1173.
41. WORTMANN RL: Disorders of purine and pyrimidine metabolism, in *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed), edited by Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, New York, McGraw-Hill, 2005, pp 2308-2313.
42. GUTMAN AB, YU TF: Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 45:756-779, 1968.
43. ATSMAN A, DEVRIES A, FRANK M (eds): *Uric Acid Lithiasis*, Amsterdam, Elsevier Publishing Co, 1963.
44. OLIVEIRA RB: Litíase renal, in *Nefrologia*, edited by Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 2006, pp 382-387.
45. DESSEIN PH, SHIPTON EA, STANWIX AE, et al: Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 59:539-543, 2000.

46. ELION GB, CALLAHAN S, NATHAN H, et al: Potentiation by inhibition of drug degradation: 6-substituted purines and xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 12:85-95, 1963.
47. WYNGAARDEN JB: Xanthine oxidase inhibitors in the management of gout. *Arthritis Rheum* 8:883-890, 1965.
48. ELION GB, KOVENSKY A, HITCHINGS GH: Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 15:863-880, 1966.
49. ELION GB, YU TE, GUTMAN AB, HITCHINGS GH: Renal clearance of oxipurinol, the chief metabolite of allopurinol. *Am J Med* 45:69-77, 1968.
50. MILLS Jr RM: Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 216:799-802, 1971.
51. KANTOR GL: Toxic epidermal necrolysis, azotemia and death after allopurinol therapy. *JAMA* 212:478-479, 1970.
52. IRGY R, TOONE E, OWEN Jr D: Bone marrow depression associated with allopurinol therapy (abstract). *Arthritis Rheum* 9:860, 1966.
53. SIMMONS F, FELDMAN B, GERETY D: Granulomatous hepatitis in a patient receiving allopurinol. *Gastroenterology* 62:101-104, 1972.
54. WYNGAARDEN JB: Allopurinol and xanthine nephropathy. *N Engl J Med* 283:371-372, 1970.
55. WATTS RW, CHALMERS RA, SCOTT JT, et al: Microscopical studies on skeletal muscle in gout patients treated with allopurinol. *Q J Med* 40:1-14, 1971.
56. FLOWER RJ, MONCADA S, VANE JR: Drugs employed in the treatment of gout, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (6th ed), edited by Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, New York, Macmillan, 1980, pp 717-728.
57. BOGER WP, BEATTY JO, PITTS FW, FLIPPIN HF: The influence of a new benzoic acid derivative on the metabolism of paraminosalicylic acid (PAS) and penicillin. *Ann Intern Med* 33:18-31, 1950.
58. GUTMAN AB, YU TF: Benemid (p-di-n-propylsulfamyl)-benzoic acid) as uricosuric agent in chronic gouty arthritis. *Trans Assoc Am Physicians* 64:279-288, 1951.
59. BOGER WP, STRICKLAND SC: Probenecid (benemid), its uses and side effects in 2,502 patients. *Arch Intern Med* 95:83-92, 1955.
60. REYNOLDS ES, SCHLANT RC, GONICK HC, DAMMIN GJ: Fatal massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to probenecid. *N Engl J Med* 256:592-596, 1957.
61. FERRIS TF, MORGAN WS, LEVITIN H: Nephrotic syndrome caused by probenecid. *N Engl J Med* 265:381-383, 1961.
62. INSEL PA: Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed), edited by Hardman JG, Limbird LE, New York, McGraw-Hill, 1996, pp 617-657.
63. DAYTON PG, SICAM LE, LANDRAU M, BURNS JJ: Metabolism of sulfinpyrazone (Anturane) and other thio analogues of phenylbutazone in man. *J Pharmacol Exp Ther* 132:287-290, 1961.
64. SEEGMILLER JE, GRAYZEL AI: Use of the newer uricosuric agents in the management of gout. *JAMA* 173:1076-1080, 1960.
65. DAN T, KOGA H: Uricosurics inhibit urate transport in rat renal brush border membrane vesicles. *Eur J Pharmacol* 187:303-312, 1990.
66. DELBARRE F, AUSCHER C, OLIVIER JL, ROSE A: Traitement des hyperuricémies et de la goutte par des dérivés du benzofuranne. *Sem Hosp Paris* 43:1127-1133, 1967.
67. SÁNCHEZ-LOZADA LG, TAPIA E, SANTAMARÍA J, et al: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 67:237-247, 2005.
68. REGINATO AJ: Gout and other crystal arthropathies, in *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed), edited by Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, New York, McGraw-Hill, 2005, pp 2046-2050.

C) Glomerulopatas



19

DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE SURTO DE GLOMERULONEFRITE EPIDÊMICA

Sergio Wyton Lima Pinto
Ricardo de Castro Cintra Sesso



CASO ÍNDICE

No dia 19 de janeiro de 1998 houve um chamado ao Pronto Atendimento do Hospital São João de Deus, em Divinópolis, MG. Havia dado entrada no setor há algum tempo a senhora E.A.S., de 59 anos, procedente da cidade vizinha de Nova Serrana. A paciente apresentava suspeita diagnóstica de hipotireoidismo e insuficiência renal aguda. Encontrava-se em uma cadeira de rodas, dispnéica, com o estado geral bastante comprometido. No exame físico, constatou-se congestão pulmonar importante e hipotensão arterial. Exames laboratoriais iniciais mostraram acentuado grau de uremia com hipercalemia e sedimento urinário com hematúria de origem glomerular. Devido à gravidade do quadro, a paciente foi encaminhada à unidade de terapia intensiva. Após um exame mais detalhado foi identificado que era portadora de síndrome de Sheehan e que apresentava uma glomerulonefrite (GN) aguda que estava cursando com insuficiência renal aguda (IRA). Teve, então, início a terapia dialítica. A paciente evoluiu de forma absolutamente instável até que, em 8 de fevereiro, apresentou hematemese profusa que a levou ao choque e à morte.

Os autores buscaram, insistentemente, uma unidade diagnóstica que contemplasse o quadro clínico em sua plenitude. Era sabido que a glomerulonefrite apresentava todas as características de uma GN pós-infecciosa. Entretanto, não se conseguiam indícios que pudessem auxiliar na identificação do agente causador, uma vez que os mais comuns tinham sido descartados. Alguns dias mais tarde, depois que outros casos semelhantes surgiram na região, soube-se que aquele viria a ser o primeiro caso documentado da maior epidemia de glomerulonefrite por *Streptococcus zooepidemicus* já descrita na literatura médica.

HISTÓRICO

De dezembro de 1997 até julho de 1998, 253 novos casos de glomerulonefrite foram diagnosticados no município de Nova Serrana. O surto da doença deixou um saldo total de três mortes durante a fase aguda e duas pessoas com seqüelas por acidente vascular cerebral. Outros 10 pacientes foram encaminhados para programas de hemodiálise.

O número de vítimas, no entanto, certamente foi bem maior, considerando-se que inúmeros pacientes não buscaram assistência médica. Acredita-se, além disso, que possam haver até 20 casos subclínicos para cada caso clinicamente manifesto durante um surto de glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE). Foram necessários 10 meses de pesquisa para que se encontrasse o agente causador. Com isso, Nova Serrana perdeu economicamente. Pessoas de Minas Gerais e de outros estados deixaram de comprar produtos, de visitar a cidade e até mesmo de abastecer o carro nos postos de combustíveis, por medo de contágio.

Durante o surto, a doença teve início súbito. Os sintomas foram: febre (que, em alguns casos, arrastou-se por vários dias), cefaléia intensa (às vezes, com sinais meníngeos), sintomas gastrintestinais (vômitos, anorexia, diarreia etc.), enfartamento ganglionar típico cervical anterior. Após períodos variáveis de tempo, surgia a glomerulonefrite. As características dessa glomerulonefrite não diferem do padrão de uma glomerulonefrite aguda, sendo, basicamente: hematúria, edema e hipertensão. A proteinúria, quando existia, não alcançava a faixa nefrótica.

A doença manifestava-se basicamente em adultos, esporadicamente em adolescentes e raramente em crianças. Não apresentava predileção por gênero; não guardava relação com o nível socioeconômico ou com a ati-

vidade profissional; e não apresentava uma distribuição geográfica específica.

ETIOLOGIA

Para identificar o agente, foi colhido material da orofaringe dos nove últimos pacientes vítimas do surto e também de 23 parentes e 22 vizinhos, que foram usados como grupo controle. A cultura de 6 dos 9 pacientes apresentou crescimento de estreptococos do grupo C de Lancefield, fato que não ocorreu em nenhum dos parentes e vizinhos usados como grupo controle. Os estreptococos do grupo C de Lancefield podem ser encontrados como comensais em até 20% da população sadia e eventualmente causam infecções esporádicas e de pequena monta. Porém, quando se identificou a espécie, o crescimento foi *Streptococcus zooepidemicus* e não de *Streptococcus equisimilis*, conforme pode ser encontrado em humanos. Os *Streptococcus zooepidemicus* não fazem parte da flora humana normal.

Duca et al¹ (1969), em um elegante trabalho, descreveram na Romênia um surto que afetou 85 pacientes adultos com amigdalite, febre, enfartamento ganglionar cervical, em que cerca de um terço desenvolvia glomerulonefrite, cujo agente etiológico isolado da orofaringe e gânglios dos pacientes foi o *Streptococcus zooepidemicus*. A forma de transmissão foi o consumo de leite *in natura* de vacas acometidas por mastites por *S. zooepidemicus*.

Posteriormente, foram descritos ao redor do mundo alguns surtos de pacientes que, em contato com animais ou pelo consumo do leite não fervido ou de outros produtos, eventualmente adquiriram o *S. zooepidemicus* e apresentavam quadros infecciosos graves. Para facilitar a identificação do meio de transmissão, foi formado um grupo controle com 50 pessoas residentes em Nova

Serrana que tinham telefone em casa – o que facilitaria a comunicação da equipe médica – e comparamos com 50 pacientes vítimas do surto que também possuíam telefone. Esses pacientes foram submetidos a um inquérito alimentar. Para a surpresa dos autores, o consumo de leite *in natura* não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e o grupo controle. Apenas três produtos lácteos apresentaram diferença estatisticamente expressiva: queijo tipo mussarela, iogurte da marca “Paulista” e queijo fresco. Após alguns dias, uma nova paciente com a síndrome foi identificada. O inquérito alimentar confirmou que ela havia consumido o queijo fresco duas semanas antes. Por meio da identificação do fornecedor de queijo fresco, foi possível localizar o produtor em uma fazenda localizada em comunidade próxima, chamada Quilombo do Gaia, município de São Gonçalo do Pará. Nessa fazenda, duas das vacas cujo leite era destinado à produção do queijo apresentavam mastite. Foi isolado da orofaringe de duas mulheres que manipulavam o queijo o *S. zooepidemicus*. A taxa média de ataque da nefrite era de 4,5 por 1.000 habitantes em Nova Serrana e subia para 18 por 1.000 no vilarejo de Quilombo do Gaia. Depois que o queijo fresco deixou de ser distribuído, não apareceram novos casos de glomerulonefrite na região (Fig. 19.2).

Esse surto deixou clara a necessidade de explicar à população os perigos do consumo de derivados de leite não-pasteurizado. Nos cinco anos seguintes, pelo menos dois outros surtos de glomerulonefrite foram identificados em Minas Gerais. Um na cidade de Garanhém, extremo sul do estado, com 80 casos documentados, e outro na cidade de Oliveira, no centro-oeste mineiro, com quase 20 casos documentados. Os dois municípios distam, respectivamente, cerca de 520 quilômetros e 120 quilômetros de Nova Serrana. Nesses dois episódios não foi identificado o agente causador.

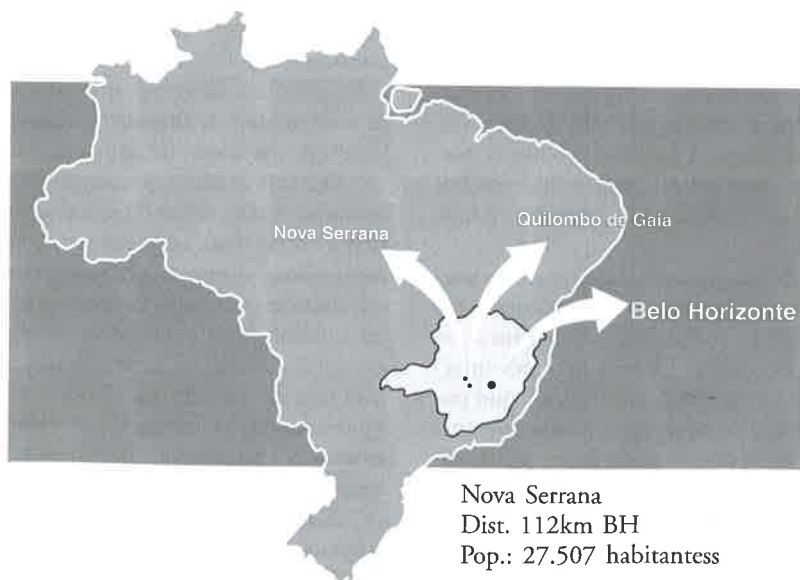


Figura 19.1 – Localização das cidades com surto de GNPE.

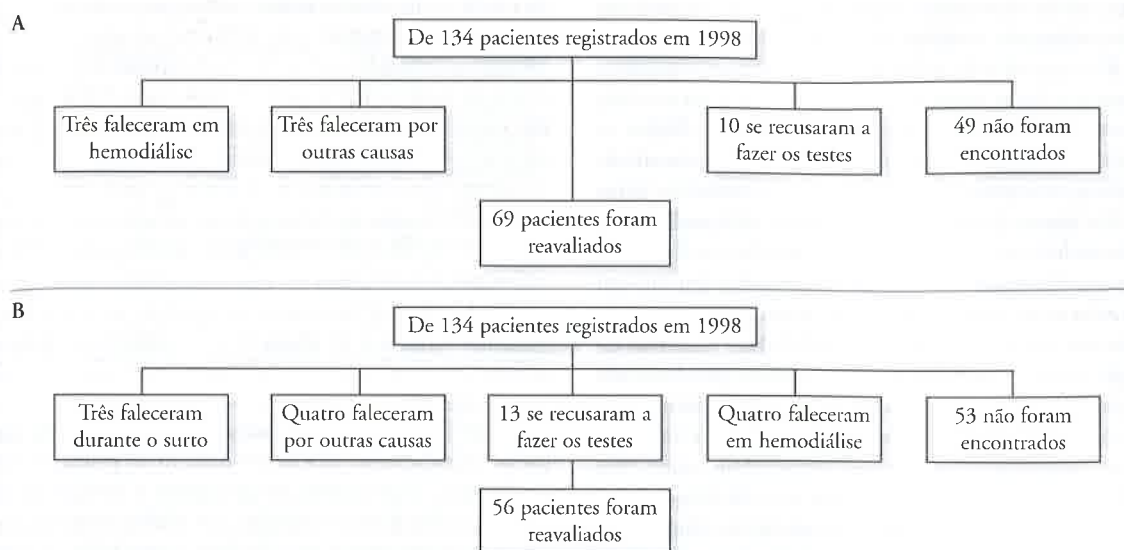


Figura 19.2 -- A) Amostragem de pacientes no seguimento de dois anos. B) Amostragem de pacientes no seguimento de cinco anos.

Em 1999, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em Atlanta, GA, constituiu um laboratório de biotecnologia para confirmar o agente etiológico do surto de Nova Serrana. Das culturas do *S. zooepidemicus* colhidas na cidade foi sequenciada a proteína M, específica do estreptococo de Nova Serrana. Então, criou-se um anti-soro específico contra um anticorpo (Ac) que seria formado em um paciente que eventualmente entrasse em contato com a proteína M própria do *S. zooepidemicus* de Nova Serrana. De 44 casos de pacientes testados, 33 apresentaram o anticorpo circulante contra a proteína M em questão. No grupo controle, apenas 1 em 17 casos registrou o Ac, indicando fortemente que os pacientes que apresentaram a síndrome tiveram contato com aquele antígeno. Após essa confirmação, o próximo passo foi fazer o seguimento desses pacientes, que passaram por exames clínicos e laboratoriais em mais duas ocasiões: após dois anos e após cinco anos do surto (Fig. 19.2).

MÉTODO DE ACOMPANHAMENTO APÓS DOIS E CINCO ANOS DE SURTO

Em julho de 1998, com o propósito de uma investigação epidemiológica, registro e monitoramento de caso, foram revistos todos os cadastros de entrada de pacientes diagnosticados com nefrite no Hospital São José, em Nova Serrana, entre janeiro e julho de 1998. Também foram revistas as fichas de entrada e saída de todos os pacientes atendidos por nefrologistas do Hospital São João de Deus, em Divinópolis, no mesmo período. Nos dois hospitais foram registrados casos da doença. O parâmetro usado para identificar um caso de nefrite em meio aos registros foi a existência de pelo menos dois dos seguintes sintomas da fase aguda: pressão sistólica

acima de 140mmHg e/ou diastólica acima de 90mmHg para adultos ou pressão sanguínea acima do percentil 95 para a idade da criança; edema e pelo menos traços de hematúria ou 30mg/dL de proteinúria. De 152 casos diagnosticados como glomerulonefrite aguda pelos médicos, 17 não preenchiam os critérios de definição mencionados. De 134 casos confirmados, 120 (89%) eram adultos; 97 (72%) foram hospitalizados; 124 entre 126 (98%) tiveram edema e todos tiveram hematúria; creatinina sérica estava maior que 1,2mg/dL em 57 entre 98 (58%) casos; e baixos níveis séricos de C3 foram encontrados em 10 de 12 casos (83%). Nenhum deles teve síndrome nefrótica. Biópsias renais foram obtidas de 9 pacientes. O padrão histológico foi consistente com glomerulonefrite pós-infecciosa aguda. Em um estudo de caso controle, culturas de espécimes de orofaringe coletadas de pacientes e das pessoas responsáveis por fazer o queijo fresco mostraram a presença de *Streptococcus zooepidemicus* pertencente ao grupo C².

Em abril de 2000, os pacientes registrados (n = 134) foram contatados e visitados pelos autores ou por membros do sistema regional de saúde de Divinópolis⁴. Na visita, foi colhida uma nova amostra de urina para realizar o exame de sedimento urinário e o teste da fita (Combur¹⁰-Test M[®], Roche, Mannheim, Alemanha). Também foi recolhida uma amostra de sangue em jejum e feito o histórico clínico do período. Realizou-se um exame físico (que incluía o peso e a altura dos pacientes) e a pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio depois de um descanso de 5 minutos. A média de três medições tiradas com 1 minuto de intervalo foi usada na análise. Considerou-se hipertensão quando a pressão sistólica era mais alta que 140mmHg ou quando a pressão diastólica era mais alta que 90mmHg para adultos ou acima do percentil 95

para a idade da criança. Cada paciente foi cuidadosamente orientado a coletar urina por 24 horas para análise. O recipiente de coleta foi deixado com a pessoa e os pesquisadores voltaram no dia seguinte para recolhê-lo e verificar o horário de duração da coleta. Todos os pacientes foram revisitados depois de um intervalo de duas semanas para um novo exame de coleta de urina por 24 horas. Sangue e urina foram adequadamente conservados a 4°C e levados para um laboratório de estudo em Divinópolis. Quando examinadas em até um dia, essas amostras de urina eram mantidas a 4°C. Caso contrário, eram congeladas a -20°C. Nas amostras de sangue foram dosadas a creatinina sérica (pelo método do picrato alcalino) e uréia (pelo método da urease), usando um espectrofotômetro (E-225D, 1995, da companhia de equipamentos Laboratórios Modernos, São Paulo, Brasil). Para análise do *clearance* de creatinina e da microalbuminúria foi usada a média das duas mensurações obtidas no intervalo de duas semanas. A microalbuminúria foi medida pelo processo de radioimunoensaio com o equipamento gama (Gamma C12, 1997, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Os valores eram considerados anormais quando maiores que 20µg/min. A taxa de filtração glomerular era considerada reduzida quando o *clearance* de creatinina era menor que 80mL/min/1,73m². A análise de urina e sangue foi feita em um laboratório de referência em Divinópolis. A microalbuminúria foi testada em um laboratório de referência na cidade de Belo Horizonte.

Em junho de 2003, cinco anos após o surto, houve uma nova tentativa de contatar todos os pacientes atendidos durante a epidemia (n = 134). Esses pacientes foram visitados em casa por um dos autores ou por um membro do departamento de saúde pública de Divinópolis e todo o processo feito na avaliação de dois anos foi repetido, com exceção da coleta de urina a cada 24 horas. Esse processo foi dispensado uma vez que o *clearance* de creatinina passou a ser estimado a partir da fórmula de Cockcroft e Gault³, evitando assim eventuais erros na coleta da urina.

RESULTADOS DE SEGUIMENTO APÓS DOIS ANOS

Após o seguimento de dois anos em 2000, dos 134 pacientes confirmados de GNPE em 1998, constatou-se que três morreram na fase aguda da doença, 46 não puderam ser localizados, 10 não aceitaram passar por uma reavaliação, três estavam em diálise crônica em outra cidade e três pacientes morreram (depois de passada a fase aguda) de causa não relacionada a doenças renais. No total, foram reavaliados os 69 pacientes restantes após um período estimado de 24 meses do diagnóstico de GNPE (entre 20 e 27 meses). Este grupo não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo que não foi contactado quanto às características como idade, gênero, taxa de hospitalização, presença de edema, pressão sistólica ou diastólica, níveis de uréia e de creatinina e necessidade de diálise (Tabela 19.1).

Tabela 19.1 – Resultados clínicos e laboratoriais após dois e cinco anos de acompanhamento.

Ano de reavaliação	2000	2003
Número de pacientes	69	53
Intervalo médio de tempo após o surto (meses)	24	65
Idade (anos)	39 ± 2	43 ± 17
Hipertensão (PA > 140/90mmHg)	33%	35%
<i>Clearance</i> de creatinina < 80mL/min/1,73m ²	30%	46%
Microalbuminúria > 20µg/min	34%	22%

Dos 134 casos, 10 precisaram de diálise na fase aguda da doença. Três morreram durante o primeiro mês da doença. Outros três recuperaram a função renal. Quatro deles foram mantidos em diálise crônica. Um outro paciente necessitou de diálise por falência renal crônica oito semanas após o surto da doença. Em julho de 2000, depois de checar com os centros de diálise da região, foi confirmado que nenhum outro indivíduo da amostra original (n = 134) precisou de diálise crônica durante esse período.

As características iniciais dos 69 casos localizados após dois anos do surto foram: média de idade de 39 ± 2 anos (variação entre 8 e 81 anos), sendo 94% acima de 15 anos; em sua maioria, eram mulheres e precisaram de hospitalização. Hipertensão sistólica ou diastólica ocorreu em 70% e 64% dos casos, respectivamente. Aumento de creatinina sérica (> 1,2mg/dL) e de uréia (> 45mg/dL) foi encontrado em 62% e 63% dos casos, pela ordem. Cinco pacientes precisaram de diálise. Hematúria (> 10 hemácias/campo de 400x) foi encontrada em todos os pacientes. Dois pacientes permaneceram em diálise crônica. Pressão sistólica ou diastólica alta foi detectada em 27 dos 64 casos (42%). A creatinina sérica estava acima de 1,2mg/dL em 10 de 68 pacientes (12%), e o *clearance* de creatinina, abaixo de 80mL/min/1,73m² em 20 de 67 (30%) indivíduos. Excluídos os dois pacientes em diálise, o *clearance* de creatinina mínimo foi 48mL/min/1,73m².

Após dois anos de seguimento, os 69 pacientes identificados apresentavam as seguintes características: hematúria estava presente em 10% dos casos; três de 63 (5%) pacientes tinham proteinúria (traços ou elevações) no teste da fita. Nenhum tinha síndrome nefrótica. Aumento de microalbuminúria foi detectado em 22 dos 65 (34%) casos (os dois pacientes em diálise não passaram por testes de microalbuminúria). Entre os 65 indivíduos em que microalbuminúria e o *clearance* de creatinina foram avaliados, 9 (14%) apresentaram os dois resultados concomitantemente alterados; 13 (20%) microalbuminúria isoladamente e 9 (14%) apenas redução de *clearance* de creatinina. Trinta e um dos 65 (48%) pacientes tinham pelo menos um desses resultados alterados. Quarenta e cinco entre 67 indivíduos apresentaram pelo menos uma das seguintes alterações: aumento de microalbuminúria, redução de *clearance* de creatinina ou hipertensão arterial.

Indivíduos com microalbuminúria aumentada ($n = 22$) tiveram maior nível de pressão arterial sistólica média \pm DP (152 ± 7 vs. 141 ± 5 mmHg, p não significativo) e PA diastólica média \pm DP (98 ± 4 vs. 88 ± 2 mmHg, respectivamente, $p = 0,02$) no seguimento do que aqueles sem microalbuminúria ($n = 43$). Os grupos com e sem microalbuminúria não diferiram significativamente em relação a outras variáveis observadas, como idade, gênero, hospitalização, presença de edema, pressão arterial, creatinina sérica ou *clearance* de creatinina. Pacientes com *clearance* de creatinina reduzido ($n = 20$) eram mais velhos (45 ± 3 vs. 36 ± 2 anos, $p = 0,05$), tiveram mais frequentemente de se submeter à diálise ($n = 4$, ou 20%, vs. $n = 1$, ou 2%, $p = 0,03$), apresentaram maior elevação da pressão arterial sistólica na fase aguda da doença (174 ± 7 vs. 155 ± 3 mmHg, $p = 0,03$) e tiveram o nível médio de microalbuminúria mais alto no seguimento (19 vs. $10 \mu\text{g}/\text{min}$, $p = 0,06$) do que o grupo com *clearance* de creatinina normal. Outras variáveis analisadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

RESULTADOS DE SEGUIMENTO APÓS CINCO ANOS

Tentou-se em 2003 reavaliar os 134 casos confirmados de GNPE vistos em 1998. Entre eles, conforme foi visto no tópico anterior, três morreram na fase aguda da doença. Na nova avaliação constatou-se que quatro morreram de causas não relacionadas à doença renal (depois de curar-se da fase aguda da doença), quatro morreram durante o programa de diálise; 53 não foram localizados; 13 não aceitaram participar do estudo; e um está em programa de diálise crônica. Da amostra, 56 pacientes foram reexaminados pelo grupo de estudo, após uma média de 65 meses (de 61 a 67 meses). Esse grupo não apresentou características diferentes do grupo de pacientes remanescentes que não foram contatados quanto a idade média, gênero, taxa de hospitalização, presença de edema, pressão sangüínea sistólica e diastólica média; níveis séricos de uréia e creatinina, além de necessidade de diálise (Tabela 19.1).

Dos 134 casos analisados, 11 precisaram de diálise na fase aguda da doença, três morreram até um mês após o diagnóstico e outros três pacientes recuperaram a função renal antes de três meses de diagnóstico. Cinco deles foram mantidos em diálise crônica (sendo que quatro morreram após dois anos em tratamento). Em junho de 2003, após checar com os centros de diálise da região, foi confirmado que nenhuma outra pessoa da amostra original começou o tratamento com diálise crônica durante este período.

Durante o episódio agudo da doença, a idade dos 56 pacientes examinados variava de 13 a 79 anos, sendo as mulheres maioria na amostra. Hipertensão sistólica ou diastólica ocorreu em 73% e 64% dos casos, respectivamente. Sete (13%) dos pacientes estavam usando drogas anti-hipertensivas quando deram início ao tratamento devido a um diagnóstico anterior de hipertensão. Aumento de creatinina sérica ($>1,2\text{mg}/\text{dL}$) e

de uréia ($> 45\text{mg}/\text{dL}$) foi detectado em 61% das amostras. Um paciente precisou de diálise. Hematúria (>10 hemácias/campo de 400x) foi encontrada em todos os pacientes.

Após os cinco anos do surto, um paciente permaneceu em diálise e foi excluído da amostra usada no acompanhamento dos casos. Hipertensão arterial (ou mantida normal com o uso de anti-hipertensivos) foi detectada em 17 dos 56 pacientes (30%). No total, 10 casos (18%) estavam tomando anti-hipertensivos. Nenhum paciente apresentou um nível de creatinina sérica acima de $1,4\text{mg}/\text{dL}$. O *clearance* de creatinina estava abaixo de $80\text{mL}/\text{min}$ em 26 de 56 (29%) casos (destes, era menor que $60\text{mL}/\text{min}$ em 8 pacientes). O menor *clearance* de creatinina encontrado foi $42\text{mL}/\text{min}$. Nenhum caso apresentou hematúria ou leucocitúria. Quatro entre 52 pacientes tiveram proteinúria medida pelo teste da fita. Não houve registro de casos de síndrome nefrótica. Aumento de microalbuminúria foi encontrado em 11 de 51 casos (22%). Trinta e dois de 56 casos (57%) tinham aumento de microalbuminúria e/ou redução do *clearance* de creatinina.

Indivíduos com o *clearance* de creatinina abaixo de $80\text{mL}/\text{min}$ eram mais velhos que outros com função renal normal (54 ± 15 vs. 34 ± 12 anos, $p < 0,001$). Outras variáveis testadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. De oito pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de $60\text{mL}/\text{min}$, cinco tinham idade acima de 60 anos, cinco apresentavam hipertensão e três eram diabéticos.

A comparação com os dados colhidos dois anos após a doença e a evolução dos mesmos pacientes ($n = 56$ atualmente) mostra que o número de casos com *clearance* de creatinina (calculada pela mesma metodologia) entre 60 e $80\text{mL}/\text{min}$ aumentou de 15 (28%) para 18 (34%), respectivamente. Aqueles com valores inferiores a $60\text{mL}/\text{min}$ subiram de 5 (9%) para 8 (15%) casos.

DISCUSSÃO

Quatro surtos anteriores de glomerulonefrite atribuídos a *S. zooepidemicus* foram reportados na literatura⁵⁻⁸. Este capítulo relata um grande surto de GNPE aguda que ocorreu em 1998 em Nova Serrana, causado por *S. zooepidemicus* e que foi relacionado com o consumo de queijo fresco feito com leite não-pasteurizado³. *S. zooepidemicus* foi isolado em culturas feitas a partir de material de orofaringe dos doentes, trabalhadores de fazendas e fabricantes de queijo. Em seguida, foi sequenciada a proteína M da cepa causadora do surto, *S. zooepidemicus M-like gene (szp1)*, e documentada forte presença do anticorpo (Ac) específico para essa proteína M nos pacientes vítimas da síndrome, confirmando a etiologia do surto⁸.

Diferentemente da forma mais comum de GNPE aguda, atribuído a estreptococo do grupo A, que afeta crianças, este e outros casos de glomerulonefrite causada por *S. zooepidemicus* manifestaram-se predominantemente em adultos^{1,5}. Ainda não há explicação para

essa rara distribuição por idade causada por esse microrganismo. Fatores específicos do hospedeiro, assim como a suscetibilidade imunológica relacionada à idade podem explicar o fenômeno.

O maior surto anterior associado ao *S. zooepidemicus* ocorreu na Romênia em 1968¹. De 85 pacientes (87% adultos) com inflamação de garganta e linfadenite, um terço desenvolveu glomerulonefrite. Em outro artigo, há o relato de três casos de nefrite após leve infecção do trato respiratório superior em membros de uma mesma família de North Yorkshire, no Reino Unido⁵. Relatos anteriores de casos agudos de GNPE foram basicamente associados a estreptococo do grupo A⁹⁻¹². Destes, três episódios de epidemias grandes, principalmente em crianças, foram bem descritos. Em 1953, em Red Lake, no estado americano do Minnesota, 63 casos de GNPE foram descritos^{12,13}. Em Trinidad, de 1964 a 1966, houve 760 casos de GNPE^{9,14}. Em Maracaibo, Venezuela, em 1968, 384 casos foram reportados^{11,15}. Uma recuperação completa desses pacientes ocorreu, em sua maioria, após 10 anos de acompanhamento.

Como foi reportado anteriormente, um primeiro levantamento de 69 pacientes de Nova Serrana foi feito dois anos após o surto. Naquele tempo, foi observada uma grande porcentagem (42%) de pacientes com hipertensão; 34% dos casos apresentavam aumento de microalbuminúria e 30% redução do *clearance* de creatinina (calculado a partir da coleção de urinas colhidas em 24 horas) abaixo de 80mL/min⁴. Nos três anos subsequentes à presente avaliação, nenhum outro paciente desenvolveu qualquer doença renal de estágio avançado e um caso continuou em diálise crônica. Dezesesseis casos contatados em 2000 não puderam ser entrevistados no estudo de cinco anos de acompanhamento, mas não parece que tenha havido nenhuma piora no estado geral desses indivíduos.

Na avaliação de cinco anos, em comparação com a de dois anos, e usando a mesma metodologia, a proporção de pacientes com hipertensão e microalbuminúria caiu, mas o percentual de pacientes com função renal reduzida aumentou, sugerindo que, em alguns pacientes, pode ter ocorrido uma perda progressiva da função renal. Entre os oito pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 60mL/min, a maioria deles idosos, cinco eram hipertensos, e três, diabéticos, sugerindo que esses fatores podem afetar negativamente o prognóstico.

Durante o estudo, a hipertensão foi mais frequentemente detectada neste do que em outros surtos de GNPE associados com estreptococo do grupo A^{11,15}. No entanto, pelo menos outras duas séries de GNPE esporádicas em adultos relataram altos índices de hipertensão, 29%¹⁶ e 42%¹⁷, respectivamente, após mais de dois anos de acompanhamento. A prevalência de hipertensão durante o acompanhamento foi maior que o esperado para adultos no Brasil (18%)¹⁸.

Apesar de a proteinúria ser relativamente incomum e nenhum indivíduo ter apresentado síndrome nefrótica, microalbuminúria foi encontrada em 22% dos pacientes. Bizio et al¹⁹ observaram microalbuminúria em

9 de 26 (35%) casos esporádicos de GNPE, após um acompanhamento de 10 anos.

Queda no ritmo de filtração glomerular (RFG) estimada pelo *clearance* de creatinina foi detectada em 49% dos pacientes e está associada de maneira significativa à idade avançada. Cinco pacientes precisaram de diálise crônica desde o surgimento da doença (n = 5 de 134 casos, 3,7%). Na literatura médica, apesar de o prognóstico a curto prazo da glomerulonefrite causada por estreptococo do grupo A ser excelente, com taxa de mortalidade precoce de cerca de 0,5²⁰, o prognóstico a longo prazo ainda causa controvérsia. Vários grupos de pesquisa relataram um prognóstico de longo tempo realmente bom, principalmente nos casos epidêmicos^{12,14} e em crianças^{21,22}. A probabilidade de ter insuficiência renal crônica tem sido menor que 1% em 10 anos²⁰. Outros fatores, como o desenvolvimento de uma síndrome nefrótica^{16,21,23} e determinados achados da histologia renal, ainda são sugeridos como fatores de predisposição à piora do prognóstico^{22,24}. Para os adultos, o prognóstico não é tão favorável quanto para crianças. Em uma recente revisão da literatura²⁵, a proporção de pacientes adultos com anormalidades crônicas em série com mais de quatro anos de acompanhamento alcança 36%. Baldwin et al^{17,26} notaram que 56% das biópsias renais feitas três anos após a fase aguda da doença mostravam sinais de esclerose glomerular global $\geq 10\%$ de glomérulos; 46% de 95 casos acompanhados por mais de dois anos apresentavam proteinúria; 42% tinham hipertensão; e 38%, redução da filtração glomerular renal. Entretanto, esses resultados foram amplamente contestados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma série de dificuldades e interpretações possíveis na comparação dos estudos sobre a evolução de pacientes com GNPE aguda e na interpretação de sua validade. Vários estudos de acompanhamento de casos tiveram resultados diferentes, pois podem ter adotado diferentes critérios para definir GNPE aguda e sua progressão até à cronicidade. A biópsia renal não é normalmente realizada se o paciente não tem anormalidades clínicas ou laboratoriais. Métodos confiáveis de medição do ritmo de filtração glomerular e outros indicadores de acometimento glomerular geralmente não são utilizados. Particularmente, a possibilidade de doenças renais preexistentes sobrepostas é muito difícil de excluir.

É importante lembrar que tendências na seleção dos pacientes avaliados podem ter papel preponderante na interpretação deste e de outros estudos. Nesse contexto, os pacientes estudados aqui representam uma amostra seletiva de casos com sintomas mais graves que consultaram um nefrologista e necessitaram de assistência hospitalar. É possível que casos de menor gravidade tenham sido menos estudados. Outra limitação desse estudo é o fato de não se ter usado um método mais preciso para medir o ritmo de filtração glomerular.

Em conclusão, após uma média de acompanhamento de 5,4 anos, uma considerável porcentagem de pacientes vítimas de GNPE epidêmica devido ao *S. zooepidemicus* continuava apresentando função renal reduzida, aumento de microalbuminúria e hipertensão. Acompanhamento por períodos mais longos serão importantes para avaliar a possibilidade de contínua redução da função renal. Os casos de Nova Serrana continuam sendo acompanhados. Os resultados desse trabalho foram divulgados na literatura científica internacional na ocasião do surto e após dois e cinco anos de seguimento; no futuro, novos dados deverão ser apresentados^{2,4,27,28}.

Esse trabalho comprova que surtos de GNPE aguda ainda ocorrem em nosso país atualmente. É preciso estar atento para se identificar suas causas e prevenir o aparecimento de novos casos. O relato atual mostra como a intervenção médico-epidemiológica foi eficiente na identificação do agente causal, prevenção de novos casos, tratamento e acompanhamento dos pacientes acometidos.

ORIENTAÇÕES PARA CONDUTAS EM SURTO DE GN AGUDA

A abordagem de um surto epidêmico, que se inicia como uma atividade especificamente médica, logo se transforma em um acontecimento de conotações sociais, políticas e econômicas. A seguir, descrevemos algumas orientações que foram adotadas durante a experiência dos autores no diagnóstico e acompanhamento da epidemia de glomerulonefrite. Essas orientações podem ser extremamente úteis para profissionais que precisem abordar o fenômeno.

CONTATO COM AUTORIDADES PÚBLICAS

Primeiramente, é necessário criar uma relação de confiança com as autoridades, seja da área de saúde, seja de outras esferas do poder executivo, para que se construa uma parceria. Isto porque, embora na fase inicial ocorra uma postura de agradecimento pelo interesse em solucionar o problema, conforme o tempo passa e o diagnóstico e a conseqüente interrupção do surto não ocorrem, prejuízos econômicos e uma certa segregação social por parte de outras comunidades são inevitáveis. A partir disso, essas mesmas autoridades podem passar a esconder, quando não negar peremptoriamente, a existência de qualquer surto epidêmico na região. Como conseqüência, a presença de pesquisadores pode não ser desejada, o que implica a negativa de qualquer apoio, quando não de franca hostilidade. Nesse momento, é importante convencer as autoridades de que a postura da busca do esclarecimento denota claramente a seriedade com que a saúde pública é encarada na comunidade.

Além disso, o fato de negar o surto e esperar que ele acabe pela extinção dos pacientes suscetíveis é muito temerária, uma vez que mortes podem ocorrer e que, se o agente não for identificado e eliminado, ele pode voltar a qualquer momento e causar prejuízos ainda maiores.

CONTATO COM OS PACIENTES

Ao abordar os pacientes, é necessário coletar a maior quantidade de dados possíveis na fase aguda da doença. A perda desses dados certamente fará muita falta no futuro e dificilmente será recuperada. Para isso, deve-se submeter os pacientes a uma abordagem clínica bem detalhada, constando de uma anamnese criteriosa e um exame físico rigoroso. Nesse período, todos os documentos devem ser cuidadosamente arquivados, tais como prontuários, fotos de lesões de pele dos pacientes, material utilizado em procedimentos dialíticos etc.

ANÁLISES LABORATORIAIS

Ao coletar amostras de sangue para os primeiros exames, é fundamental criar uma soroteca para que se possa, futuramente, voltar a ela quando necessário. Este soro deve ser acondicionado em um refrigerador capaz de manter uma temperatura inferior a - 20°C. Geralmente, em cidades do interior não se consegue refrigeradores que alcancem essa temperatura nos laboratórios. A solução para o problema normalmente é encontrada nas fazendas que praticam inseminação artificial. Nessas fazendas, o sêmen fica acondicionado em nitrogênio líquido a essa temperatura e pode-se acondicionar, nesses compartimentos, o soro até que ele possa ser transportado a um laboratório com mais recursos.

É indispensável que o laboratório de microbiologia tenha um alto grau de resolatividade. Um laboratório, por exemplo, que possa identificar apenas o gênero, como o estreptococo, ajuda muito pouco. Afinal, os estreptococos fazem parte da flora normal de orofaringe e a detecção dessa bactéria na cavidade oral em nada ajuda no diagnóstico. É preciso identificar a que grupo de Lancefield pertence o estreptococo. Uma boa dica é que o estreptococo do grupo A eleva a ASLO (antiestreptolisina O), enquanto o do grupo C não eleva essa enzima. A identificação do grupo é fundamental, pois só identificando o agente se consegue identificar a forma de transmissão e, conseqüentemente, abortar a epidemia ao interromper a forma de transmissão.

Muitas vezes, o profissional terá de ser muito convincente com as autoridades de saúde, pois elas costumam resistir muito em acionar outro laboratório em outros estados e, especialmente, no exterior antes de esgotar todos os recursos laboratoriais que dispõe, mesmo que esse laboratório não tenha meios para identificar o agente e que tempo seja precioso nesse caso.

Após investigados os agentes mais comuns, pode ser necessário tentar identificar agentes emergentes, o que pouquíssimos laboratórios estão preparados para fazer.

BIÓPSIAS

As biópsias renais devem ser encaminhadas para um patologista de referência e o médico deve estar seguro de que todos os recursos da anatomia patológica, inclusive microscopia eletrônica, estarão disponíveis, uma vez que esse tipo de propedêutica pode ser necessário. Também é interessante ficar claro entre o médico e o

patologista que, se necessário, os fragmentos da biópsia podem ser encaminhados a outro laboratório para que se possa lançar mão de outro recurso mais útil para a pesquisa.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na análise dos dados para a busca do agente, é importante identificar alguns dados epidemiológicos, como:

- a) Em quais faixas etárias a doença tem sido mais prevalente?
- b) Qual gênero foi mais acometido?
- c) Qual faixa socioeconômica foi mais atingida?
- d) Alguma atividade profissional teve predominância?
- e) Alguma corrente religiosa apresentou predominância?
- f) Ocorreu algum aumento no nível de desmatamento recentemente?
- g) Existem relatos de aumento no número de animais silvestres ou urbanos na comunidade?
- h) Existem relatos de fluxos migratórios para a região recentemente?

Após a análise destes dados, é importante dispor em um mapa da comunidade a ocorrência dos casos conforme inúmeras variáveis, tais como:

- a) Onde surgiram os primeiros casos? Existe alguma predominância em determinada região?
- b) Existe alguma região da comunidade onde esses casos ocorreram com maior frequência que outras regiões?

Sempre que possível, é importante ter a colaboração de profissionais com experiência em epidemiologia ou vigilância sanitária para dar apoio às investigações.

ACOMPANHAMENTO

A ficha de acompanhamento deve ter a maior quantidade possível de dados da fase aguda, pois é neles que se baseiam estudos futuros. Os dados socioeconômicos também devem ser incluídos de forma criteriosa. Além do nome do paciente, deve-se anotar o apelido pelo qual é conhecido. Em comunidades do interior, é comum uma pessoa ser conhecida apenas pelo apelido, o que torna muito difícil localizá-la pelo nome próprio. Deve ser feita uma anotação cuidadosa do endereço do paciente e de referências geográficas para sua localização no futuro. É importante solicitar que comunique ao grupo de estudo ou a um vizinho uma eventual mudança de endereço.

Outro fator de suma importância é dispor os dados ao longo da ficha de forma que sejam aceitos amigavelmente pela maioria dos programas de processamento de dados estatísticos, tipo *Epi-info*. A coleta e a disposição de outra maneira costumam gerar enormes dificuldades na hora de reprocessar esses dados.

Na fase de acompanhamento, não basta uma ficha completa. Para a localização do paciente, é necessário um guia que conheça muito bem a comunidade e seus habitantes. Geralmente, motoristas de ambulância e funcionários da saúde pública que tiveram atuação como ajudantes em campanhas eleitorais são de grande valia.

Outra necessidade é a criação de um ambulatório para atender os pacientes vitimados pelo surto. Devido ao desconhecimento do quadro clínico da doença, é comum o paciente recorrer a esse ambulatório diante dos mais variados sintomas, temendo uma recidiva da doença. Nesse momento, aproveita-se para reforçar a confiabilidade da relação médico-paciente e atualizar os dados do paciente para uma posterior reavaliação.

Nas reavaliações laboratoriais, prefira sempre uma logística mais simples. Por exemplo, para inferir o RFG, prefira fórmulas que o estimem em vez de realizar coleta de urina de 24 horas. A coleta pode ser difícil para alguns pacientes, gerando dúvidas na confiabilidade dos resultados.

Essas são algumas observações simples, porém, extremamente importantes. Se não observadas, elas podem gerar enormes dificuldades para a identificação do agente causador do surto e posterior acompanhamento dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUCA E, TEODOROVICI G, RADU C, et al: A new nephritogenic streptococcus. *J Hyg (Lond)* 67:691-698, 1969.
2. BALTER S, BENIN A, PINTO SWL, et al: Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet* 355:1776-1778, 2000.
3. COCKROFT DW, GAULT MR: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
4. PINTO SWL, SESSO R, VASCONCELOS E, et al: Follow-up of patients with post streptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 38:249-255, 2001.
5. BARHAM M, THORTON TJ, LANGE K: Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet* i:945-948, 1983.
6. CDC. Group C streptococcal infections associated with eating homemade cheese, New Mexico. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32:510-516, 1983.
7. EDWARDS AT, ROULSON M, IRONSIDE MJ: A milk-borne outbreak of serious infection due to *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Epidemiol Infect* 101:43-51, 1988.
8. NICHOLSON ML, FERDINAND L, SAMPSON JS, et al: Analysis of immunoreactivity to a *streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* M-like protein to confirm a outbreak of post-streptococcal glomerulonephritis, and sequences of M-like proteins from isolates obtained from different host species. *J Clin Microbiol* 38:4126-4130, 2000.
9. POOH-KING T, MOHAMMED I, COX R: Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med* 277:728-733, 1967.
10. RAMMELKAMP Jr. CH, STETSON CA, KRAUSE RM, et al: Epidemic nephritis. *Trans Assoc Am Physicians* 67: 276-282, 1954.
11. RODRIGUEZ-ITURBE B, GARCIA R, RUBIO L, et al: Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo. Evidence for progression to chronicity. *Clin Nephrol* 5:197-206, 1976.
12. PERLMAN LV, HEDERMAN RC, KLEINMAN H, et al: Poststreptococcal glomerulonephritis. A 10-year follow-up of an epidemic. *JAMA* 194:175-182, 1965.
13. KLEINMAN H: Epidemic acute glomerulonephritis at Red Lake. *Minnesota Med* 37:479-483, 1954.
14. POTTER EV, LIPSSHULTZ AS, ABIDH S, et al: Twelve to seventeen-year follow-up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *N Engl J Med* 307:725-729, 1982.
15. GARCIA R, RUBIO L, RODRIGUEZ-ITURBE B: Long-term prognosis of epidemic poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo: follow-up studies 11-12 years after the acute episode. *Clin Nephrol* 15:291-298, 1981.

16. VOGL W, RENKE M, MAYER-EICHBERGER D, et al: Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. *Nephron* 44:58-65, 1986.
17. BALDWIN DS, GLUCK MC, SCHACHT RG, et al: Long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 80:258-342, 1974.
18. RIBEIRO MBD, RIBEIRO AB, NETO CS, et al: Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension* 3 (Suppl II):233-237, 1981.
19. BUZIO C, ALLEFRI S, MUTTI A, et al: Significance of albuminuria in the follow-up of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 41:259-264, 1994.
20. RODRIGUEZ-ITURBE B: Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 25:129-136, 1984.
21. DODGE WF, SPARGO BH, TRAVIS LB, et al: Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children. *N Engl J Med* 286:273-278, 1972.
22. TRAVIS LB, DODGE WF, BEATHARD GA, et al: Acute glomerulonephritis. A review of the natural history with emphasis on prognosis. *Clin Nephrol* 1:169-181, 1973.
23. HINGLAIS N, GARCIA-TORRES R, KLEINKNECHT D: Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathologic features observed in 65 patients. *Am J Med* 56:52-60, 1974.
24. LIEN JWK, MATHEW TH, MEADOWS R: Acute poststreptococcal glomerulonephritis in adults: a long-term study. *Q J Med* 48:99-111, 1979.
25. SILVA FG: Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis complicating persistent bacterial infection, in *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (5th ed), edited by Jannete JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1999, pp 389-452.
26. BALDWIN DS: Poststreptococcal glomerulonephritis: a progressive disease? *Am J Med* 62:1-11, 1977.
27. SESSO R, PINTO SWL: Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol Dial Transplant* 20(9):1808-1812, 2005.
28. SESSO R, PINTO SWL: Epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus* in Nova Serrana, Brazil. *Kidney Int* 68(Suppl 97):S132-S136, 2005.

20

GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL: ATUALIZAÇÃO

Israel Nussenzveig



INTRODUÇÃO

No sentido mais restrito glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) designa um quadro histológico em que apenas segmentos de glomérulos são lesados (segmentar); além disso, as lesões atingem apenas parcela dos glomérulos (focal), de modo que glomérulos afetados coexistem com glomérulos normais à microscopia óptica. Em sentido mais amplo, GESF corresponde a uma síndrome clínico-patológica caracterizada basicamente por **proteinúria** e que apresenta as lesões acima descritas. A proteinúria é de nível nefrótico em cerca de 80% dos pacientes com GESF. As áreas de lesão segmentar caracterizam-se pela oclusão dos capilares glomerulares, aumento da matriz mesangial, depósitos hialinos e pela adesão desses capilares à cápsula de Bowman. A GESF não é uma doença mediada por imunoglobulinas; apesar disso, depósitos de IgM e C₃ são freqüentemente encontrados à imunofluorescência, no interior dos segmentos esclerosados, concentrados nas áreas de hialinose, mas ausentes nas porções normais do glomérulo. A microscopia eletrônica caracteriza-se pela fusão dos pedicelos, tanto nos glomérulos atingidos como nos normais.

A incidência de GESF vem aumentando em várias partes do mundo nas últimas décadas. Assim, nos Estados Unidos, nos últimos 20 anos, a freqüência anual de GESF primária cresceu de menos de 10% para cerca de 25% das nefropatias de adultos¹. Em revisão de 21 anos efetuada nos Estados Unidos, a insuficiência renal crônica terminal conseqüente à GESF passou de 0,2% em 1980 para 2,3% em 2000². Esse aumento incidiu sobretudo na raça negra, tendo sido quatro vezes maior que nas raças branca e amarela². No Hospital das Clínicas FMUSP, a ocorrência de GESF aumentou de 22,3% no período 1979-1983 para 33,9% no intervalo 1994-

1999³. Nessas duas décadas, a GESF foi o padrão mais freqüente de glomerulopatia primária³, ultrapassando a incidência da glomerulopatia membranosa e da nefropatia da IgA. O mesmo fato ocorreu em hospital de New York, em que a GESF passou a ser a glomerulopatia primária dominante (37,8%) e sua prevalência passou de 19,3% no período 1986-1991 para 58,5% no intervalo 1998-2002⁴.

Nos últimos anos, avanços significativos foram realizados em relação à etiologia e à patogênese da GESF, com possíveis repercussões no tratamento dessa entidade.

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

As múltiplas etiologias da GESF estão mostradas no quadro 20.1. A GESF primária ou idiopática é diagnosticada sempre que não se consegue identificar nenhuma etiologia conhecida.

As alterações genéticas que causam GESF decorrem principalmente de mutações nas proteínas podocina, nefrina, α -actinina 4 e CD2AP dos podócitos. Entre as viroses, é bem conhecida a GESF decorrente do HIV, porém as viroses parvovírus B19, poliomavírus SU40 e o vírus da hepatite C também constituem prováveis etiologias de GESF. Entre as drogas causadoras de GESF sobressai a heroína, mas também são agentes etiológicos o interferon- α , o lítio e o pamidronato.

Outro grupo de GESF secundárias é decorrência da perda de néfrons, congênita ou adquirida. À medida que há destruição progressiva de néfrons, os glomérulos remanescentes sofrem hipertrofia e aumento da pressão intraglomerular. Essa hipertensão nos capilares glomerulares leva à proteinúria, o que acaba acarretando esclerose de áreas dos glomérulos. Exemplos de deficiência

Quadro 20.1 – Classificação etiológica da glomerulosclerose segmentar e focal.

1. Primária ou idiopática
2. Secundária
 - A) Familiar – genética
 - mutações na podocina
 - mutações na nefrina
 - mutações na α -actinina 4
 - mutações na CD2AP
 - B) Associada a vírus
 - HIV
 - parvovírus B19
 - poliomavírus SV40
 - hepatite C
 - C) Induzida por drogas
 - heroína
 - interferon- α
 - lítio
 - pamidronato
 - D) Mediada por respostas de adaptação funcional-estrutural
 - massa renal reduzida
 - oligomeganeftonia
 - agenesia renal unilateral
 - nefropatia do refluxo
 - qualquer nefropatia bilateral crônica avançada
 - inicialmente com massa renal normal
 - hipertensão arterial
 - obesidade
 - anemia falciforme
 - cardiopatia congênita cianótica

congênita de néfrons são a oligomeganeftonia e a agenesia renal unilateral. Hipertrofia glomerular também ocorre em condições de hipoxemia, como na anemia falciforme e nas cardiopatias congênitas cianóticas. Na obesidade maciça, existe redução relativa da massa renal. Por outro lado, qualquer nefropatia bilateral difusa evolui para a insuficiência renal terminal por meio de lesões de GESF, que constituem a via final comum da progressão das nefropatias e da obsolescência glomerular.

VARIANTES MORFOLÓGICAS

São cinco as variantes histológicas da GESF: não-especificada, periilar, celular, de extremidade (*tip lesion*) e colapsante⁵.

A variante **não-especificada** é a mais comum, com as lesões escleróticas situadas em qualquer posição na periferia glomerular. Para seu diagnóstico, é necessário que se excluam as outras quatro variantes. Na variante **periilar**, as lesões situam-se ao redor do hilo glomerular em mais de 50% dos glomérulos. A categoria **celular** caracteriza-se pela hiper celularidade endocapilar, ocupando pelo menos 25% do tufo glomerular e causando oclusão das luzes capilares. A variante **de extremidade** exige a presença, em pelo menos um glomérulo, da biópsia de lesão segmentar na área de 25% do glomérulo que envolve a saída do túbulo proximal. Cabe assinalar que Stokes et al⁶, e Howie et al⁷ e Haas⁸ consideram essa entidade clínico-patológica distinta das de-

mais variantes, com prognóstico mais favorável, cujas características de apresentação e evolução se aproximam mais da doença de lesões mínimas que da GESF. Na categoria **colapsante**, pelo menos um glomérulo da biópsia deve estar colapsado (alargando o espaço de Bowman) e com hipertrofia e hiperplasia das células epiteliais suprajacentes.

FISIOPATOLOGIA

Basicamente, a GESF primária é considerada como consequência de uma **agressão aos podócitos**. Entretanto, recentemente Dijkman et al⁹ demonstraram que as células epiteliais parietais também desempenham papel importante na patogênese das lesões de GESF. Esses autores comprovaram que as células epiteliais proliferantes nas lesões são negativas para os marcadores dos podócitos e coram-se para os marcadores das células epiteliais parietais. Esses resultados sugerem que as cinco variantes de GESF acima descritas constituem estágios na evolução das lesões glomerulares e não lesões independentes¹⁰.

De acordo com a teoria clássica de Shalhoub¹¹, o agente agressor dos podócitos seria uma **linfocina** secretada por um clone de linfócitos T. Essa linfocina circulante, que foi denominada **fator de permeabilidade vascular** (FPV), agiria sobre os capilares glomerulares, desencadeando a proteinúria. Essa origem imunológica explicaria por que parcela apreciável dos casos de GESF primária responde aos tratamentos imunossupressores.

Dentre os pacientes com GESF primária transplantados cerca de 20% sofrem recidiva da doença. A proteinúria de nível nefrótico pode manifestar-se algumas horas ou dias após o transplante ou ocorrer semanas ou meses mais tarde. Ela resultaria da ação do FPV existente na circulação do receptor sobre o rim enxertado. A biópsia do rim transplantado nesses casos comprova a fusão dos pedicelos dos podócitos e a recidiva das lesões de GESF. Com base na teoria patogênica descrita, tentou-se tratar a proteinúria pós-transplante por meio de plasmáfereze e pela adsorção de proteínas plasmáticas pela **proteína A**, obtida de estafilococos. A aférese foi capaz de reduzir a proteinúria de 82% em média na publicação de Dantal et al¹². O isolamento do FPV a partir das colunas de proteína A e sua administração a ratos foram capazes de induzir proteinúria importante nesses animais. A tentativa de reduzir a proteinúria pela plasmáfereze em pacientes com GESF e rins nativos mostrou-se decepcionante. Apesar de múltiplas investigações, persistem atualmente desconhecidas a origem, a composição e o mecanismo de ação do FPV¹³.

Nos últimos anos, as pesquisas de biologia molecular e celular lançaram novas luzes sobre as GESF de origem genética e familiar. Das múltiplas barreiras glomerulares à **perda urinária** de proteínas, a mais importante é o **diafragma da fenda**, membrana que estreita o espaço entre pedicelos adjacentes. Várias proteínas situadas no diafragma da fenda e no podócito foram

descobertas, cujas alterações genéticas resultam em proteinúria e síndrome nefrótica. A **nefrina**, situada no diafragma de fenda, é codificada pelo gene NPHS1 e suas mutações são responsáveis pela síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês. A **podocina** é uma proteína presente no diafragma da fenda, interagindo com a nefrina. Produzida pelo gene NPHS2, suas mutações estão implicadas na GESF infantil autossômica recessiva, resistente aos corticosteróides. Além dessa forma familiar, as mutações da podocina também podem ser responsáveis por formas esporádicas de GESF, tanto em crianças como em pacientes adultos¹⁴. As múltiplas alterações da molécula de podocina estão invariavelmente ligadas a formas de GESF esteróide-resistente¹⁵. As mutações do gene ACTN4, responsável pela proteína α -actinina 4, presente nos pedicelos, produzem uma forma de GESF autossômica dominante. O mesmo tipo de GESF pode resultar de mutações da proteína CD2AP, expressa nos podócitos.

O reconhecimento dessas formas genéticas apresenta profundas implicações no tratamento da GESF. O emprego de corticosteróides e de drogas imunossupressoras é usado para inibir os efeitos deletérios do FFPV, que é um agente imunológico. Entretanto, esse tipo de terapêutica será descabido nos casos de GESF com mecanismo etiopatogênico hereditário genético. Assim, alguns serviços pediátricos já pesquisam sistematicamente mutações da podocina em crianças com GESF idiopática, a fim de evitar o uso inútil de um esquema de corticosteróides¹⁶. A identificação de uma das mutações corresponde à previsão de córtico-resistência. A frequência de mutações da podocina na GESF infantil varia de 20 a 33%.

TRATAMENTO

Nussenzweig¹⁷ reviu a literatura sobre a terapêutica da GESF idiopática, com visão crítica, até 1999, concluindo pela escassez de trabalhos duplo-cegos, controlados, com número adequado de pacientes e com tempo de evolução suficientemente prolongado. Daí a necessidade de novos estudos, de preferência multicêntricos, controlados e com acompanhamento entre 5 e 10 anos. Entretanto, a experiência acumulada nas últimas décadas permite estabelecer os princípios básicos do tratamento.

Todos os pacientes com GESF primária que nunca foram tratados devem receber inicialmente **corticosteróides**. O objetivo básico deve ser estabelecer com segurança se o paciente é **córtico-sensível** ou **córtico-resistente**. Essa classificação é mais importante que o resultado da biópsia ou a variante histológica para estabelecer o prognóstico e a seqüência do tratamento.

Dois grupos de doentes são excluídos *a priori*.

1. Os pacientes com proteinúria não-nefrótica não devem receber corticosteróides, pois seu prognóstico é favorável, e a evolução, benigna: a sobrevida renal ultrapassa os 10 anos em mais de 80% dos casos. O tratamento será apenas sintomático, acompanhando-

do-se cuidadosamente a evolução clínica com a proteinúria de 24 horas e a creatinina sérica. Cerca de 20 a 30% dos doentes com GESF idiopática não são nefróticos.

2. Os pacientes nefróticos com insuficiência renal crônica e creatinina sérica igual ou acima de 3mg em 100mL também não devem receber corticosteróides, pois os riscos de complicações e agravamento são grandes e os benefícios duvidosos. O tratamento será apenas sintomático.

Salvo eventuais contra-indicações (*diabetes mellitus*, úlcera péptica etc.), os demais nefróticos com GESF idiopática devem iniciar o tratamento com prednisona ou prednisolona (as doses são idênticas) na dose adequada e pelo tempo necessário. Grande progresso ocorreu quando Pei et al¹⁸ demonstraram a importância da duração prolongada do tratamento. Ponticelli et al¹⁹ encontraram apenas 15% de remissões completas em doentes tratados por menos de quatro meses, em contraste com 61% dos casos que receberam corticosteróides por quatro meses ou mais. De acordo com Korbet et al²⁰, a proporção de remissões completas foi superior a 30% nos pacientes tratados por mais de cinco meses e inferior ou igual a 20% nos casos tratados por dois meses ou menos.

A prednisona deve ser administrada na dose de 1mg/kg de peso/dia (até o máximo de 80mg), em tomada única após o café da manhã, durante quatro meses. A dose será reduzida gradualmente nos dois meses subsequentes, dando ao tratamento a duração total de seis meses.

Mesmo a remissão parcial persistente, definida como queda duradoura da proteinúria de 24 horas abaixo de 2g e elevação da albumina plasmática acima de 3g em 100mL, implica a melhora considerável do prognóstico do paciente²¹. Com doentes adultos acompanhados durante 5,5 anos, a evolução para insuficiência renal crônica terminal ocorreu em 1,7% dos casos com remissão completa, 13% com remissão parcial e 54% dos córtico-resistentes²².

Os pacientes que não responderem ao esquema proposto com remissão completa ou parcial podem ser definitivamente considerados córtico-resistentes.

Para crianças, a dose recomendada de prednisona é de 60mg/m² de superfície corpórea/dia, em tomadas fracionadas, por quatro meses, seguida de redução progressiva da dose por mais dois meses²². A não-remissão com esse esquema definiria a **córtico-resistência**²³. Com o tratamento prolongado, a proporção de remissões completas alcançou 44% dos doentes. A sobrevida renal de 15 anos foi de 100% nas crianças com remissão completa, em comparação com 51% naquelas que não responderam ao tratamento²³.

RECIDIVAS

Nos pacientes ditos recidivantes **frequentes** ocorrem pelo menos duas recidivas nos seis meses que se seguem ao tratamento. Os recidivantes **infrequentes** têm a primei-

ra recidiva mais de seis meses após a suspensão da prednisona. Os doentes **esteróide-dependentes** são aqueles que voltam a ter proteinúria ainda durante o esquema inicial, na fase de redução da dose do esteróide.

A recidiva **infreqüente** pode ser tratada novamente pelo esquema inicial de prednisona, com boa perspectiva de repetir a remissão (mais de 75%). Esses doentes apresentam bom prognóstico e costumam evoluir com função renal estável.

A ocorrência de recidiva precoce após o tratamento inicial permite prever evolução com recidivas freqüentes. Em geral, essas recorrências são desencadeadas por infecções das vias aéreas superiores.

Para crianças com recidivas **freqüentes**, Broyer et al²⁴ recomendam a administração de prednisona na dose de 60mg/m²/dia durante quatro semanas, seguida de 60mg/m² em dias alternados durante quatro a seis semanas. Daí em diante, a dose é reduzida gradualmente até 15mg/m² em dias alternados, mantidos durante 12 a 18 meses.

Os adultos são tratados com 60mg/dia até o desaparecimento da proteinúria. Em seguida, passa-se para o esquema de dias alternados, a partir de 120mg/48 horas e reduzindo lentamente a dose, até 20mg/48 horas, com a duração total do esquema de um ano.

No **córtico-dependente**, reaparecendo a proteinúria com a redução da dosagem do corticosteróide, eleva-se a dose de prednisona até obter nova remissão. Após algumas semanas, a dose da droga é reduzida lentamente, até se determinar a menor dose capaz de manter a remissão. Muitas vezes é necessário continuar com a dose de manutenção a longo prazo.

O uso prolongado de corticosteróides pode levar a efeitos secundários bem conhecidos, mencionando-se a supressão do eixo hipófise-adrenal, face cushingóide, obesidade, hirsutismo, osteoporose, suscetibilidade a infecções, *diabetes mellitus*, úlcera péptica, parada do crescimento em crianças, catarata e distúrbios psíquicos.

Nos nefróticos com recidivas freqüentes, a repetição de séries sucessivas de prednisona acaba por levar a complicações ou aos efeitos tóxicos acima mencionados. Da mesma forma, os dependentes, quando necessitam de doses de manutenção relativamente elevadas de prednisona a longo prazo, terminam tomando o mesmo rumo. Nessas situações, torna-se obrigatória a utilização de drogas substitutivas, que são de duas categorias: 1. imunossuppressores, como ciclofosfamida, clorambucil e micofenolato; 2. a ciclosporina A e o tacrolimus. A ciclofosfamida e o clorambucil são considerados drogas de segunda linha, ao passo que a ciclosporina A, devido a sua nefrotoxicidade, constitui medicamento de terceira linha²⁵.

Para os nefróticos **córtico-resistentes**, a alternativa terapêutica é a ciclosporina A.

DROGAS CITOTÓXICAS

Ciclofosfamida e clorambucil são opções igualmente válidas. A indicação para o emprego dessas drogas alquilantes decorre da hipótese de que a GESF primária

teria origem imunológica desencadeada pela secreção de linfocina por um clone de células T. Isso sugere que esses medicamentos não devem ser benéficos nos casos de GESF de outras etiologias, como as genéticas, virais e tóxicas²⁶.

A ciclofosfamida é administrada na dose de 2mg/kg/dia durante 12 semanas, em tomadas fracionadas, não devendo a dose total ultrapassar 200mg/kg. A dosagem diária deve ser sempre calculada para o peso seco do paciente, isto é, excluindo os edemas. A diurese será forçada com a ingestão abundante de fluidos, a fim de se evitar a cistite hemorrágica.

O clorambucil é empregado na dose de 0,2mg/kg/dia, em tomadas fracionadas, durante dois meses, de modo que a ingestão total não ultrapasse 12mg/kg. Esse medicamento apresenta melhor tolerância digestória que a ciclofosfamida e não provoca a cistite hemorrágica.

Os resultados obtidos com as drogas alquilantes são melhores quando se administra concomitantemente a prednisona, na dose diária de 20mg.

A resposta terapêutica é praticamente a mesma para a ciclofosfamida e o clorambucil. Também se comportam de maneira similar em face desses agentes citotóxicos os pacientes nefróticos recidivantes freqüentes e os dependentes com GESF: 51% de remissões completas, 23% de remissões parciais e 26% de não-resposta²².

O uso de ciclofosfamida deve ser monitorizado pela **contagem de leucócitos** semanal, suspendendo-se o medicamento na semana em que o resultado cair abaixo de 4.000/mm³, para reinstituí-lo quando a contagem ultrapassar 5.000/mm³. A principal complicação da ciclofosfamida é a **cistite hemorrágica**, causada pela acroleína, resultante do metabolismo da droga. A profilaxia dessa complicação deve ser feita pela ingestão abundante de fluidos, diminuindo o intervalo entre as micções. A ciclofosfamida pode causar alopecia reversível, intolerância gástrica e secreção inadequada de hormônio antidiurético. O clorambucil não produz cistite hemorrágica e sua tolerância gástrica é melhor, mas pode induzir convulsões em crianças. Além da leucopenia, esse citotóxico pode levar a anemia e plaquetopenia, de modo que seu uso deve ser controlado por hemograma completo semanal. Ambos esses agentes imunossuppressores apresentam **toxicidade gonadal**, podendo levar à amenorréia e à esterilidade masculina e feminina. Para reduzir esses riscos, é importante não ultrapassar as doses totais preconizadas. A incidência de disfunção gonadal aumenta muito quando a dose cumulativa de ciclofosfamida ultrapassa 250mg/kg. Os riscos também são mais elevados quando se administram os imunossuppressores durante a puberdade. Os pacientes que recebem drogas citotóxicas estão mais sujeitos a infecções. Os imunossuppressores são também potencialmente **oncogênicos** ou **mutagênicos** e vários casos de leucemia aguda e de neoplasias, como carcinomas de bexiga e rim, foram descritos após seu emprego.

O uso de ciclofosfamida e clorambucil produz resultados muito menos favoráveis nos doentes **córtico-resistentes**: 17% de remissões completas, 15% de re-

missões parciais e 69% de não-respostas. Em consequência do balanço custo-benefício desfavorável, não se recomenda o emprego dessas drogas nos pacientes que não respondem aos esteróides. Para esse grupo de doentes, a opção é a ciclosporina A.

CICLOSPORINA A

A ciclosporina A (CsA) é a medicação de escolha para os pacientes córtico-resistentes. Quando o doente córtico-sensível (recidivante ou dependente) sofre nova recidiva após ter sido submetido a terapia com drogas citotóxicas, também está indicada a administração de CsA.

A CsA é uma droga imunossupressora que inibe os linfócitos B, sendo, pois, indicada no tratamento da GESF primária, cuja patogênese é atribuída ao FPV. Entretanto, múltiplas evidências comprovam que essa droga, além da ação imunológica, exerce **efeito farmacológico antiproteínúrico**, interferindo na permeabilidade glomerular à albumina. Assim, a CsA é capaz de reduzir a proteinúria quando empregada em doenças não-imunológicas, como o *diabetes mellitus* e a doença de Alport.

A dose inicial de CsA não deve exceder 5mg/kg/dia no adulto e 150mg/m² na criança, subdividida em duas tomadas. A seqüência do tratamento é monitorizada por dosagens da droga no sangue total, a cada 15-30 dias, devendo a amostra ser colhida antes da tomada seguinte do medicamento. A concentração da droga no sangue, avaliada por radioimunoensaio monoclonal, é, em geral, mantida entre 100 e 150ng/ml. A administração concomitante de prednisona, na dose de 20mg/dia, permite obter resultados melhores. Durante o tratamento, deve-se evitar o uso de drogas nefrotóxicas ou que interfiram no metabolismo da CsA. Em geral, os efeitos benéficos manifestam-se após um a três meses. Caso não haja resposta após quatro a seis meses, a CsA deve ser suspensa. O tratamento também deve ser interrompido caso a creatinina sérica se eleve de 30% ou mais em relação ao valor inicial. Como a molécula de CsA é fortemente lipofílica, recomenda-se a redução da taxa de colesterol no sangue por meio da administração de estatinas.

Mahmoud et al²⁷ trataram 106 crianças com GESF pela CsA e dose reduzida de prednisona, sendo 45 córtico-resistentes e 61 córtico-dependentes, durante 6 a 48 meses, com período de observação médio de 6,1 anos. A remissão completa foi obtida em 71,7% e a parcial em 7,5% das crianças. As remissões foram de 66,7% nas dependentes e 22,7% nas resistentes. Após a suspensão da droga, as recidivas ocorreram em um terço dos casos.

Os efeitos colaterais mais freqüentes acarretados pelo uso da ciclosporina são hipertensão arterial, elevação da creatinina sérica, hipertrofia gengival e hipertricose.

Com o tratamento pela CsA obtém-se remissão completa em 73%, parcial em 7% e não-resposta em 20% no caso de pacientes córtico-sensíveis. Para os córtico-resistentes observa-se remissão completa em 29%, parcial em 22% e não-resposta em 49%²².

Nos trabalhos iniciais, a CsA foi suspensa após seis meses de tratamento. No entanto, recidivas ocorreram após dois meses e alcançaram 75% dos doentes tratados ao fim de 12 meses²⁸, indicando a necessidade de o tratamento ser prolongado. Recomenda-se, pois, a manutenção da CsA durante 12-18 meses após a ocorrência da remissão, reduzindo-se muito lentamente a dosagem da droga depois disso.

Em resumo, além da córtico-resistência, as principais indicações para o uso de CsA no tratamento da GESF consistem nos casos de esteróide-dependência e nas recidivas freqüentes. As condições prévias para iniciar essa droga são: a) ter realizado o tratamento inicial pela prednisona com dose e duração adequadas; b) apresentar recidiva após tratamento imunossupressor associado a dose pequena de corticosteróide. A principal vantagem do emprego da CsA é a possibilidade de reduzir ao mínimo a administração da prednisona. Interrompem-se, assim, os efeitos secundários do corticosteróide e as crianças podem recuperar o crescimento bloqueado. A freqüência das recidivas quando se suspende ou se reduz a dose de CsA torna necessário que o tratamento seja prolongado, o que, por sua vez, implica o risco de nefrotoxicidade. Substitui-se, assim, a córtico-dependência pela CsA-dependência. A creatinina sérica deve ser cuidadosamente monitorizada no decorrer do tratamento. A associação do corticosteróide ao CsA reduz sua nefrotoxicidade²⁶.

Em estudo de metanálise do tratamento das doenças auto-imunes pela CsA, Vercauteren et al²⁹ constataram que o uso dessa droga acarreta risco adicional de 20,9% para o desenvolvimento de nefrotoxicidade em comparação com terapias alternativas.

MICOFENOLATO MOFETIL

O princípio ativo desse composto é o ácido micofenólico, que bloqueia a biossíntese "de novo" de purina pela inibição da inosina monofosfato desidrogenase, reduzindo assim a proliferação de linfócitos T e B.

Em 2002, Choi et al³⁰ relataram nove casos de síndrome nefrótica por GESF córtico-resistentes ou dependentes tratados com micofenolato e corticosteróide. Um dos doentes obteve remissão completa, e os demais, remissão parcial após 3 a 22 meses de tratamento.

Bagga et al³¹ trataram três crianças córtico-dependentes com micofenolato mais prednisolona em dias alternados durante 11,8 meses, concluindo que a droga reduzia a taxa de recidivas.

Gellermann e Querfeld³² relataram o caso de uma criança com GESF recidivante freqüente, com sinais de nefrotoxicidade por CsA. Acrescentando micofenolato à CsA obtiveram remissão completa, que se manteve por 38 meses.

Barletta et al³³ trataram uma criança córtico-e-ciclofosfamida-resistente com CsA e micofenolato simultaneamente, sem obter benefícios.

Day et al³⁴ empregaram micofenolato associado a dose pequena de prednisolona em dois pacientes adul-

tos com GESF resistente a outras drogas, observando uma remissão completa e outra parcial.

Cattran et al³⁵, em estudo aberto, administraram micofenolato a 18 adultos nefróticos com GESF resistentes a outros medicamentos durante seis meses. Redução substancial da proteinúria foi registrada em oito casos e essa melhora persistiu por um ano em quatro deles.

A dose de micofenolato é de 2g/dia no adulto e 500mg/m² na criança, em duas tomadas. A vantagem do micofenolato consiste na sua boa tolerância e na benignidade dos efeitos secundários: diarreia, leucopenia, vômitos e suscetibilidade a infecções.

Esses relatos podem ser considerados como anedóticos ou preliminares, sugerindo a necessidade de novos estudos, randomizados e controlados, para que se possa avaliar efetivamente a utilidade do micofenolato.

TACROLIMUS

O tacrolimus (FK506) é um antibiótico inibidor da calcitonina, cujo mecanismo básico de ação é muito semelhante ao da CsA, induzindo uma ação inibitória seletiva sobre a ativação e proliferação dos linfócitos T auxiliares CD₄. Sua atividade imunossupressora é cerca de 100 vezes maior que a da CsA.

Segarra et al³⁶ administraram tacrolimus associado à prednisona a 25 pacientes adultos com GESF idiopática CsA-resistentes ou dependentes durante seis meses. Remissão completa foi observada em 10 doentes e parcial em 2 casos. Após a suspensão da droga, houve recidiva em 76% dos pacientes. Tratados novamente durante um ano, houve remissão completa em 38,4% e parcial em 30,7% dos doentes. Após dois anos de evolução, 48% dos casos continuavam em remissão.

Duncan et al³⁵ administraram tacrolimus como primeiro tratamento a seis pacientes com GESF e em cinco outros casos que vinham tomando CsA com remissão e sofreram queda da função renal. Os seis primeiros doentes apresentaram remissão parcial, com redução da depuração de creatinina. Os outros cinco pacientes mantiveram o mesmo grau de remissão, mas evidenciaram melhora da função renal.

Loeffler et al³⁸ trataram pelo tacrolimus 13 crianças com GESF resistentes ou dependentes a várias outras drogas, durante o tempo médio de 6,5 meses. Onze crianças apresentaram remissão completa, uma parcial e uma não respondeu.

A dose de tacrolimus é de 2mg a cada 12 horas no adulto e 0,1mg/kg/dia em doses divididas na criança. Os efeitos secundários observados foram anemia, convulsões e hipertensão arterial. A concentração sanguínea da droga tem de ser monitorizada ao longo do tratamento.

Os estudos acima não são controlados e abrangem poucos pacientes, acompanhados por períodos curtos. O grau de nefrotoxicidade do tacrolimus ainda não foi devidamente determinado. Essa droga não pode ser recomendada com base em evidências, mas constitui opção para os casos não resolvidos pela CsA.

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

O controle da pressão arterial deve ser rigoroso, como em qualquer glomerulopatia crônica, a fim de retardar a evolução para a insuficiência renal crônica terminal. A pressão diastólica deve ser mantida entre 70 e 80mmHg. As drogas anti-hipertensivas preferenciais são os bloqueadores do sistema renina-angiotensina, ou seja, os inibidores da enzima de conversão e os antagonistas dos receptores da angiotensina do tipo AT₁. Esses medicamentos não só baixam a pressão arterial, como também **reduzem a proteinúria**.

Pesquisas recentes sugerem que o uso associado de ambos os tipos de drogas, bloqueando mais completamente a produção de angiotensina II, além de outros mecanismos, seria mais benéfico, acarretando reduções mais acentuadas da proteinúria^{39,40}.

GESF RECORRENTE PÓS-TRANSPLANTE

A taxa de recidiva da GESF idiopática no pós-transplante é da ordem de 30%. Essa recorrência tem sido atribuída à presença na circulação do paciente do FPV, que induziria a proteinúria e a fusão dos pedicelos glomerulares no rim enxertado.

Com base nesse mecanismo patogênico, a plasmaférese e a imunoadsorção com a proteína A têm sido usados para induzir a remissão da proteinúria e a restauração ao normal da arquitetura dos pedicelos. Hubsch et al⁴¹ sugerem que a série de plasmaféreses seja seguida de tratamento de manutenção com micofenolato e bloqueio do sistema renina-angiotensina, o que permitiria a preservação da função do enxerto.

Teoricamente, os pacientes com as formas genéticas de GESF não deveriam sofrer recorrência no pós-transplante. A recidiva é rara na GESF familiar. Entretanto, os pacientes com a forma esporádica de GESF decorrente da mutação da podocina apresentam recidiva, embora a frequência seja reduzida⁴². Para explicar esses casos de recorrência, Ghiggeri et al¹⁴ admitem uma patogênese multifatorial: ao lado da mutação genética, participaria o FPV e talvez a molécula co-estimuladora CD80 (B7-1).

CONCLUSÃO

Os papéis dos corticosteróides, dos agentes citotóxicos e da ciclosporina no tratamento da GESF primária parecem estar bem delineados. O mesmo não ocorre com o micofenolato e o tacrolimus, cuja indicação precisa exige estudos controlados, com elevado número de pacientes e períodos de acompanhamento suficientemente longos.

A GESF de mecanismo genético é relativamente comum na criança e não é rara no adulto. Por isso, seria altamente desejável efetuar a investigação das mutações da podocina em todos os pacientes com GESF antes de indicar qualquer tentativa terapêutica.

Na figura 20.1 é proposto um esquema de tratamento da síndrome nefrótica da GESF idiopática no doente adulto, de acordo com os parâmetros expostos.

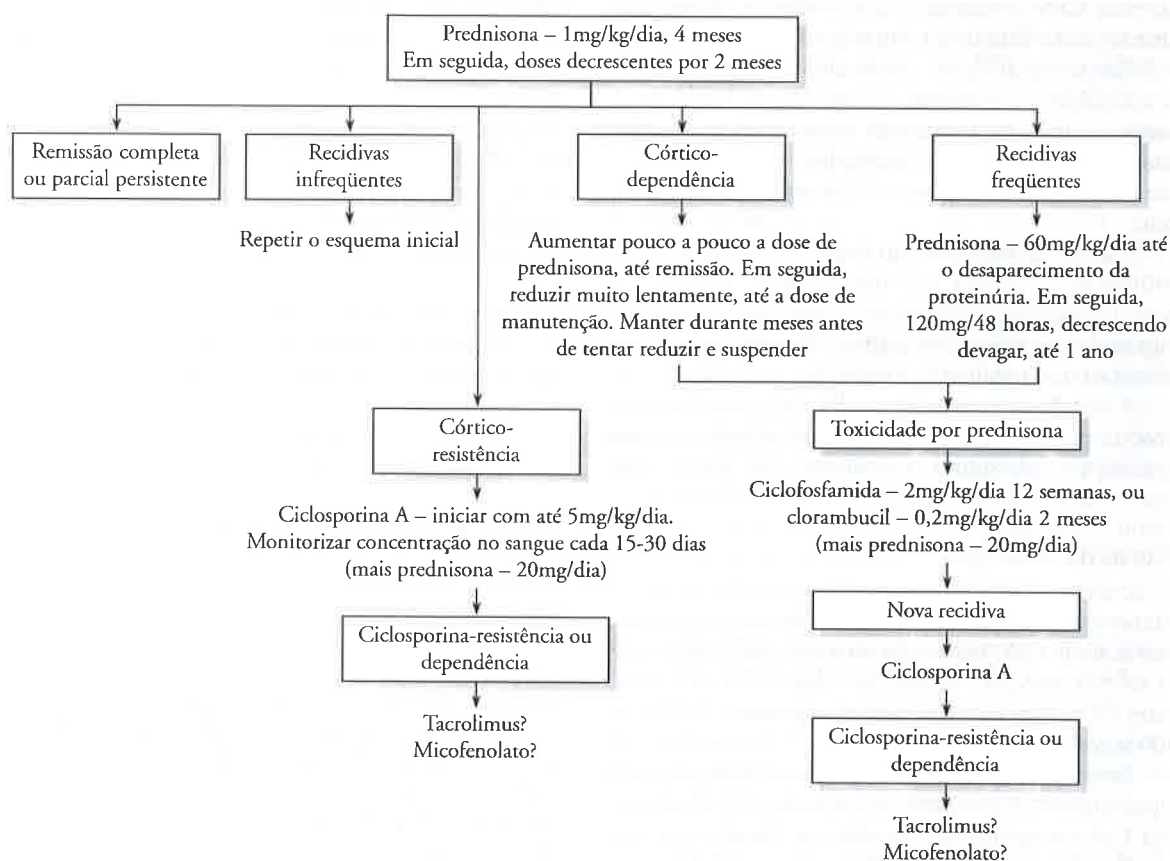


Figura 20.1 – Tratamento da síndrome nefrótica da glomerulosclerose segmentar e focal primária no adulto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FALK RJ, JENNETTE JC, NACHMAN PH: Primary glomerular disease, in *Brenner and Rector's The Kidney* (7th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1293-1380.
- KITTYAKARA C, EGGERS P, KOPP JB: Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 44:815-825, 2004.
- BAHIENSE-OLIVEIRA M, SALDANHA LB, ANDRADE MOTA EL, et al: Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 61:90-97, 2004.
- DRAGOVIC D, ROSENSTOCK JL, WAHL SJ, et al: Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 63:1-7, 2005.
- D'AGATI VD, FOGO AB, BRUIJN JA, JENNETTE JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 43:368-382, 2004.
- STOKES MB, MARKOWITZ GS, LIN J, et al: Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 65:1690-1702, 2004.
- HOWIE AJ, PANKHURST T, SARIOGLU S, et al: Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 67:987-1001, 2005.
- HAAS M: The glomerular tip lesion: what does it really mean? *Kidney Int* 67:1188-1189, 2005.
- DIJKMAN H, SMEETS B, van der LAAK J, et al: The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 68:1562-1572, 2005.
- SCHWARTZ MM: The blind man and the elephant. *Kidney Int* 68:1894-1895, 2005.
- SHALHOUB RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 2:556-560, 1974.
- DANTAL J, BIGOT E, BOGERS W, et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney transplant-recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330:7-14, 1994.
- BRENCHLEY PEC: Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 6):vi21-vi25, 2003.
- GHIGGERI GM, CARRARO M, VINCENTI F: Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy. *Nephrol Dial Transplant* 19:1036-1040, 2004.
- RUF RG, LICHTENBERGER A, KARLE SM, et al: Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15:722-732, 2004.
- NIAUDET P: Podocin and nephrotic syndrome: implications for the clinician. *J Am Soc Nephrol* 15:832-834, 2004.
- NUSSENZVEIG I: Análise crítica do tratamento da glomerulosclerose focal primária, em *Atualidades em Nefrologia 6*, editado por Cruz J, Barros RT, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 2000, pp 78-90.
- PEI Y, CATTRAN D, DELMORE T, et al: Evidence suggesting undertreatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 82:938-944, 1987.
- PONTICELLI C, VILLA M, BANFI G, et al: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 34:618-625, 1999.
- KORBET SM, SCHWARTZ M, LEWIS E: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23:773-783, 1994.

21. TROYANOV S, WALL CA, MILLER JA, et al: Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16:1061-1068, 2005.
22. KORBET SM: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 62:2301-2310, 2002.
23. CATTRAN DC, RAO P: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 32:72-79, 1998.
24. BROYER M, MEYRIER A, NIAUDET P, HABIB R: Minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, (2nd ed), edited by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al Oxford, Oxford Medical Publications, 1998, pp 493-535.
25. BURGESS E: Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence based recommendations. *Kidney Int* 55 (Suppl 70):S-26-S-32, 1999.
26. MEYRIER A: Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update *Nephrol Dial Transplant* 19:2437-2444, 2004.
27. MAHMOUD I, BASUNI F, SABRY A, et al: Single-center experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 20:735-742, 2005.
28. PONTICELLI C, RIZZONI G, EDEFONTI A, et al: A randomized trial of cyclosporine in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377-1384, 1993.
29. VERCAUTEREN SB, BOSMANS J-L, ELSEVIERS MM, et al: A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in auto-immune diseases. *Kidney Int* 54:536-545, 1998.
30. CHOI MJ, EUSTACE JA, GIMENEZ LF, et al: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61:1098-1114, 2002.
31. BAGGA A, HARI P, MONDGIL A, JORDAN SC: Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 42:1114-1120, 2003.
32. GELLERMAN NJ, QUERFELD U: Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 19:101-104, 2004.
33. BARLETTA G-M, SMOYER WE, BUNCHMAN TE, et al: Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 18:833-837, 2003.
34. DAY CJ, COCKWELL P, LIPKIN GW et al: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17:2011-2013, 2002.
35. CATTRAN DC, WANG MM, APPEL G et al: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 62:405-411, 2004.
36. SEGARRA A, VILA J, POUL, et al: Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporine-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 17:655-662, 2002.
37. DUNCAN N, DHAYGUDE A, OWEN J, et al: Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 19:3062-3067, 2004.
38. LOEFFLER K, GOWRISHANKAR M, YIU V: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 19:281-287, 2004.
39. WOLF G, RITZ E: Terapêutica combinada com inibidores da ACE e bloqueadores do receptor da angiotensina II para sustar a progressão da doença renal crônica: patofisiologia e indicações. *Kidney Int* (edição portuguesa) 1:1-14, 2005.
40. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2003.
41. HUBSCH H, MONTANE B, ABITBOL C, et al: Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol* 20:210-216, 2005.
42. VINCENTI F, GHIGGERI GM: New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 5:1179-1185, 2005.

21

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA CRESCÊNTE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Omar da Rosa Santos
Luiz Paulo José Marques
Henrique Novo Costa Pereira



INTRODUÇÃO

Temos examinado uma série de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) desde 1967; há um ano a série atingiu 145 pacientes, admitidos inicialmente em enfermarias de Doenças Renais ou de Medicina Interna, tratando-se de um conjunto de doentes com enfermidade grave generalizada que incluiu, exceto em seis, manifestações de nefrite. Isso diferencia a série estudada de outras, que incluem numerosos pacientes acompanhados em ambulatórios clínicos ou de doenças reumáticas, como uma série paraense de 104 doentes¹ e outra paulista², no Serviço de Reumatologia da UNIFESP, de 509 enfermos, nas quais a nefrite se evidenciou em cerca de 45% e 40%, respectivamente.

A contar da metade da década de 1960, chamou à atenção a inclusão de vários pacientes que exibiam a forma crescêntica rapidamente progressiva da nefrite lúpica, freqüentemente verificada na eclosão da enfermidade, ostentando, ao lado de crescentes celulares frescos na maior parte (Fig. 12.1B), marcadores classicamente descritos na nefrite do LES e hoje menos freqüentemente encontrados, provavelmente pela ação de medicamentos potentes aplicados desde o momento do diagnóstico. A figura 21.2 inclui, retirados de dois dos pacientes, os aspectos típicos dos corpúsculos hematoxilínicos, trombos hialinos às miríades, alças de arame, arterite necrotizante, além de crescentes frescos, cariorrexe e nefrite intersticial. A experiência acumulada durante os anos da observação permitiu reunir 24 pacientes que exibiram a nefrite crescêntica no momento

da expressão da doença, ou, secundariamente, sotoposta em outras modalidades da nefrite lúpica.

Em uma primeira comunicação³, estudamos 6/62 casos, tratados com doses elevadas de corticosteróides, agentes citostáticos, dipiridamol e anticoagulantes, logrando-se a recuperação de razoáveis parcelas da função renal desgastada catastróficamente. Desse modo, ao reunirmos 8/74 casos⁴, sugerimos, vindo a insistir posteriormente⁵⁻¹⁰, que a modalidade crescêntica constitui um padrão que não é raro na classe IV da glomerulonefrite lúpica – (classificação da WHO – *World Health Organization*)¹¹, expressando verdadeira situação de urgência que convém identificar com presteza, a partir de sinalizadores clínico-laboratoriais, por requerer tratamento intensivo capaz de interferir no prognóstico.

Com efeito, a revisão recente, da lavra de Weening et al¹¹, da classificação da nefrite lúpica, não consagra a nefrite crescêntica como uma variedade do tipo IV das nefrites difusas proliferativas. Contudo, da classe IV, recomenda a menção da porcentagem dos glomérulos afetados pela necrose fibrinóide e pelos crescentes celulares e estimula a adoção de escores semiquantitativos de atividade e cronicidade das lesões, sempre enfatizando que a interpretação dos dados das biópsias renais deva ter a participação do nefrologista clínico.

Neste capítulo apresentamos alguns dados clínico-patológicos retirados dos 24 casos de glomerulonefrite lúpica crescêntica (GNC-LES) acompanhados, depois da análise dos principais tópicos referentes às glomerulonefrites crescênticas (GNC).

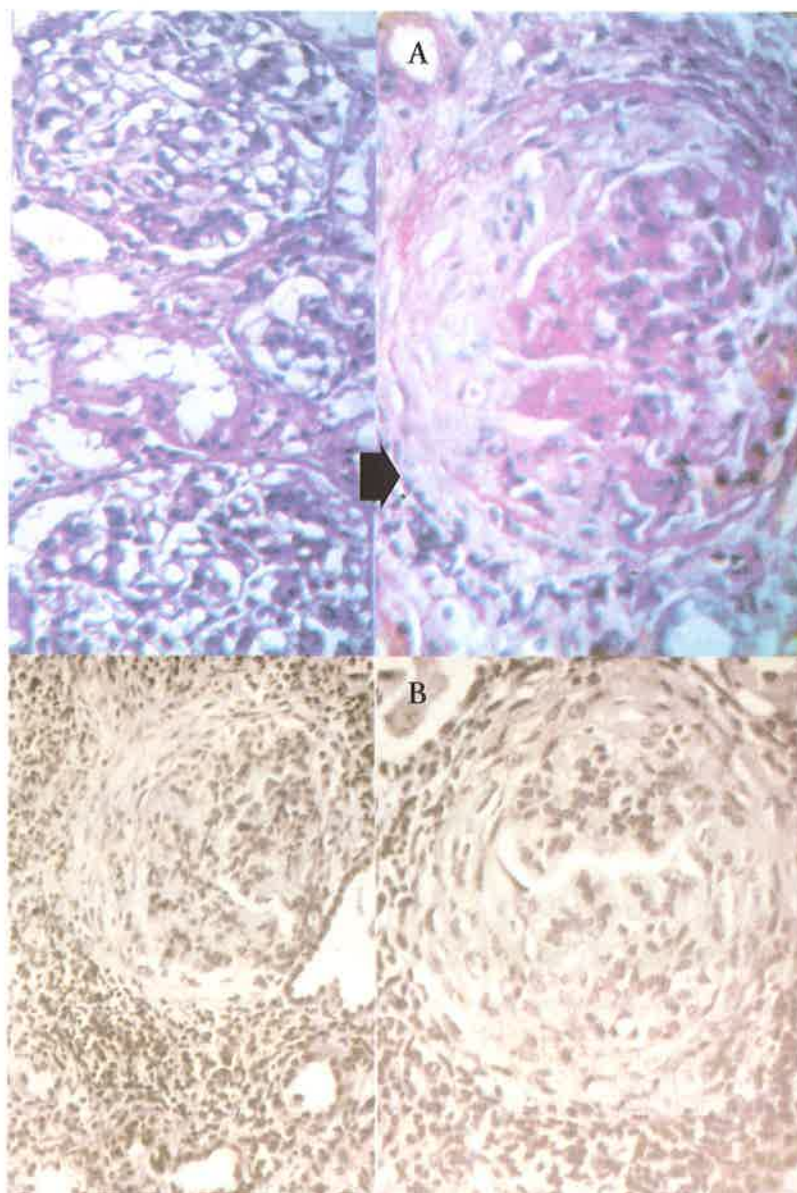


Figura 21.1 – A) Nefrite crescêntica (PAS 400x) com crescentes fibro (F) celulares (C) desenvolvida rapidamente em paciente que tinha feito biópsia renal anterior com nefropatia mesangial (HE 240x), depois de injeção de soro antitetânico (caso 6 da Fig. 21.8). B) Caso de glomerulonefrite difusa proliferativa crescêntica (classe IV) (caso 1 da Fig. 21.8) (HE 240x); a paciente apresentou recuperação funcional parcial depois de quatro meses sob diálise.

GLOMERULONEFRITE CRESCÊNICA

Analizando os conceitos históricos na glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), Rees e Pusey¹² mencionam que Volhard e Fahr¹³ descreveram, em 1914, a proliferação extracapilar nas GN, havendo Ellis introduzido em 1942¹⁴ a denominação “rapidamente progressiva”, por conduzir à falência renal em semanas a meses; Davson et al¹⁵ (1948) descreveram casos de vasculite sistêmica com necrose fibrinóide e crescentes epiteliais disseminados. Na década de 1960, numerosos estudos clínico-patológicos focalizaram as ditas “nefrites crescên-

ticas”, já se distinguindo as formas pós-estreptocócicas de outras nas quais foram identificados anticorpos contra a membrana basal glomerular (MBG); o fato é que menos de 10% dos pacientes sem tratamento conseguem sobreviver, sem depender de diálise, após cerca de um ano. Tornou-se claro que os crescentes celulares constituíam uma característica, sobreposta, em diversas formas de GN, sendo pois a GN crescêntica uma condição heterogênea.

Neild et al (1983)¹⁶ categorizaram as GN crescênticas naquelas que: ou exibiam anticorpos anti-MBG dispostos linearmente (entre estas a síndrome de Good-

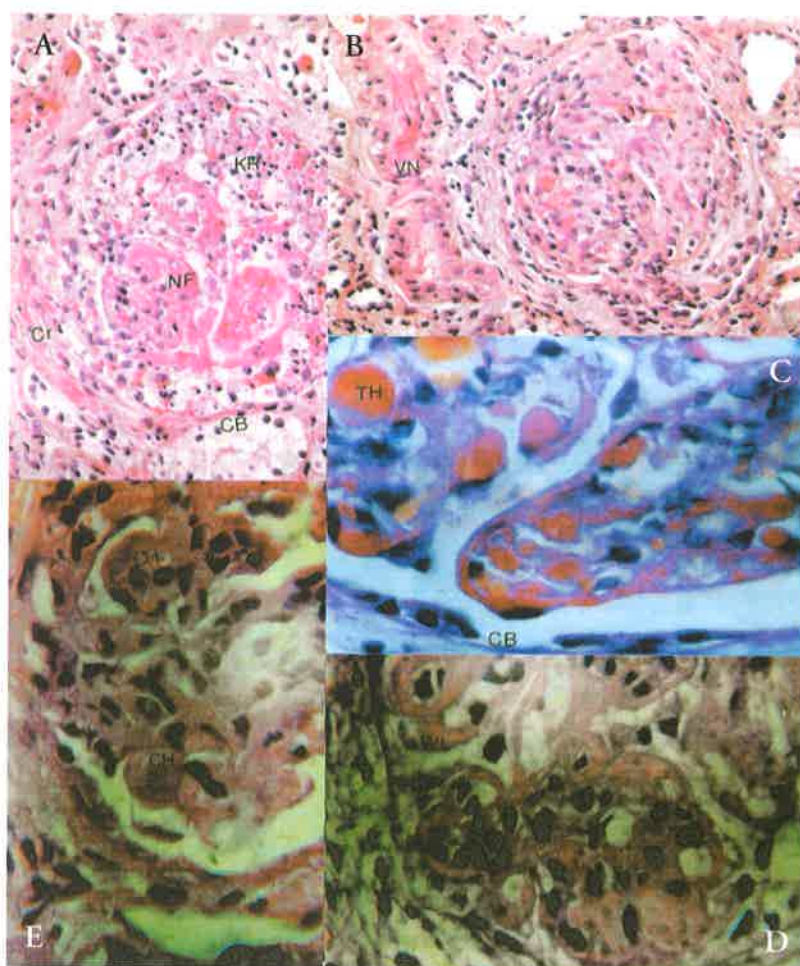


Figura 21.2 – Principais características da nefrite lúpica verificados em dois pacientes (A, B e C, caso 3 e D e E, caso 20 da Fig. 21.8). A) Glomérulo crescêntico com depósitos maciços de necrose fibrinóide (NF) e cariorrexe (KR) extensa (PAS, 400x). B) Glomérulo crescêntico com depósitos fibrinóides e vasculite necrotizante (VN) da arteríola aferente (PAS, 400x). C) Segmento de glomérulo com lóbulos exibindo proliferação difusa, incluindo miríades de trombos hialinos (TH) em luzes capilares (PAS, 1000x). D) Segmento de glomérulo exibindo várias alças de arame (WL), proliferação mesangial e alguns trombos hialinos (HE 1.000x). E) Segmento de glomérulo com proliferação difusa, aderência tufocapsular e dois corpúsculos hematoxilínicos típicos (HE 1.000x). Duas biópsias renais obtidas na fase aguda da instalação do LES como GN crescêntica, antes do início do tratamento.

pasture), ou ostentavam depósitos imunes proeminentes nos glomérulos, ou detinham discretos depósitos de imunoglobulinas que poderiam, inclusive, faltar. Tornou-se claro que o prognóstico estava vinculado ao percentual dos glomérulos envolvidos por crescentes. A oferta do tratamento nos estágios mais iniciais da doença, mesmo fases que não chegavam a permitir a clara definição de GN crescênticas, mostrou-se capaz de melhorar o prognóstico, por controlar os eventos imunopatogênicos, por suprimir a inflamação aguda e por limitar as cicatrizes escleróticas. Fixou-se assim o entendimento de que as GN crescênticas constituíam condições que revestiam verdadeiras emergências histopatológicas cuja identificação precoce, tempestiva, permitiria a adoção de medidas terapêuticas capazes de

abrandar os processos biopatológicos em curso, propiciando poupar as unidades funcionais renais de destruição que conduz à falência renal.

As GN crescênticas humanas sucedem em um leque de entidades nosológicas: 1. infecções (GN pós-estreptocócica, endocardite bacteriana, nefrite do *shunt*, abscessos viscerais); 2. vasculites (granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein, poliarterite microscópica, crioglobulinemia); 3. GN auto-imune (doença anti-MBG); 4. GN idiopáticas: por IgA, membranoproliferativa, membranosa, nefrite hereditária; 5. doenças extra-renais (neoplasias malignas, reações a drogas, hipertensão arterial maligna etc.); e 6. doenças do tecido conjuntivo, incluindo a policondrite recorrente, a esclerose sistêmica e o lúpus eritematoso sistêmico.

Para conhecer a natureza, a arquitetura e a patogênese dos crescentes glomerulares, convém mencionar o trabalho de Rich¹⁷ que creditava a formação dos crescentes à interação das células do epitélio glomerular com elementos da coagulação, na qual foi constatado que a fibrina integrava os crescentes, encontrando-se pois, no espaço de Bowman, fatores da coagulação, fator tecidual, materiais trombogênicos e depois identificado o inibidor do ativador do plasminogênio¹⁸. A demonstração de rupturas na MBG¹⁹ constitui o argumento estrutural favorecedor dessa tese, permitindo a união dos efeitos de fatores da coagulação, ativados, e de citocinas pró-inflamatórias, promovendo-se a infiltração de leucócitos e a proliferação das células epiteliais, que formam a textura celular dos crescentes ao lado dos macrófagos²⁰, pois estes e os monócitos penetram o corpo crescêntico provenientes tanto dos capilares quanto do interstício periglomerular, onde existem desde o início da GN. Há dados experimentais, bem revistos por Jennette²¹, de que a apoptose se instala nas células dos crescentes decorrida tão-somente uma semana, precipitando-se o acúmulo de colágeno, produzido pelas células epiteliais, e a infiltração de fibroblastos, regendo-se a transformação do crescente, de celular até fibrótico, pelo TGF- β (fator de crescimento transformador-beta).

Os monócitos e seus derivados diferenciados intersticiais, os macrófagos, participam definitivamente do curso das nefropatias, glomerulonefrites e enfermidades tubulointersticiais, determinando o prognóstico²² por meio de atividades citotóxica, anti-angiogênica e fibrogenética. O recrutamento e o tráfego dos monócitos pelos tecidos, incluindo a formação de rolos mediada por selectinas, a aderência mediada por integrinas, a migração transendotelial com a participação de quimiocinas, a ativação de produtos de complemento, de fatores estimuladores de colônias macrofágicas, de osteopontina; de células T; de lipídios inflamatórios, do sistema renina-angiotensina etc., permitem investigar os principais mecanismos da lesão renal: proteinúria, hipóxia crônica e papel das citocinas derivadas dos glomérulos. Crescem as indicações de que intervenções nos fatores que recrutam, ativam ou derivam de macrófagos possam oferecer o caminho para combater terapêuticamente as nefrites, melhorando-lhes o prognóstico.

Os debates relativos à composição dos crescentes vêm prolongando-se por décadas. Na maioria das publicações consta que os crescentes são compostos de células epiteliais parietais da cápsula de Bowman, juntamente com monócitos, macrófagos e miofibroblastos, estes predominando quando há ruptura na cápsula (Fig. 21.3-C). Diversos autores, listados por Bariéty et al²⁰ negam a participação das células epiteliais viscerais, já que não é costume se expressarem marcadores podocitários nos crescentes. Barisoni et al²¹ procuraram centrar no fenótipo dos podócitos uma teoria unificadora, observando que a lesão primária nos podócitos induz notória modificação do fenótipo, do que decorre impacto na citoarquitetura. Também verificaram que nas GN vinculadas ao HIV e à esclerose segmentar focal

colapsante vários sinalizadores da maturidade dos podócitos deixam de se expressar (WT-1, CALLA, C_{3b}, GLEPP-1, podocalixina e sinaptopodina) enquanto o indicador de proliferação Ki-67 passa a ser evidente. Aparentemente, instala-se como uma regressão fenotípica que bloqueia diversos genes, além dos já citados, como nefrina, podocina, CD2aP, inibidores das quinases dependentes de ciclinas (p²⁷ e p⁵⁷), enquanto pode passar a expressar-se a citoqueratina, que usualmente identifica o epitélio parietal. Modificam-se certos epitópos estabelecendo-se um fenótipo desregulado, diferenciando-se ou transdiferenciando-se de células pela aquisição de epitópos de macrófagos ou de miofibroblastos.

Recentemente, comprovou-se que os podócitos participam efetivamente da formação dos crescentes^{20,25} estabelecendo pontes entre as membranas basais dos capilares glomerulares e da cápsula de Bowman, inicialmente ainda expressando seus marcadores usuais, que depois se perdem. A publicação atual de Bariéty et al²⁰ comprova que os podócitos com o fenótipo desregulado participam dos crescentes em duas enfermidades: GN crescêntica por anticorpo anti-MBG e GN classe IV (WHO) do LES, esta tratada neste capítulo.

Do mesmo modo, o epitélio parietal da cápsula de Bowman participa da formação dos crescentes nos glomérulos humanos, especialmente na zona do pólo vascular, onde constroem pontes sobre o espaço urinário, entre podócitos viscerais e parietais, contribuindo para a ocorrência de filtração desse nível, para o interstício do aparelho justaglomerular e para o interstício peritubular²⁶. As células localizadas nos sítios podocitários adquirem epitópos macrofágicos, proliferam e dediferenciam-se, fixando-se assim o conceito de podocitopatias para sublinhar a gênese dos crescentes²⁷ com os podócitos expressando epitópos macrofágicos; já os miofibroblastos não parece advirem dos podócitos, senão de células citoqueratina-positivas.

Tais dados já exigem do médico clínico a capacidade de reconhecer a GN crescêntica no nascituro para atuar terapêuticamente: porque a gravidade da insuficiência renal, de que depende o prognóstico, determina o desfecho^{21,28}; porque se comprova que em GN crescênticas graves, por doença anti-MBG, é possível alcançar recuperação sustentada da função renal na maioria dos pacientes com creatinina sérica inferior a 5,7 mg/dL e em cerca da metade daqueles com níveis até mais elevados, conquanto não dependam de diálise²⁹; porque, do exame de 96 pacientes com GN associada com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA-GN) pelo grupo europeu de estudo de vasculites³⁰, resultou que as lesões "ativas" podem ser reversíveis e associadas com a recuperação funcional renal com o auxílio do tratamento, havendo boa correlação entre os crescentes segmentares e celulares e a recuperação do *clearance* da creatinina após 18 meses, embora não se veja o mesmo com os crescentes fibróticos, em favor do entendimento de que o glomérulo crescêntico conserva potencial de recuperação até um certo ponto, de *no return*³¹. Ade-

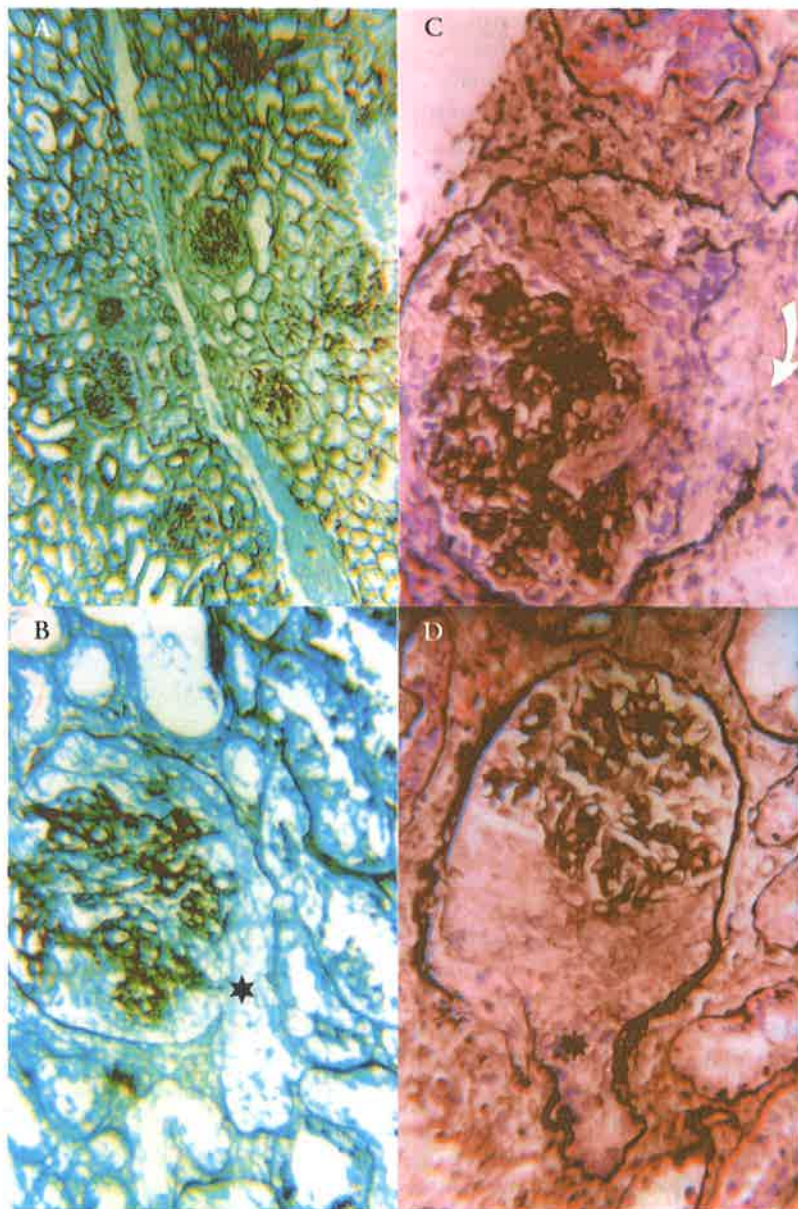


Figura 21.3 – A e B) Caso de GN crescêntica (caso 24 da figura 21.8). **A)** Nefrite crescêntica difusa exibindo exuberância aparente dos podócitos (Grocott, 80x). **B)** Glomérulo com colapso dos tufos e crescente circunferencial que mergulha* pelo tubo proximal (Grocott, 240x). **C e D)** Caso de GN crescêntica grave expressada no segundo trimestre de gestação (caso 10 da figura 21.8). **C)** Observa-se o crescente emanado de rupturas dos tufos capilares (Prata, 400x) promovendo também a ruptura da cápsula de Bowman (seta). **D)** Observa-se (Prata, 400x) denso crescente celular que rompe a cápsula de Bowman e obstrui por completo a saída do tubo proximal pelo qual o crescente se estende*.

mais, verifica-se que podócitos são excretados, viáveis, na urina de diversas nefroses e GN experimentais, re-
tendo e recuperando potencial de replicação, favore-
cendo a compreensão de que não são células de todo
diferenciadas, sendo possível restaurar a população po-
docitária³², fato compatível tanto com a recuperação
funcional nas GN crescênticas quanto com a preven-
ção da nefropatia terminal.

GLOMERULONEFRITE CRESCÊNICA NO LES

O grupo do NIH (*National Institutes of Health –
EUA*)³³ estudou a ocorrência da GN crescêntica no LES,
observando que uma parte relativamente pequena dos
pacientes (em geral menos que 10%) costuma expressá-
la. Conquanto alguns crescentes celulares costumam
estar presentes nos casos de LES com a nefropatia do

tipo IV (GN difusa proliferativa), não chegam, na maioria dos casos, a apresentar porcentagens elevadas dos glomérulos nem circundá-los por completo. A nefrite crescêntica nos LES foi, contudo, descrita em 10 pacientes³⁴, depois acrescidos de mais seis³⁵, e em 13% na série de Leaker et al de 135 pacientes³⁶. Na série de Magil et al³⁴, de 45 pacientes, embora de pequeno número, sugere-se que a ocorrência de nefrite crescêntica estabelece expectativa elevada de instalação de insuficiência renal. A série do NIH³³, de 166 pacientes, inclui 10 com nefrite crescêntica, com desfecho funcional desfavorável em 20% aos dois e 50% aos trinta meses.

Os casos de LES com rápido declínio da função renal costumam mostrar diversas combinações de GN difusa proliferativa, depósitos imunes subendoteliais maciços, notáveis graus de cariorrexe e necrose fibrinóide e uma substancial proporção de glomérulos circundados por crescentes celulares. Não raro, a superveniência de gravidez ou infecções intercorrentes incitam a aceleração da nefropatia. Por vezes, a deterioração funcional instala-se em pacientes com nefropatia já estabelecida, relativamente compensada. Ainda, as reconhecidas intertransformações dos padrões lesionais renais podem desaguar na expressão de formas ativas, degradativas da função renal (Fig. 21.1A).

Os auto-anticorpos reativos contra nucleossomos engendram imunocomplexos depositados de forma subendotelial nos rins, adjacentes à corrente circulatória, atraindo o sistema complemento, as citocinas e outros fatores promotores da lesão e da proliferação celular, que levam à esclerose. À semelhança do que observamos na GN crescêntica do LES^{6,8,38}, Tatenó et al³⁹ associaram o grau de disfunção renal, o grau da proteinúria e a hipocomplementemia à extensão dos depósitos imunes subendoteliais. Do mesmo modo, os graus de cariorrexe e de necrose fibrinóide (Fig. 21.2A-B) indicam inflamação fulminante, em geral sendo péssimo o prognóstico quando 50% ou mais dos glomérulos estiverem envolvidos. Os crescentes celulares indicam grave glomerulopatia, associados com hemorragia dos capilares, criando-se um estado de coagulação, entrada de macrófagos e proliferação epitelial capaz de comprimir o tufo e obstruir o fluxo do filtrado, decorrendo a destruição da arquitetura glomerular e a deterioração abrupta da função renal.

Apesar de a frequência da nefrite crescêntica (50% ou mais dos glomérulos com crescentes exuberantes) (Fig. 21.4A-C) no LES não ser tão elevada, cerca de 40% das biópsias renais na nefrite lúpica contêm certa porcentagem de crescentes epiteliais. Estes indivíduos apresentam maior risco de insuficiência renal que aqueles em que faltam os crescentes³³, como mostrado na publicação de Yeung et al³, que demonstrou maior proteinúria e maior probabilidade de insuficiência renal entre os casos de nefrite crescêntica do LES.

A literatura concorda que, apesar dos sucessivos avanços no tratamento, a GN lúpica grau IV (WHO) costuma levar entre 20 e 30% dos pacientes à insuficiência renal terminal^{40,41} em razão tanto da gravidade

das lesões na instalação da GN quanto da frequência de novas lesões, assestadas nos surtos de agudização da enfermidade. Com efeito, referem-se tais *flares* em mais da metade da série de 91 casos italianos⁴¹, identificando-se os mais jovens, com elevado índice de atividade na biópsia renal (principalmente cariorrexe extensa), com maior número de *flares*, proteinúria grave e creatinina sérica mais elevada de início, como aqueles mais propensos a deixar prosperar a insuficiência renal. O acompanhamento de alentada série de 71 pacientes com rebiópsia após seis meses⁴² demonstra que as recaídas na nefrite determinam o prognóstico funcional, mas nem sempre. Efetivamente, de 18 pacientes cuja creatinemia duplicara, sete não haviam respondido ao tratamento e 11 experimentado recaídas; entre outros 47, houve recaídas em 11, sem elevação da creatinina sérica; nas rebiópsias foi verificada reversão parcial da fibrose intersticial em 17 casos e também de cicatrizes glomerulares em 11, coincidindo, nestes, com bom prognóstico da função. Os componentes de inflamação à biópsia renal indicaram prognóstico funcional, correlacionando-se com a fibrose. Provavelmente, a sotoposição de sucessivas lesões sobre um baixo grau de lesões prévias, revertidas, protege contra a progressão da GN. A rebiópsia apresenta, aparentemente, a capacidade de identificar os pacientes em quem o tratamento foi incapaz de identificar a inflamação tecidual, propensos a sofrerem de insuficiência renal crônica. Os crescentes estão entre as lesões glomerulares mais diretamente ligadas com o prognóstico. Do mesmo modo Chan²⁸ analisa a prevenção da instalação da insuficiência renal na GN-LES grave, atribuindo determinismo às lesões previamente instaladas e não resolvidas.

Cabe, por fim, indicar que a GN crescêntica no LES, apesar de pouco enfatizada, não chega a constituir raridade. Na ampla experiência da Universidade de Carolina do Norte (USA)²¹, a GN rapidamente progressiva teve como determinante, depois da doença anti-MBG e da GN-ANCA, o LES, que foi estudado em 784 doentes; mais da metade das biópsias renais apresentavam alguns crescentes, que atingiram mais de 50% dos glomérulos (GN crescênticas) em 12,5% na série.

Idêntica é a experiência tailandesa⁴³ que, entre 961 biópsias renais encontrou 62 casos de GN rapidamente progressiva, 32 dos quais de LES. Chama a atenção, nessa série, a relativa moderação do grau da insuficiência renal (média inicial 2,4mg/dL de creatinina sérica), havendo os pacientes recebido indução terapêutica com "pulsos" de metilprednisolona³⁰ ou ciclofosfamida por via intravenosa (cinco pacientes), seguindo o tratamento de manutenção com prednisona, prednisona mais ciclofosfamida por via intravenosa ou prednisona e citotóxicos por via oral. Doze paciente desenvolveram uremia terminal, sete faleceram e apenas um conservou insuficiência renal considerável, os doze restantes sustentando creatinina sérica inferior a 2,2%.

Também esta é a observação oriunda da China⁴⁴. O espectro clínico da GN crescêntica incluiu, entre 9.828 biópsias renais, 172 casos, divididos em: 15 por anti-

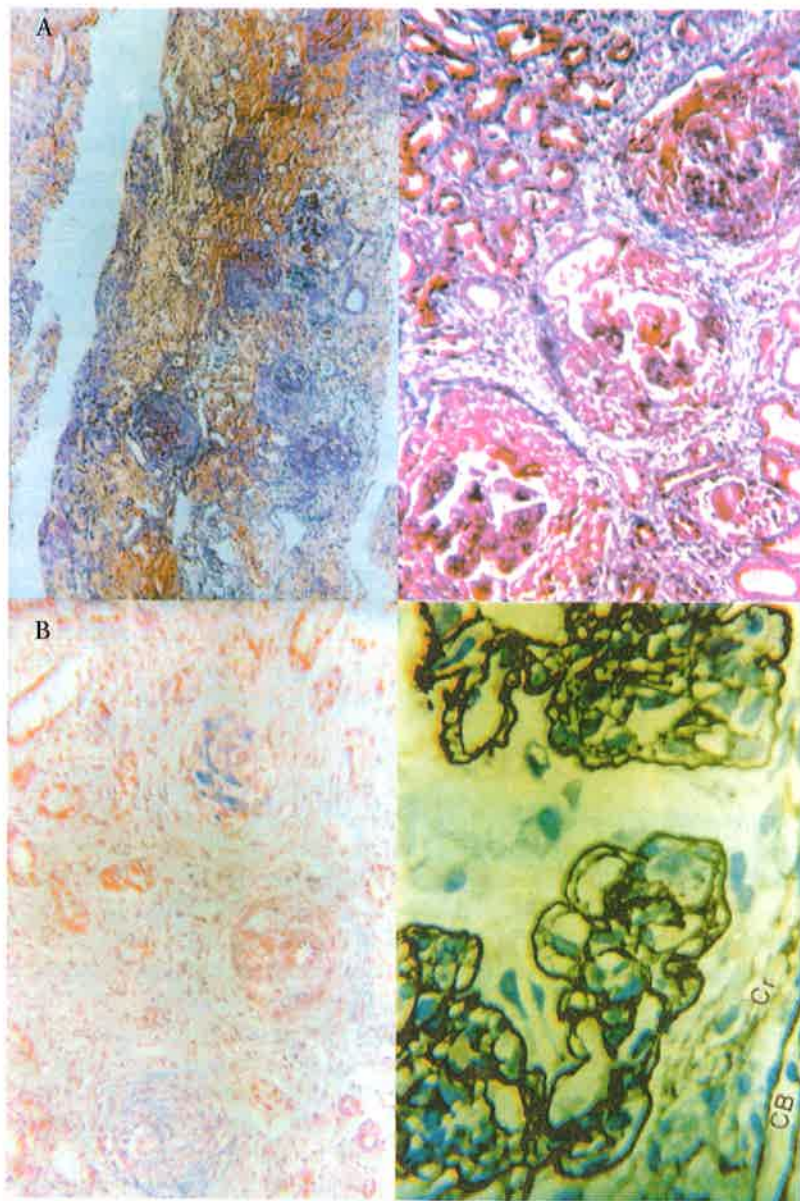


Figura 21.4 – A) Única das pacientes que desenvolveu GN crescêntica sem insuficiência renal (caso 18 da figura 21.8) vindo a falecer por sepse puerperal (PAS 80x). B) Paciente (caso 14 da figura 21.8) que desenvolveu GN crescêntica com altos índices de atividade e de cronicidade conjugados (Masson, 120x). C) Gravíssima GN crescêntica em jovem do sexo masculino (caso 20 da figura 21.8); crescentes circunferenciais e grave nefrite intersticial (Masson, 160x). D) Segmento de glomérulo (caso 19 da figura 21.8) em caso de GN crescêntica “telescópada”. Observam-se crescentes (Cr) celular circundando lóbulos com aspecto membrano-proliferativo e alguns *spikes* (Grocott, 1000x).

corpo antimembrana basal, 39 do tipo paucimune e 118 nefrites por imunocomplexo, dos quais 59 casos de nefrite lúpica crescêntica. O grupo de Yeung³⁵ também, entre 196 internações por LES, identificou 36 pacientes com degradação abrupta da função renal, freqüentemente consecutiva ao LES com nefrite da classe IV (WHO), exibindo 50% ou mais de crescentes em 16 pacientes. Foi mencionando que a recuperação de graus consideráveis da função renal foi alcançada em 76% dos

casos, em geral pelo uso de “pulsos” de metilprednisolona e citostáticos, além de antibióticos convenientes. Na série, como na nossa, verificaram-se casos de nefrite crescêntica na instalação da doença (Fig. 21.1B), como também depois de vários anos da vigência de outras modalidades da nefropatia (Fig. 21.1A).

De modo semelhante, Zent et al⁴⁵, na África do Sul, estudaram 73 casos de GN crescêntica, identificando a GN pós-infecciosa (21 casos) como a causa mais

comum, seguindo-se logo a nefrite lúpica (15 pacientes). Infelizmente, nessa série 87% (13/15 pacientes) estabeleceram insuficiência renal definitiva ou faleceram, dado que indica a gravidade revestida pela GN crescêntica lúpica.

Diversa tem sido a observação alemã; o grupo comandado por Ritz⁴⁶, em Heidelberg, havia, em 1991, diagnosticado 33 casos de GN crescêntica, a maior parte devido à granulomatose de Wegener e à poliarterite microscópica, tão-somente três pacientes sofrendo de LES. Aparentemente, a verificação da GN crescêntica no LES liga-se à natureza dos serviços que acolhem as diferentes séries.

No Brasil não temos conhecimento de estudos focalizando a GN crescêntica do LES, embora em casos isolados e na observação de relatos clínicos a entidade seja, sem dúvida, referida com relativa frequência. Vale acentuar que mesmo na presente série, algumas vezes a caracterização de GN crescêntica deveu-se à iniciativa do nefrologista clínico de acompanhar em pormenor o estudo histopatológico. Tal fato já conduz à conveniência de o clínico dedicar-se ao exame das biópsias renais. Hoje, diante da tendência que vem sendo, assistematicamente, percebida, de postergar a realização da biópsias renais no LES, e, pior, de se desorganizarem os serviços nefrológicos, substituindo-os, não raro, por mal-fadados contratos de prestação de serviços, tão só dialíticos, incorre-se no grave engano de deixar passar a oportunidade do diagnóstico pronto e tempestivo seguido do tratamento eficaz.

COMENTÁRIOS DAS OBSERVAÇÕES REALIZADAS

Temos tido a oportunidade de acompanhar uma série de pacientes com LES, desde 1967. Os 62 casos iniciais foram objeto de um trabalho³ que inclui um capítulo voltado para o estudo de seis pacinete (cerca de 10%) que exibiram a GN crescêntica no LES.

Nossas observações têm constatado elevada proporção de degradação abrupta da função renal entre os casos de nefrite crescêntica. Estabelecemos um prazo arbitrário de até três semanas, a contar da eclosão dos quadros clínicos em que a biópsia renal identificou a nefrite crescêntica, para considerar a vigência de um estado de insuficiência renal aguda⁷, acreditando que tal prazo seja acompanhado de lesões suficientemente graves para provocar a degradação funcional, embora recentes ainda o suficiente para poderem ser revertidas com o auxílio do tratamento imunossupressivo intensivo, recuperando-se a função renal.

Com efeito, a evolução das lesões crescênticas parece conduzir à obliteração glomerular em três estágios: a) células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos e células T) e plaquetas nas luzes capilares, a exemplo do que soe ocorrer na GN pós-estreptocócica, ainda sem a formação de crescentes; b) ruptura das paredes dos capilares glomerulares (Fig. 21.5A), permitindo aos componentes do sangue penetrar o espaço de Bowman, onde

se acumulam macrófagos e células epiteliais que se dividem *de novo* sob o influxo dos fatores de crescimento macrófágicos, formando-se assim os crescentes; c) ruptura da cápsula de Bowman (Fig. 21.3C) que permite aos mediadores inflamatórios (citocinas, lipídios etc.) alcançar o espaço periglomerular, atraindo células (macrófagos, células T, fibroblastos) que podem penetrar o espaço de Bowman, onde os fibroblastos depositam colágeno que contribui para a cicatriz obsolescente⁴⁷. O tempo demandado para a síntese e o acúmulo do colágeno não é grande, sendo, experimentalmente, de duas semanas⁴⁸ até a sua detecção pelo corante de Masson, relevando citar que a inflamação aguda intraglomerular comanda também a síntese de colágeno no interstício perivascular, por células adventícias. A síntese de colágeno é estimulada pelo TGF- β (fator de crescimento transformador-beta) e sustentada por quimiotaxinas, entre as quais a fibronectina. Estabelece-se um sistema de sinalização glomerulointersticial que redundna na ob-

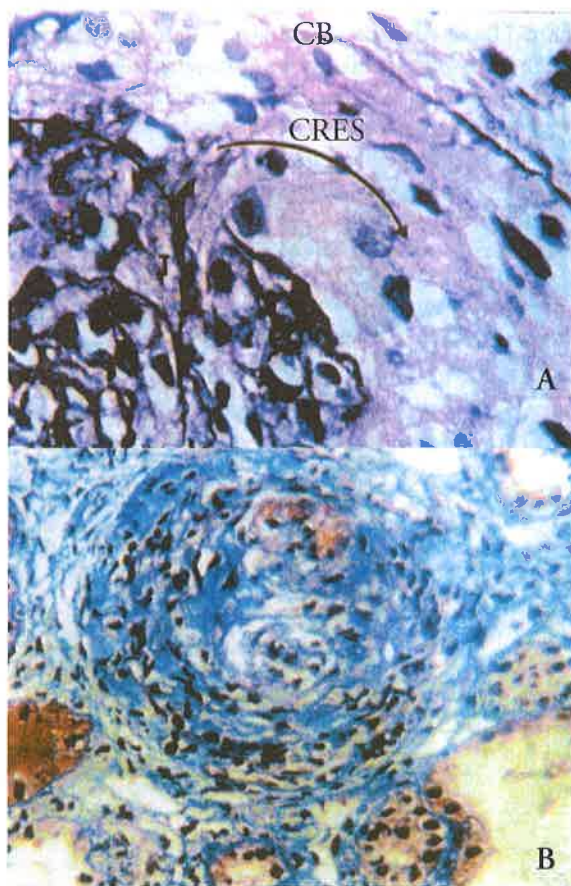


Figura 21.5 – Aspectos das biópsias renais realizadas com um mês de intervalo em jovem de 14 anos com nefrite lúpica gravíssima, em insuficiência renal aguda. A) Impregnação pela prata (1.000x). Vê-se segmento de glomérulo onde a ruptura dos tufo capilares (T) deixa nascer crescente (CRES) fresco, celular, que ocupa completamente o espaço de Bowman. B) Masson (400x). O aspecto predominante na segunda biópsia renal na qual a maioria dos glomérulos havia alcançado o aspecto de esclerose obsolescente (caso 8 da figura 21.8).

solescência dos néfrons sobrepondo-se às forças antiescleróticas (prostanóides vasodilatadores, metaloproteínas colagenolíticas), cuja resultante é a falência renal se o processo biopatológico não houver sido reconhecido e atalhado instantaneamente. Os dados experimentais de que o afluxo de monócitos se faz pelo terceiro dia da doença, a proteinúria se assesta até o quinto e os crescentes se estabelecem pelo sétimo dia⁴⁹ pressionam a urgência no tratamento. Com efeito, tivemos a oportunidade de observar, em biópsias renais seriadas na nefrite lúpica crescêntica, o estabelecimento de crescentes fibróticos obsoletos a partir de crescentes celulares, frescos, com o intervalo de um a dois meses (Figs. 21.5A-B e 21.6A-B-C).

A classificação da OMS (WHO) inclui, ao lado das variantes clássicas: GN mesangial, GN proliferativa focal, GN proliferativa difusa e GN membranosa, a variante esclerótica (classe VI) que, de certo, não se instala *a priori*, senão como o resultado da evolução dos padrões anteriores (Fig. 21.5A-B), especialmente da classe IV; inclui, portanto, a preocupação com a transformação das lesões. Idêntica preocupação nota-se no trabalho de *Bakir*⁵⁰, que examina a nefrite lúpica entre 54

negros norte-americanos, nove deles exibindo a modalidade crescêntica (16%), no qual se repete que o pior prognóstico residu entre 11 dos 18 pacientes com nefrite da classe IV, incluindo os casos crescênticos. Cabe pois a preocupação de identificar que padrões lesionais nos rins no LES são mais propensos a progredir até o aspecto esclerótico terminal, recaindo a expectativa na nefrite proliferativa difusa (classe IV), especialmente na variante qualificada pelo aspecto crescêntico.

Outra vertente é a étnica, referindo-se que os negros sofrem de LES sob alto risco de desfechos desfavoráveis quanto à função renal^{51,52}, o que remete à busca das variedades mais graves de nefrite, inclusive à crescêntica, entre negros e descendentes. Permanece discutível a questão da maior gravidade do LES entre os homens, que é sugerida na presente série.

A mencionada série, que estudamos em 1982³, tem sido reanalisada em diversos ângulos desde então. Em 1986, com 74 pacientes, revimos a questão da ocorrência da variedade crescêntica da nefrite classe IV⁴, encontrando-a em oito pacientes (10,8%), sendo que em cinco este foi o aspecto de apresentação da nefropatia (Figs. 21.1B; 21.3A-D; 21.4-B-D; 21.5A) e em três ocorreu

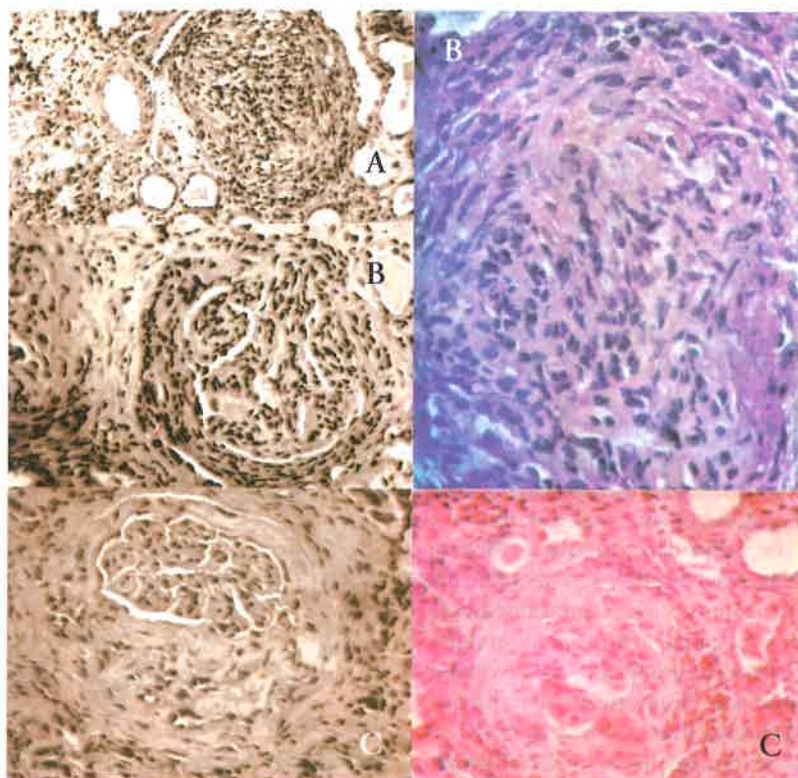


Figura 21.6 – Aspectos verificados no caso 2 da figura 21.8. Depois de uma primeira biópsia renal com GNPF, desenvolveu agudização e GNPD grave (a = HE 240x). Seguindo-se à suspensão da medicação instalou-se GN crescêntica com IRA (b = HE 240x e HE 400x). Menos de dois meses após foi rebiopsiada (c = HE 240x e PAS 240x), havendo estabelecido aspecto esclerótico em cerca de 60% da peça. Teve longo curso com recuperação mantida da função renal, até exibir hipertensão arterial acelerada com rápida redegradação funcional após 17 anos.

progressão de aspectos diversos na biópsia renal inicial (Figs. 21.1A e 21.6). Em um total de 75 biópsias renais realizadas na dita série, foi identificado em nove vezes o padrão crescêntico (crescentes circunferenciais ou semicircunferenciais em 50% ou mais dos glomérulos), confirmando nossa observação de que não se trata de uma expressão histopatológica infreqüente. Na tabela 21.1 vemos que a nefrite crescêntica no LES prevaleceu em 9/51 das biópsias renais que mostravam glomerulonefrite proliferativa (17,6%), e em 12% das biópsias renais realizadas, percentual análogo ao de várias séries^{21,36,50}. Naquela fase da observação havíamos realizado 43 biópsias renais seriadas em 18 pacientes dos 74, nas

quais verificamos modificações dos aspectos histopatológicos em 18 vezes, embora várias indicando evolução das lesões dentro de um mesmo padrão (Por exemplo, sobreinstalação de esclerose em casos com nefrite proliferativa), ou gradação nos aspectos proliferativos (proliferação focal, proliferação difusa, proliferação difusa crescêntica) (Fig. 21.6A, B, C). Contudo, em 7/18 pacientes (38,8%) foram detectadas transformações verdadeiras nítidas, envolvendo padrões de nefropatia mesangial (Fig. 21.1A), nefropatia membranosa e de aspectos de doença renal terminal. A figura 21.7 permite então a construção de um esquema evolutivo (Fig. 21.7B) que considera a existência de uma continuidade incluindo progressões, regressões e intertransformações entre os padrões histopatológicos na nefrite do LES. Dados posteriores, com 60 estudos histopatológicos em 33 pacientes rebiopsiados, confirmam os achados (Fig. 21.7A).

Tabela 21.1 – Padrões verificados na histopatologia renal nas biópsias (nº 75) realizadas em 75 pacientes (Santos et al, 1986).

Classe	BR inicial	BR subsequente	Total
II – Mes	9	3	12
V – GNM	6	4	10
III – GNPF	7	7	14
IV – GNPD	24	4	28
IVa – GNPDc	5	4	9
Rim terminal	0	2	2
	51	24	75

BR = biópsia renal; Mes = glomerulopatia mesangial; GNM = glomerulonefrite membranosa; GNPF = glomerulonefrite proliferativa focal; GNPD = glomerulonefrite proliferativa difusa; GNPDc = glomerulonefrite proliferativa difusa crescêntica.

Considerando que, à prodigalidade dos eventos vigentes na imunopatogenia e das diversas intervenções com agentes terapêuticos, tais variações podem dar-se em intervalos de tempo diferentes. Convindo que a experiência acumulada faz acreditar que, pela intensidade das lesões assestadas, seja aquela via entre a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) e sua variante crescêntica a que experimenta o curso mais rápido e inexorável, menos propensa à reversão, e ainda tendo em vista algumas observações de que tal degradação (no caso de nefrites proliferativas crescênticas) pode-se instalar em questão de semanas (Fig. 21.5A-B e 21.5B-C) – e, mais, não sendo a nefrite crescêntica rara entre os casos

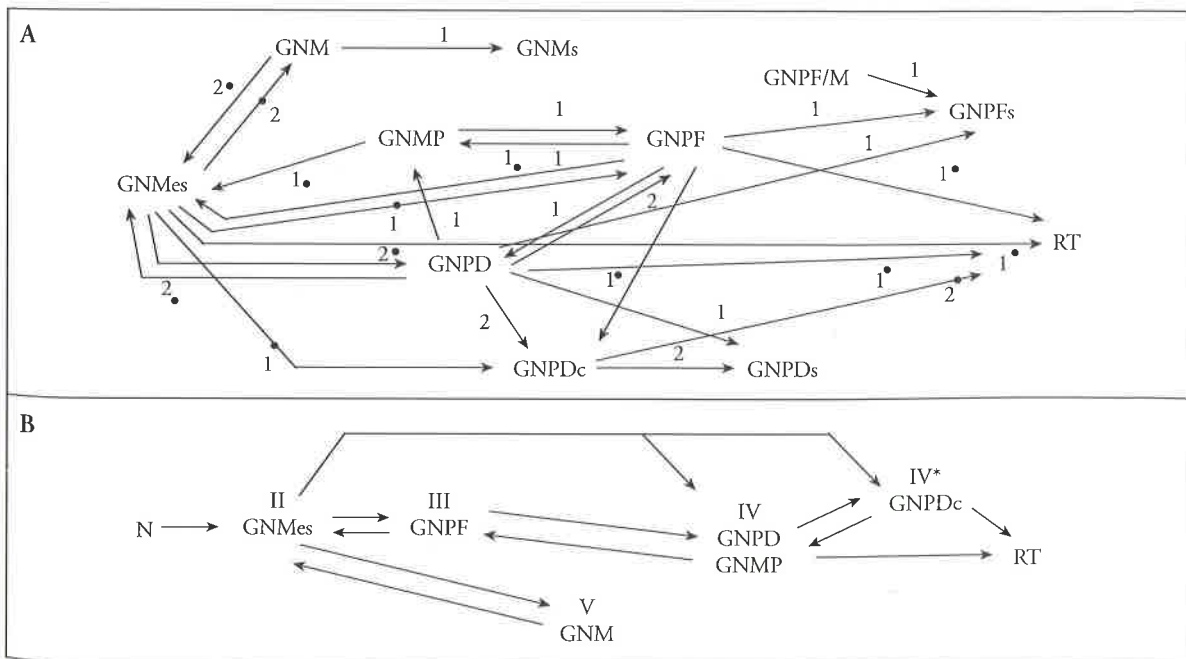


Figura 21.7 – A) Modificações em 60 estudos HP(MO) em 33 pacientes. Modificações observadas em 32 peças, com transformação nítida ~ progressão (9) ou regressão (8) em 17 pacientes. B) Figuração evolutiva esquemática entre os aspectos clássicos na HP renal (possibilidades detectadas na série). N = rim normal; GNMes = glomerulonefrite mesangial; GNPF = glomerulonefrite proliferativa focal; GNPD = glomerulonefrite difusa; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GNM = glomerulonefrite membranosa; RT = rim terminal; M = membranosa; s = esclerose; c = crescêntica (50%).

de LES admitidos em enfermarias de medicina interna e em serviços de doenças renais -, julgamos oportuno buscar as indicações de que tal estágio possa haver sido alcançado, para procurar identificá-lo sem tardança com a finalidade da introdução, em tempo útil, do tratamento eficaz que possa impedir a rápida evolução para a insuficiência renal terminal.

Em 1996, a série incluía 115 pacientes, prevalecendo indivíduos não-brancos (38 brancos, 40 pardos e 27 negros) e do sexo feminino (104 mulheres e 11 homens). Entre esses havia 16 pacientes que exibiram a variedade nefrite proliferativa crescêntica, cerca de 14%, portanto, prova da freqüência de tal situação. A esses acrescentamos sete pacientes que, não integrando o fluxo natural da série, foram referidos* para o tratamento pela razão de haverem exibido nefrite crescêntica lúpica, totalizando 23 pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa crescêntica do LES^{5,6}, 16 mulheres e 6 homens (entre os 115 da série, 11 mulheres e 5 homens). Entre os 16 pacientes integrantes da série, apenas dois pertenciam à etnia branca. A análise estatística de tais números permite dizer que, com relação ao sexo, a variante crescêntica foi verificada em uma freqüência maior entre os pacientes do sexo masculino ($p = 0,008$; *odds ratio* de 7,05, para intervalo de confiança entre 1,41 e 32,42), indicando que os homens estiveram sob risco relativo nitidamente maior. Com respeito à etnia, comparando brancos com não-brancos, estes estiveram menos protegidos contra a forma mais grave do envolvimento renal ($t = 0,014$; *odds ratio* de 5,85, para intervalo de confiança entre 1,2 e 55,7).

O tratamento aplicado nos casos de nefrite crescêntica variou bastante, considerando estarem incluídos pacientes acompanhados em épocas muito diferentes, limitação esta freqüente nas séries que acompanham pacientes por longos períodos de tempo. As biópsias renais foram executadas atendendo às indicações dos parâmetros clínicos, sorológicos e laboratoriais, havendo sido consideradas "crescênticas" as nefrites proliferativas difusas com pelo menos 50% dos glomérulos envolvidos por crescentes, além de outras lesões glomerulares, vasculares e intersticiais; na maioria das vezes, os crescentes foram de natureza celular (frescos).

Procuramos⁷ construir um índice de atividade (IA), atribuindo o peso 1 (graus zero a três) aos seguintes dados: proliferação endocapilar, cariorrexe, *wire-loop*, infiltração celular intersticial e necrose tubular aguda; peso 2 (graus zero a três) para: necrose fibrinóide e corpúsculos hematoxilínicos; e peso 3 (graus zero a três) para: angéste necrotizante e crescentes celulares difusos. Desta maneira, o IA máximo alcançável seria 45. Igualmente, construímos um índice de cronicidade (IC), com graus zero a três, atribuídos aos dados esclerose/obliteração glomerular, crescentes fibróticos, fibrose intersticial, atrofia tubular, membranas basais grosseiras e hialinose arteriolar, sendo o IC máximo alcançável 18. As bióp-

sias renais foram executadas com razoável presteza, 21 ± 15 dias a contar da aparente expressão clínica, havendo demonstrado, além dos crescentes, envolvimento por infiltração intersticial em 63% (Fig. 21.4C) e por vasculite grave em 27% (Fig. 21.2B). Nos três casos em que a biópsia renal foi repetida, observou-se notável progressão dos crescentes, alcançado a aparência fibroesclerótica em um a dois meses (Figs. 21.5A-B e 21B-C). De certo, meta do diagnóstico imediato e do tratamento eficaz consiste em impedir tal evolução, como foi alcançado nos casos de números 2, 4, 7, 12 e 15 na figura 21.8. Analisando os IA e IC, verificamos que os pacientes que exibiram IC igual ou superior a seis (Fig. 21.4C) (principalmente aqueles em que a duração da doença foi maior) mostraram-se incapazes de sustentar a função renal, mesmo que recuperada, duradouramente, ou então mesmo de recuperá-la. Quanto ao IA, aqueles pacientes que exibiram escores inferior a 20 ou superior a 24 (Fig. 21.6), porém reconhecidos mais precocemente e sem se acompanhar de alto IC, tenderam a lograr a recuperação da função renal degradada. Tais observações sugerem que, mesmo as lesões muito ativas são passíveis de reversão desde que identificadas e tratadas como emergências. São observações concordantes com as verificações de Hill et al.³⁹, trazidas para a situação de insuficiência renal aguda, com lesões ativas recentemente assestadas.

Os rins permaneceram expostos a numerosos fatores agressivos que conduziram freqüentemente à insuficiência renal aguda, entre eles sepse, diversas infecções, uso de drogas nefrotóxicas, acidentes do ciclo gravídopuerperal etc. Igualmente, as lesões intrínsecas glomerulares, intersticiais e de pequenos vasos, sobretudo a nefropatia crescêntica, participaram certamente da elevada freqüência da insuficiência renal aguda que ocorreu entre os 24 pacientes^{8,9,38}. Com efeito, 19 pacientes apresentaram insuficiência renal aguda, que requereu tratamento dialítico em onze. O tratamento, em diferentes combinações, incluiu: prednisona por via oral em cinco pacientes; prednisona e imunossuppressores por via oral, em 12; "pulsos" de metilprednisolona em 17; "pulsos" de ciclofosfamida por via intravenosa, em seis; heparina e dipiridamol, em cinco, e plasmáfereze, em oito pacientes. Observa-se na figura 21.8 que 74%, não obstante a gravidade das lesões renais, conseguiram recuperação parcial ou virtualmente completa do estado de insuficiência renal aguda, atestando a reversibilidade da grave nefrite instalada, pelo menos a curto prazo. Resta aprimorar o tratamento imediato e os esquemas de manutenção futuros para impedir as redegredações funcionais ulteriores verificadas (casos 9, 10, 13, 14, 16, 18, 19). Alguns pacientes recuperaram função suficiente para, mesmo após meses de diálise, lograrem alta do programa de diálise (por exemplo caso 1, Figs. 21.1B e Fig. 21.3C-D). Alguns não recuperaram função renal, falecendo por sepse durante o estado da insuficiência renal ou permanecendo em insuficiência renal definitiva (Figs. 21.2 e 21.3A-B). Mesmo após os seis meses iniciais, foi verificada recuperação adicional da função

* Referidos pelos Drs. Leite e Freitas.

renal em oito pacientes; em seis, permaneceu estável e em sete, redegredou-se. Quatro tipos de desfecho foram verificados: 1. óbito na fase inicial do curso da doença, em geral por infecção; 2. instalação de insuficiência renal duradoura requerendo diálise regular; 3. recuperação de considerável percentual da função renal, conservando-se; 4. recuperação funcional parcial seguida de redegredação (Fig. 21.8). Perdeu-se o contato de três pacientes (casos 6, 21 e 22 da Fig. 21.8).

A proteinúria de grau nefrótico (superior a 3g/24 horas) precedeu, em média de três meses, em sete pacientes, ou foi verificada concomitantemente com a detecção da nefrite crescêntica em 11 outros, em um total de 18 indivíduos, sendo sempre acompanhada de micro-hematúria e cilindrúria, muitas vezes com cilindros hemáticos, concordante com a constatação de Yeung³⁴ e Mosca et al⁴¹. Portanto, a proteinúria nefrótica, como a insuficiência renal aguda, sucedeu em cerca de 80% entre esses 24 pacientes, enquanto na série completa a proteinúria superior a três gramas diários não foi verificada senão em torno de 30% dos casos. De tal modo, esses dois marcadores tornam-se indicadores clínico-laboratoriais sugestivos da vigência da nefrite crescêntica. O terceiro marcador foi o consumo exagerado do complemento. Com efeito, o valor médio de C3, dosado na fase de detecção da nefrite crescêntica em 23 dos 24 dos casos, foi de 27 ± 15 mg/dL, só em dois pacientes sendo superior a 60mg/dL. Assim a tríade consumo de C3, mais proteinúria superior a 3g/dia acompanhada de sedimento urinário "ativo", cursando com degradação abrupta da função renal, constitui requerimento para a realização de biópsia renal pela sugestão de estar instalada a variedade crescêntica da ne-

frite classe IV no LES. O tratamento intensivo e adequado permite a recuperação da insuficiência renal aguda na maioria dos pacientes. Possivelmente tenha lugar garantido a realização de nova biópsia renal pelo sexto mês após a detecção da nefrite crescêntica, que sirva como guia no prognóstico, a exemplo do recomendado na experiência francesa⁴². O mesmo grupo⁵³ mostra nova possibilidade ao analisar, da mesma série, as biópsias renais reclassificadas de acordo com a última fórmula¹¹. Com efeito, os pacientes com a classe IV-G (proliferação global) tenderam a exibir, de início, mais proteinúria, anemia e consumo do complemento, comportando-se como nefrite típica por imunocomplexos; já aqueles que exprimiam a classe IV-S (proliferação difusa predominantemente segmentar) tenderam a expressar envolvimento mesangial e necrose fribrinóide maciça, cabendo argüir-se outra natureza patogênica, a esclarecer: ou envolvendo ANCA, ou anticorpos antiendotélio, ou mediação de citocinas ou linfocinas propícias. É fato que os anticorpos antiendotélio já foram identificados como engendrados de crescentes no LES⁵⁴. Nossos dados requereriam novo exame sistemático para opinar sobre o assunto; na verdade, observamos comportamentos em oposição à tese trazida⁵³, em casos isolados (Figs. 21.2A-C, 21.6, casos 3 e 2 da Fig. 21.8), pois as verificações a longo prazo mostraram que a sobrevivência no grupo classe IV-S foi razoável, acompanhada de clareamento dos depósitos fribrinóides na biópsia renal evolutiva, enquanto foi virtualmente zero nos casos da classe IV-G. As reflexões cabíveis tornam a indicar, de um lado, o exame minucioso das informações da biópsia renal com o interesse do nefrologista; de outro, a justificativa para a rebiópsia nos casos cabíveis.

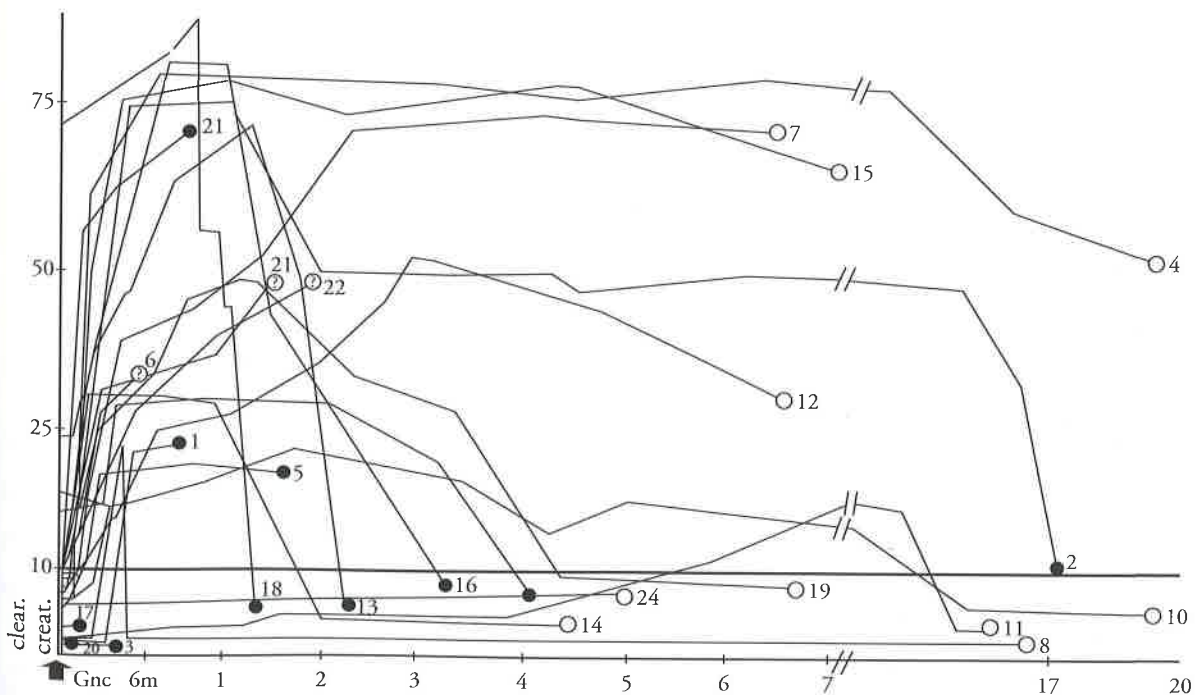


Figura 21.8 – valores evolutivos do *clearance* da creatinina em 24 pacientes, a contar do momento da identificação da GN crescêntica (● = morto; ○ = vivo).

A última verificação da presente série, que agora inclui 145 pacientes, nasceu da revisão das biópsias renais na nefrite crescêntica do LES estimulada pelos estudos experimentais que focalizam novo mecanismo de perda de néfrons no modelo murino de GN crescêntico⁵⁵. Trata-se da observação morfológica da obstrução do pescoço dos túbulos proximais por crescentes celulares frescos, à semelhança das figuras. 21.3B e D, produzindo hipotrofia das células tubulares epiteliais, seguindo-se a degeneração tubular devido ao bloqueio do fluxo do filtro glomerular. Esta localiza-se paralelamente à expressão exacerbada da molécula de aderência da célula vascular (VCAM-1), junto com a do marcador CD₄-hialuronato (que ancora resíduos de ácido hialurônico e de osteopontina), constatada tão só ao redor dos tubos já degenerados, verificando-se ao mesmo tempo infiltração peritubular por macrófagos, linfócitos T e granulócitos. Propõe-se que a proteinúria maciça, comum na GN crescêntica, promova lesão tubular por efeito direto das proteínas filtradas em receptores das células tubulares e também por efeitos indiretos, via inflamação peritubular. Desse modo, transferem-se as lesões dos glomérulos para o interstício, emergindo duas hipóteses lesionais⁵⁶: por sobrecarga nos néfrons remanescentes (hipertensão, hiperfiltração e hipertrofia) e pela instalação de fibrose decorrente da lesão no interstício, levando para a perda de unidades e insuficiência renal.

O grupo^{55,56} examinou 265 glomérulos de camundongos com GN crescênticas e encontrou: em 168 sem crescentes, os tubos proximais com estrutura normal; de 97 glomérulos crescênticos, 57, em que os crescentes não se estendiam pelo tubo proximal, conservando também a estrutura tubular preservada, e 40, nos quais os crescentes obstruíam os pescoços tubulares, exibindo tubos degenerados, conduzindo à fibrose e à perda nefrônica.

Entre nossos casos de GN crescêntica do LES, identificamos cinco em quem os crescentes se estendiam no pólo urinário pelo tubo proximal (Fig. 21.3B e D), todos biopsiados na fase de insuficiência renal aguda inicial de GN crescêntica. Contavam-se 112 glomérulos, 79 dos quais com crescentes (cerca de 70%), dos quais 32 obstrutivos (cerca de 28%). Esses cinco pacientes exibiram, em média, *clearances* de creatinina de 25mL/min no sexto mês de acompanhamento e 10,7mL/min ao final de dois anos. Comparativamente, foram examinadas as biópsias renais de 6 pacientes, igualmente com GN lúpica crescêntica em insuficiência renal aguda, totalizando 104 glomérulos, dos quais 68% crescênticos, sem haver sido detectado nenhum projetando-se pelo tubo proximal; entre esses, os *clearances* de creatinina médios, aos 6 e 24 meses, foram de 51 e 47mL/min, respectivamente. Certo que são números pequenos, provenientes de biópsias renais em que não se pode assegurar a exatidão das verificações; contudo, a nítida diferença observada estimula a análise mais pormenorizada do ponto e sugere que nos casos de GN crescêntica obstrutiva da saída do pólo tubular o prognóstico seja reservado, podendo constituir-se um distintivo ominoso no prognóstico.

CONCLUSÃO

Em suma, entendemos que a GN crescêntica no LES não constitua uma modalidade rara de nefropatia verificável entre pacientes admitidos em estado grave. Em nossa experiência, ela prevaleceu entre pardos e negros, e relativamente mais entre homens jovens. Foi identificada em cerca de 12% dos pacientes integrantes da série.

A GN crescêntica tanto se instalou em pacientes com o LES recentemente identificado, quanto em pacientes com outras modalidades de nefrite, antes reconhecidas, por aceleração espontânea da enfermidade ou precipitada por intercorrências (gravidez, uso de estrógenos, injeção de proteínas estranhas etc.).

Na maior parte dos casos instalou-se precedida de proteinúria maciça, na presença de grande consumo do complemento e de degradação catastrófica da função renal, dentro da GN grave. Esses são os indicadores clínico-laboratoriais a ser investigados.

A biópsia renal, realizada o mais precocemente possível, fornece o diagnóstico e indicações valiosas que orientam o tratamento, capaz de fazer recuperar, por diversos prazos, substancial parte da função renal, razão por que convém⁶ considerar a nefrite crescêntica, com propósitos terapêuticos, uma variante destacada da classe IV da classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde), na qual a rebiópsia pode trazer informações valiosas. Recomenda-se que o nefrologista clínico acompanhe cuidadosamente os exames hisopatológicos.

O autor agradece, por colaboração sucessiva durante os 38 anos das observações, aos Drs. Alberto Marcelo Leite, Nilton Alves da Silva, Valdebrando Mendonça Lemos, Tânia Marques Marine, Pedro J. M. Patrício F^o, Marco Antonio S. Andrade, Francisco J. F. de Magalhães F^o, Max M. Serpa, Mário Meyer R. Fernandes, Eugenio Pacelle Queiroz Madeira, Luiz Paulo J. Marques, João Luiz F. Costa, Guilherme Santoro Lopes, Rosa Maria P. Moreira, Lygia Maria F. S. Vieira, Maria de Fátima R. Freitas e Henrique N. Costa Pereira. Os exames hisopatológicos foram, na maioria, realizados pelos Drs.: Francisco Fialho, C. A. Basílio de Oliveira e Lilimar Rioja.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAUMA MFLC, NUNES NAC, LOPES, LFM: Estudo retrospectivo das manifestações clínicas e laboratoriais de 104 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em Belém, PA, Brasil (1990-1999). *Braz J Rheumatol* 44:192-197, 2004.
2. APPENZELLER S, COSTALLAT LTL: Análise da sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Braz J Rheumatol* 44:198-205, 2004.
3. SANTOS OR: *Contribuição ao Estudo da Nefropatia no Lúpus Eritematoso Sistêmico*. Tese, UNIRIO, 1982.
4. SANTOS OR, LEITE AM, CARVALHO FG, et al. - Glomerulonefrite lúpica crescêntica (abstract). Resumo 64, Livro de Resumos, XIII Congresso Brasileiro de Nefrologia, Belo Horizonte, 1986, p 21.
5. SANTOS OR, LEITE AM, RODRIGUES FERNANDES MM, et al: Is it convenient to separate the crescentic lúpus nephritis from group IV nephritis of the WHO classification (abstract)? *Internat Conf SLE, Jerusalém, 1995.*

6. SANTOS OR, RODRIGUES FERNANDES MM, HOULI J, LEITE AM: Lessons from 23 crescentic lúpus glomerulonephritis patients (abstract). *Clin Dermatol* 2000, Vancouver, 1996.
7. SANTOS OR: Insuficiência renal aguda intrínseca. Origem glomerular, intersticial e em pequenos vasos intra-renais, in *Atualidades em Nefrologia 1*, edited by Cruz J, David Neto E, Magalhães RE, et al. S. Paulo, Sarvier, 1988, pp 31-76.
8. SANTOS OR: Contribuição ao estudo da nefrite crescêntica lúpica. *Anais Acad Bras Reumatol* 1:247-163, 2002.
9. SANTOS OR, QUEIROZ MADEIRA EP, COSTA PEREIRA HN, et al: Insuficiência renal aguda no lúpus eritematoso sistêmico. Estudo clínico-patológico. *J Bras Nefrol* 24(Supl II):67, 2002.
10. SANTOS OR: Contribuição ao estudo da nefrite crescêntica do lúpus eritematoso sistêmico: estudo clínico-patológico de 23 pacientes. *J Acad Nac Med (BR)* 164:29-39, 2005.
11. WEENING JJ, D'AGATI VD, SCHWARTZ MM, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lúpus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530, 2004.
12. REES AJ, PUSEY AD: Historical background and concepts, in *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*, edited by Pusey AD, Rees AJ, Oxford Med Publ, 1997, pp 1-12.
13. VOLHARD F, FAHR T: *Die Brightsche Nierenkrankheit*, Berlin, Springer, 1914.
14. ELLISA: Natural history of Bright's disease; clinical histological and experimental observations (Croonian Lectures). *Lancet* 1:1,34,72, 1942.
15. DAVSON J, BALL J, PLATT R: The kidney in periarteritis nodosa. *A J Med* 17:175-196, 1948.
16. NEILD GH, CAMERON JS, OGG CS, et al: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q J Med* 52:395-416, 1983.
17. RICH AR: The pathology and pathogenesis of experimental anaphylatic glomerulonephritis in relation to human acute glomerulonephritis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 98:120-151, 1956.
18. GRANDALIANO G, GESUALDO L, RANIERI E, et al: Tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin receptor expression in human crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 35:726-738, 2000.
19. BONSIB SM: Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. *Kidney Int* 33:966-974, 1988.
20. LE HIR M, KELLER C, ESCHMANN V: Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: An early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 12:2060-2071, 2001.
21. JENNETTE JC: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 63:1164-1177, 2003.
22. EARDLEY KS, COCKWELL P: Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. *Kidney Int* 68:437-455, 2005.
23. BARIÉTY J, BRUNEVAL P, MEYRIER AI, et al: Podocyte involvement in human immune crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 68:1109-1119, 2005.
24. BARISONI L, KRIZ W, MUNDEL P, et al: The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulonephritis and HIV - associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
25. MOELLER MJ, SOOFI A, HARTMANN I, et al: Podocytes populate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 15:61-67, 2004.
26. GIBSON, IW, DOWIE I, DOWIE TT, et al: The parietal podocyte: a study of the vascular pole the human glomerulus. *Kidney Int* 41:211-214, 1992.
27. BARISONI L, MUNDEL P: Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol* 23:353-360, 2003.
28. CHAN TM: Preventing renal failure in patients with severe lúpus nephritis. *Kidney Int* 67(Suppl 94):S116-S119, 2005.
29. PUSEY CD: Anti-glomerular basement membrane disease (Nephrology Forum). *Kidney Int* 64:1535-1550, 2003.
30. HAUER HA, BAJEMA IM, van HOUWELINGEN HC, et al (EUVAS): Determinants of outcome in ANCA - associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 62:1732-1742, 2002.
31. ATKINS RC, NIKOLIC-PATTERSON DJ, SONG Q, LAN HY: Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:2271-2278, 1996.
32. MUNDEL P: Urinary podocytes: Lost and found alive. *Kidney Int* 64:1529-1530, 2003.
33. AUSTIN III HA, BOUMPAS DT, BALLOW JE: Crescentic nephritis in *Systemic Lupus Erythematosus*, in *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*, edited by Pusey AD, Rees AJ, Oxford, Oxford Med Publ, 1997, pp186-206.
34. YEUNG CK, WONG KL, WONG WS, et al: Crescent lupus glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 21:251-258, 1984.
35. YEUNG CK, NG WL, WONG WS, et al: Acute deterioration in renal function in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 56:393-402, 1985.
36. LEAKER B, FAIRLEY KF, DOWLING J, KINCAID-SMITH P: Lúpus nephritis: clinical and pathological correlation. *Q J Med* 62:163-179, 1987.
37. MAGIL AB, PUTTERMAN MI, BALLON HS, et al: Prognostic factors in diffuse proliferative lúpus glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:511-517, 1988.
38. MILOSKY FG, SANTOS OR: Experiência com a insuficiência renal aguda no lúpus eritematoso sistêmico. *J Bns Med* 89:73-82, 2005.
39. TATENO S, KOBAYASHI Y, SHIGEMATSUHI, HIRI Y: Study of lupus nephritis: its classification and the significance of subendothelial deposits. *Q J Med* 52:311-331, 1983.
40. ILLEI GG, TAKADA K, PARKIN D, et al: Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 46:995-1002, 2002.
41. MOSCA M, BENCIVELLI W, NERY R et al: Renal flares in 91 patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 61:1502-1509, 2002.
42. HILL GS, DELAHOUSSE M, NOCHY D, et al: Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 61:2176-2186, 2002.
43. SUMETKUL V, CHARLERMSANYAKORN P, CHANGSIRIKULCHAI P: Lupus nephritis: a challenging cause of rapidly progressive glomerulonephritis. *Lupus* 9:424-428, 2004.
44. ZHENG T, YAN W, QUINGWEN W, et al: Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in chinese patients. *Clin Med J* 116:1737-1740, 2003.
45. ZENT, R, VAN ZYL SMITH R, DUFFIELD M, CASSIDY MJ: Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Africa, not a benign disease. *Clin Nephrol* 42:22-29, 1994.
46. ANDRASSY K, KUSTER S, WALDHERR R, RITZ E: Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 59:206-212, 1991.
47. WIGGINS RC: Rapidly progressive glomerulonephritis: resolution and scarring, in *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*, edited by Pusey AD, Rees AJ, Oxford, Oxford Med Publ, 1997, pp 43-58.
48. HOLZMAN LB, WIGGINS RC: Glomerular crescent formation. *Sem Nephrol* 11:346-353, 1991.
49. YAMAMOTO-SHUDA Y, NAKAYAMA K, SAITO T, NATORI Y: Therapeutic effect of glucocorticoids on experimental crescentic glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 134:410-418, 1999.
50. BAKIR A: Lupus nephritis: homage to renal biopsy. *Kidney* 3:311-314, 1994.
51. AUSTIN III HA, BOUMPAS DT, VAUGHAM EM, BALLOW JE: Importance of race and clinical and hisologic factors in 166 patients with lupus nephritis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 5:346, 1994.
52. BAKIR, A, LEVY PS, DUNEA G: The prognosis of lúpus nephritis in African-Americans. A retrospective analysis. *Am J Kid Dis* 24:159-171, 1994.
53. HILL GS, DELAHOUSSE M, NOCHY D, BARIÉTY J: Class IV-S versus class IV-G lúpus nephritis: Clinical and morphological differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 68:2288-2297, 2005.
54. PERRY GI, ELSTON T, KHOURINA NA, et al: Antiendothelial all antibodies in lúpus: Correlations with renal injury and circulating markers of endothelial damage. *Q J Med* 86:727-734, 1993.
55. LE HIR M, BESSE-ESCHMANN V: A novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 63:591-599, 2003.
56. KRIZ W, LeHIR M: Pathways to nephron loss starting from glomerular disease. Insights from animal models. *Kidney Int* 67: 404-419, 2005.

DOENÇAS GLOMERULARES EM ADOLESCENTES

Lúcio R. Requião Moura
Gianna Mastroianni Kirsztajn



INTRODUÇÃO

As glomerulopatias, no dia-a-dia mais conhecidas como glomerulonefrites, constituem um grupo de doenças renais de ocorrência rara na população geral. Estudos epidemiológicos que se basearam em biópsias renais têm evidenciado uma incidência que varia em torno de 20 a 80 casos/ano/milhão de habitantes¹⁻⁵. Apesar de serem raras, as glomerulopatias têm um grande impacto como determinantes de terapia de substituição renal, sendo a terceira causa nos Estados Unidos da América, com uma média de idade relativamente menor, em comparação com as outras causas (United States Renal Disease Study – USRDS, 2002). Até 1997, as doenças glomerulares eram a principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes brasileiros, responsáveis por cerca de 24% das entradas em programa de diálise⁶. Em alguns países, chegam a responder por 50% dos casos de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) que vêm a submeter-se a transplante renal⁷⁻⁸.

Nas últimas duas décadas, muitos centros têm-se dedicado ao esclarecimento das características epidemiológicas e clínicas dessas doenças, principalmente por afetarem indivíduos em idade economicamente ativa. Muitos esforços têm sido empregados para o entendimento da evolução clínica e da resposta terapêutica dos tipos específicos de glomerulopatias. Vale salientar, porém, que a maioria dos estudos inclui apenas pacientes com idade superior a 18 anos. Estudos envolvendo indivíduos mais jovens vêm sendo desenvolvidos com maior frequência mais recentemente, revelando que o perfil epidemiológico das glomerulopatias em crianças é bastante diferente daquele dos adultos⁹. Entretanto, em uma faixa de idade que é intermediária entre a infância e a fase adulta, os dados são bastante escassos e muita dúvida existe em relação a questões epidemiológicas, clínicas e

histopatológicas. Neste capítulo, abordaremos algumas peculiaridades da apresentação das glomerulopatias na faixa compreendida entre 12 e 18 anos de idade, que aqui denominaremos de adolescência.

EPIDEMIOLOGIA

A distribuição das doenças glomerulares em relação às diversas faixas etárias parece ser bimodal. Em estudo epidemiológico dinamarquês, foram observados claramente dois picos de incidência, um entre os 20 e 30 anos e outro entre os 60 e 70 anos de vida⁵. Nesse e em outros estudos, como o ISKDC (*International Study of Kidney Disease in Children*), há uma heterogeneidade no que se refere aos tipos histológicos encontrados nas diferentes faixas de idade. Entre as crianças, por exemplo, no ISKDC, a doença de lesões mínimas correspondeu a 76% das causas de síndrome nefrótica, enquanto em todos os adultos respondia por apenas 15%. Ao analisar todas as causas de síndrome nefrótica, os pacientes entre 10 e 20 anos de idade pareciam corresponder a uma faixa de modificação do perfil histológico que acompanhava a transição da infância para a idade adulta.

Na figura 22.1, que mostra dados do levantamento dinamarquês, observa-se que entre 10 e 20 anos de idade houve maior incidência de proliferação mesangial (10 casos/ano/milhão de habitantes) e de doença de lesões mínimas (10 casos/ano/milhão) em relação às demais glomerulopatias. Nesse mesmo estudo, as duas glomerulopatias referidas e a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) apresentaram incidência crescente da infância até a adolescência, atingindo o pico aos 30 anos de idade. Característica semelhante tem a distribuição das doenças com componente proliferativo, com incidência crescente na adolescência em relação à infância, mas com uma

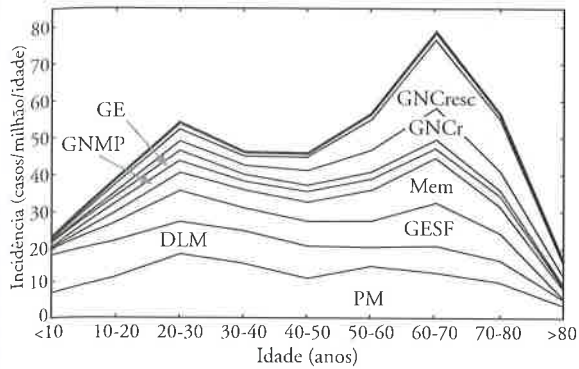


Figura 22.1 – Incidência de glomerulopatias por faixa etária em levantamento de 12 anos na Dinamarca⁷.
 PM = proliferação mesangial; DLM = doença de lesões mínimas; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; Mem = membranosa; GNCr = glomerulonefrite crônica; GNScres = glomerulonefrite crescência; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa; GE = glomerulonefrite endocapilar.

inclinação maior, o que significa uma diferença maior entre as incidências na infância e na adolescência (setas).

No Registro Paulista de Glomerulopatias, que contava com 2.371 biópsias registradas no final de 2005, cerca de 14% dos casos correspondem a pacientes com idade entre 10 e 20 anos de idade (www.sbn.org.br). Em levantamento espanhol de 7.016 biópsias, 7% correspondiam à faixa inferior a 15 anos de idade; a partir dessa idade, os grupos foram considerados homogêneos até os 65 anos. Entre os mais jovens, a síndrome nefrótica foi responsável por 46% das biópsias, seguida de anormalidades urinárias assintomáticas, com 21%⁴.

Considerando que as informações disponíveis sobre a população de adolescentes com doenças glomerulares são particularmente escassas, utilizaremos com frequência nossos próprios dados como base para esta apresentação. A figura 22.2 corresponde a levantamento feito no Setor de Glomerulopatias da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), envolvendo 72 adolescentes acompanhados a partir da década de 1990. Destaca-se o diagnóstico de síndrome nefrótica, que foi feito em 70% dos casos, vindo em seguida a síndrome nefrítica, que foi observada em 18% deles.

Em relação aos tipos histológicos específicos, em nosso serviço predominou o diagnóstico de GESF, com 23,4% dos casos, seguindo-se doença de lesões mínimas (19,4%), glomerulopatia membranosa (15,2%) e nefrite lúpica (12,5%) (Fig. 22.3). Chama a atenção a baixa frequência de glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) pós-infecciosa nos registros de biópsias, inclusive em nosso serviço; mas, isto muito provavelmente se deve às características do quadro clínico-laboratorial da doença, que na maioria das vezes dispensa a realização de biópsia. Em nosso levantamento, apenas 5,5% dos pacientes biopsiados foram diagnosticados como portadores de GNDA, sendo comparativamente mais frequentes nesse grupo do que entre os adultos (5,5% *vs.* 1,4%, $p < 0,05$).

Em nossa série, predominaram pacientes do sexo feminino (58,3%) e brancos (59,7%). Em relação à apre-

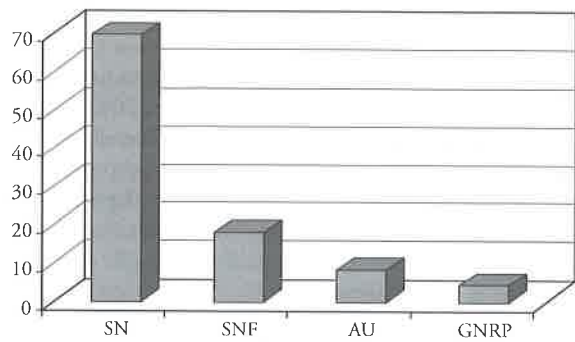


Figura 22.2 – Indicações de biópsia renal em adolescentes de acordo com as síndromes glomerulares no Serviço de Glomerulopatias da EPM-UNIFESP.
 SN = síndrome nefrótica; SNF = síndrome nefrítica; AU = anormalidades urinárias; GNRP = glomerulonefrite rapidamente progressiva.

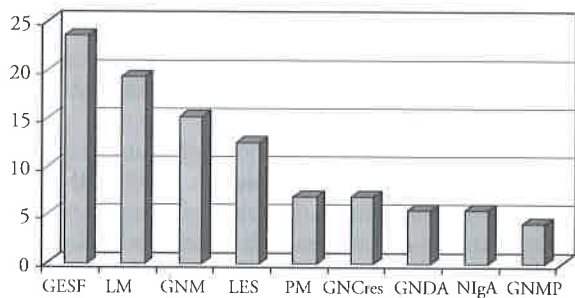


Figura 22.3 – Frequência dos tipos histológicos de glomerulopatias em adolescentes acompanhados no Serviço de Glomerulopatias da EPM-UNIFESP.
 GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; LM = lesões mínimas; GNM = glomerulopatia membranosa; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PM = proliferação mesangial; GNScres = glomerulonefrite crescência; GNDA = glomerulonefrite difusa aguda; NIgA = nefropatia por IgA; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa.

sentação clínica inicial, a média de tempo entre o início dos sintomas até procurar o serviço foi de quatro meses, com creatinina sérica média de 1,2mg/dL e proteinúria 6g/24h, o que pode ser justificado pela maior prevalência de síndrome nefrótica. Em uma série espanhola⁴, quando considerados pacientes a partir de 15 anos, a média de creatinina sérica foi de 1,3mg/dL e de proteinúria de 3g/24h. Nas séries que avaliamos, houve sempre um nítido predomínio das formas primárias em relação às secundárias, inclusive em nosso serviço, mas com algumas peculiaridades que serão discutidas a seguir.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E TIPOS HISTOLÓGICOS

Com fins didáticos, dividiremos as manifestações clínicas das doenças glomerulares em quatro síndromes: síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, anormalidades urinárias assintomáticas (proteinúria e/ou hematúria) e glomerulonefrite rapidamente progressiva.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Trata-se da principal manifestação de doença glomerular entre os adolescentes, considerando estudos baseados em biópsia renal. Em nossa casuística, 70% das indicações de biópsia foram por síndrome nefrótica. De fato, são poucas as publicações sobre o espectro clínico e as informações disponíveis são bastante heterogêneas¹⁰⁻¹². Além disso, não existem recomendações muito claras em relação aos critérios para a indicação de biópsia, nem para o tratamento.

Em uma série indiana, envolvendo adolescentes com média de idade de 14 anos e predomínio do sexo masculino (69%), a frequência de hipertensão arterial foi de 28,6% e a de oligúria de 45,8% na apresentação inicial. Hematúria microscópica ocorreu em 55% dos casos¹³. Nesse mesmo estudo, a média de creatinina sérica na apresentação da síndrome nefrótica foi de 1,02mg/dL, a de albumina sérica, de 2,1g/dL, e a de colesterol total de 319mg/dL. Os dados da nossa casuística são semelhantes. Considerando-se os 50 pacientes nefróticos, a apresentação inicial foi caracterizada por: tempo médio de aparecimento dos sintomas de quatro meses, creatinina sérica de 1,1mg/dL, albumina sérica de 1,82g/dL e proteinúria de 7,22g/24h.

No que se refere aos diagnósticos histológicos, há resultados conflitantes. Na década de 1980, o ISKDC demonstrou que a principal causa de síndrome nefrótica nessa faixa etária era a doença de lesões mínimas, seguida de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e glomerulopatia membranosa, distribuição semelhante à observada entre as crianças. Já o estudo indiano¹³ foi capaz de demonstrar diferenças importantes entre os diagnósticos histológicos dos adolescentes quando comparados às crianças. Houve um nítido predomínio de doença de lesões mínimas entre as crianças (1-12 anos) em comparação com os adolescentes, com 42% *vs.* 18% ($p < 0,001$). Entre os adolescentes, predominou a GESF, seguida de glomerulonefrite membranoproliferativa. Em nossa casuística, houve também predomínio de GESF, que correspondeu a 30% dos casos (Fig. 22.4). A doença de lesões mínimas correspondeu a 28% dos diagnósticos. O que chamou a atenção, diferente do que foi observado nos dois estudos relatados anteriormente, foi uma frequência de 22% de glomerulopatia membranosa; destes, em 6% foi possível estabelecer o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) no seguimento clínico.

Entre 29 adolescentes com síndrome nefrótica submetidos a biópsia renal, acompanhados em um serviço de Nova Iorque, a principal causa de síndrome nefrótica foi GESF (55,2%), com doença de lesões mínimas em apenas 20% dos casos. Proliferação mesangial não-IgA ocorreu em 10% dos casos e glomerulopatia membranosa em 3,5%. O que chamou a atenção nesse estudo foi a predominância de pacientes negros (83%)¹².

A questão da biópsia renal na adolescência não parece suficientemente discutida e estudada. Isso posto, salientamos que em nosso Serviço, usualmente, indicamos biópsia renal (com análise por microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica) na avalia-

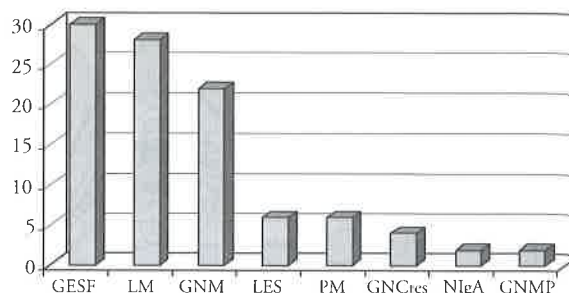


Figura 22.4 – Tipos histológicos que foram causa de síndrome nefrótica em adolescentes acompanhados no Serviço de Glomerulopatias da EPM-UNIFESP.

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal; LM = lesões mínimas; GNM = glomerulopatia membranosa; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PM = proliferação mesangial; GNCres = glomerulonefrite crescência; GNDA = glomerulonefrite difusa aguda; NIgA = nefropatia por IgA; GNMP = glomerulonefrite membranoproliferativa.

ção diagnóstica dos adolescentes que se apresentam com síndrome nefrótica. Nessa condição, realizamos também a pesquisa do fator antinúcleo e a determinação do complemento, com vistas ao diagnóstico de doenças autoimunes, em particular de LES. Além disso, antes de iniciar terapia imunossupressora, avaliamos o perfil de sorologias virais para HIV e hepatites B e C, além de solicitarmos exame parasitológico de fezes.

Em relação ao tratamento, consideramos GESF, doença de lesões mínimas e proliferação mesangial como um espectro de doenças glomerulares que devem ser tratadas inicialmente com corticosteróides. Essa conduta está de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia para o tratamento desse grupo de glomerulopatias¹⁴, considerando-se que, no caso dessas doenças, não há tantas diferenças no que tange às drogas indicadas para crianças e adultos, embora sejam diferentes os esquemas e dosagens. A taxa de córtico-resistência nesse grupo de doenças glomerulares entre os adolescentes está em torno de 30%, o que é significativamente mais elevada em relação às crianças (15%, $p < 0,001$)¹³. Em nossa série, no grupo GESF-proliferação mesangial e doença de lesões mínimas, a taxa de córtico-resistência foi de 38%. Vale lembrar que a córtico-resistência é um preditor importante de desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Na evolução, apenas 14% dos nossos pacientes apresentaram remissão total, com 18% evoluindo para necessidade de diálise. No estudo indiano¹³, ausência de hematúria, hipertensão arterial ou insuficiência renal na apresentação da doença foram preditores de resposta ao corticosteróide.

No que se refere à investigação de doença de base, LES foi a causa de síndrome nefrótica em 12% dos casos, metade correspondendo a formas proliferativas (classe III ou IV da OMS). Apesar de o número de casos ainda ser pequeno, experiência com essa população de adolescentes acompanhada por nós sugere que, diante do diagnóstico de glomerulopatia membranosa nessa faixa etária, deve-se dar particular atenção à possibilidade de uma doença secundária, sobretudo de doença auto-

imune. Em nossa série, dos 11 pacientes com glomerulopatia membranosa, em três fez-se o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico no seguimento. Entre os indivíduos com glomerulopatia membranosa, a resposta terapêutica foi excelente, com necessidade de repetição do tratamento em apenas 18%. Em nosso serviço, optamos por tratá-los com o esquema modificado de Ponticelli¹⁵⁻¹⁶, com corticosteróide e ciclofosfamida (CFF) em meses alternados por seis meses. Apenas 9% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal crônica, todos eles após três anos de seguimento.

Alguns resultados foram particularmente interessantes. Quando analisamos a evolução dos pacientes com síndrome nefrótica por todas as causas, observamos que os pacientes que apresentavam remissão parcial (proteínúria < 2g/24h) ou remissão total em algum momento, tinham probabilidade 14 vezes maior de apresentar remissão total da síndrome nefrótica no fim do acompanhamento ($p = 0,002$; IC - intervalo de confiança - 95%; 1,83-78,4). O mesmo ocorreu com o risco de ter insuficiência renal ao final do acompanhamento, que foi 73% menor para aqueles que apresentaram remissão parcial ou total em algum momento do acompanhamento ($p = 0,007$; IC 95%; 0,04-0,70).

SÍNDROME NEFRÍTICA

Apesar de menos comum do que a síndrome nefrótica como manifestação de doença glomerular em todas as idades, a síndrome nefrítica parece ser mais comum entre os indivíduos mais jovens. No trabalho espanhol⁴, a síndrome nefrítica (SNF) foi responsável por 8,4% das indicações de biópsia em indivíduos com menos de 15 anos, em comparação com 4% entre os indivíduos com 15 a 65 anos e 5,5% naqueles com mais de 65 anos⁴. Em nosso levantamento, dos 72 pacientes biopsiados, 13 (18%) tinham SNF como apresentação inicial, com uma média de tempo desde o início dos sintomas de 3,4 meses. Os pacientes apresentaram uma média de idade de 14,3 anos, sendo 61,5% do sexo feminino e a maioria de indivíduos brancos (69%). A creatinina sérica média na apresentação foi de 0,9mg/dL.

Dentre os tipos histológicos, em nosso Serviço, a principal causa de síndrome nefrítica foi o LES classes III ou IV da OMS (Organização Mundial da Saúde) (38,4%), seguida de glomerulonefrites pós-infecciosas, diagnosticadas no Serviço como glomerulonefrite difusa aguda (GNDA; 30,7%), glomerulonefrite membranoproliferativa (15%), nefropatia por IgA e proliferação mesangial (7,9% cada).

Entre os nossos casos de LES, todos eram do sexo feminino, com idade média de 14,2 anos. Setenta e cinco por cento das pacientes já apresentavam o diagnóstico de LES, com manifestações sistêmicas, antes de desenvolverem síndrome nefrítica. A creatinina sérica média de apresentação foi 0,8mg/dL e as pacientes tiveram boa evolução em até cinco anos de acompanhamento: 40% das pacientes apresentaram aumento da creatinina em mais de 50%, mas, ao final de cinco anos, nenhuma apresentava insuficiência renal. Na maioria dos

casos, optou-se por tratamento à base de corticosteróides e azatioprina.

Historicamente, os trabalhos que avaliaram efetividade e segurança dos esquemas disponíveis para o tratamento de nefrite lúpica incluíram pacientes com uma média de idade superior à dos adolescentes. Uma publicação de grupo norte-americano, em 1986, comparando prednisona com drogas citotóxicas tinha uma média de idade de 29 anos¹⁷. É importante observar que pacientes com menos de 24 anos tiveram melhor prognóstico, tanto no grupo de prednisona quanto no de ciclofosfamida por via intravenosa. Digno de nota é que, nesse estudo, a insuficiência ovariana precoce foi o efeito adverso mais encontrado, chegando a 45% no grupo da ciclofosfamida por via intravenosa. Quando consideramos o tratamento com altas doses de ciclofosfamida em jovens do sexo feminino, em idade precoce, a falência ovariana parece ser uma consequência desastrosa.

Vale lembrar que, por 20 anos, o esquema combinado de corticosteróides em altas doses e ciclofosfamida por via intravenosa foi considerado a terapia-padrão para nefrite lúpica grave¹⁸⁻¹⁹ e, nesses estudos com terapia combinada, apenas 15% dos pacientes tinham menos de 19 anos.

Tentando reduzir os efeitos colaterais da ciclofosfamida, sobretudo em mulheres em fase reprodutiva, um grupo europeu desenvolveu estudo que randomizou pacientes acima de 14 anos, com média de idade de 30 a 33 anos. Utilizando-se uma dose máxima acumulada de ciclofosfamida de 3g, administrada em pulsos fixos durante três meses, não se constatou diferença em relação à sobrevida renal, em comparação com o esquema tradicional. Nos primeiros cinco anos de acompanhamento, não foi observado grande impacto na função gonadal, apesar de uma jovem de 20 anos ter desenvolvido menopausa no grupo com doses maiores de ciclofosfamida²⁰. Nos últimos dois anos, vários estudos têm sido realizados na tentativa de substituir a ciclofosfamida como uma das principais opções terapêuticas em nefrite lúpica. Primeiro, foi demonstrado que na fase de manutenção (após seis meses de terapia com ciclofosfamida) a azatioprina ou o micofenolato mofetil foram tão eficazes quanto a ciclofosfamida, mas com menos efeitos colaterais: foi observada amenorréia em 8% das pacientes no grupo da azatioprina, 6% do micofenolato mofetil e 32% da ciclofosfamida ($p 0,03$)²¹. Nesse estudo de manutenção, só foram randomizadas pacientes com mais de 18 anos, com uma média de idade de 33 anos, limitando a aplicação dessas informações ao grupo de adolescentes.

No que se refere à glomerulonefrite pós-estreptocócica, acomete mais freqüentemente indivíduos com idade inferior a 10 anos²². É reconhecidamente uma glomerulonefrite de curso benigno, que afeta principalmente crianças em países subdesenvolvidos ou em vias de desenvolvimento. Em regiões tropicais, como o Brasil, pode ser mais freqüente a associação com lesões de pele, como o impetigo, mas também é muito comum após infecções das vias aéreas superiores. Em nossa

casuística, a frequência de GNDA em biópsias de adolescentes foi menor que o esperado, mas só foram analisados casos com diagnóstico histológico e não consideramos aqueles com diagnóstico exclusivamente clínico. Quando comparamos a frequência de GNDA entre os adolescentes (período de 1999 a 2005), com os dados do Registro Paulista de Glomerulopatias referentes a nossa própria instituição (no mesmo período), incluindo pacientes de todas as idades, houve prevalência de diagnósticos cerca de cinco vezes maior na faixa etária mais jovem ($p < 0,005$), isso sem considerar os casos pediátricos.

Em relação ao curso clínico, não conhecemos diferenças na apresentação clínica e na evolução entre adolescentes e crianças. A síndrome nefrítica ocorre em torno de uma a três semanas após a infecção pela cepa nefropatogênica. Em investigação complementar, pode-se detectar ativação da via alternativa do complemento por meio da redução nos níveis séricos de C3. Normalmente não há perda expressiva da função renal, mas pode ocorrer transitoriamente redução da taxa de filtração glomerular ou insuficiência renal aguda associada a necrose tubular aguda. Em 5% das crianças, é descrita a evolução como glomerulonefrite rapidamente progressiva²³⁻²⁴, mas não se sabe a frequência dessa manifestação entre os adolescentes. Em nossa casuística, nenhum paciente apresentou deficiência relevante de função renal, detectável pela determinação sérica da creatinina ou pelo seu *clearance* (quando disponível). Porém, não utilizamos marcadores mais sensíveis ou fórmulas para o cálculo da filtração glomerular na avaliação desses pacientes, o que poderia mudar essa situação.

Normalmente, não se indica biópsia renal para fazer o diagnóstico de GNDA, quando essa é a principal suspeita clínica. Possíveis indicações de biópsia em caso de síndrome nefrítica são: 1. história familiar de nefropatia; 2. hematuria macroscópica por mais de quatro semanas; 3. apresentação rapidamente progressiva; 4. proteinúria nefrótica persistente; 5. complemento sérico baixo por mais de seis semanas; 6. persistência de hipertensão arterial sistêmica²². O tratamento limita-se ao uso de medicações para o controle de edema, hipertensão arterial e eventuais complicações.

Vale salientar que, em uma epidemia de GNDA ocorrida no Brasil, causada por *Streptococcus zooepidemicus*, na região de Nova Serrana, Minas Gerais, os indivíduos eram na sua grande maioria adultos, com média de idade de 37 anos. A incidência entre indivíduos com menos de 15 anos foi de 0,9 caso/mil habitantes, contra 4,3 casos em adultos. Não se sabe ao certo o porquê desse comportamento diferente em relação à forma clássica da GNDA, mas o veículo de contaminação foi identificado como sendo os alimentos derivados de leite contaminado pela bactéria²⁵.

HEMATÚRIA E/OU PROTEINÚRIA NÃO-NEFRÓTICA

Quando consideradas anormalidades urinárias que não se encaixam nas síndromes glomerulares apresentadas

anteriormente, como hematuria microscópica dismórfica, hematuria macroscópica recorrente ou proteinúria não-nefrótica, os dados que existem entre pacientes adolescentes são ainda mais conflitantes. Não parece haver uma posição bem estabelecida em relação à indicação de biópsia nessas condições. Mesmo em adultos, há referência a essas anormalidades como "situação em que não há consenso quanto à indicação de biópsia renal em todos os casos, porém cuja realização é defensável"¹⁴.

Na experiência do registro italiano de biópsia renal, as anormalidades urinárias foram responsáveis por 51% das biópsias que diagnosticaram glomerulopatias primárias. Entre as glomerulopatias secundárias, as anormalidades urinárias somaram 48% das indicações. Quando o diagnóstico era de nefrite tubulointersticial ou doença vascular, as anormalidades urinárias assintomáticas correspondiam às indicações em 70% e 80% dos casos, respectivamente¹. Entre as doenças primárias, o principal diagnóstico histológico foi a nefropatia por IgA (59,7%) e, entre as secundárias, as lesões por complexos imunes (63,7%). Em outra publicação italiana, a nefropatia por IgA foi a causa em 29,8% das anormalidades urinárias, seguida de lesão mesangial não-IgA. A nefropatia por IgA correspondeu a 71,4% dos episódios de hematuria macroscópica recorrente². Nesses dois estudos, as diferenças entre as faixas etárias não foram avaliadas.

Em nossa casuística de 72 adolescentes, 8,3% foram biopsiados tendo como diagnóstico sindrômico alterações urinárias assintomáticas. Desses, três pacientes tiveram o diagnóstico de nefropatia por IgA, um de nefrite lúpica e outro de GESF de origem familiar.

A nefropatia por IgA tem diferentes formas de apresentação, sendo a forma mais comum entre os adolescentes a hematuria macroscópica recorrente, sobretudo concomitante à infecção das vias aéreas superiores²⁶. Hematuria microscópica persistente não parece ser uma forma de apresentação comum entre adolescentes e, quando o é, tem pior prognóstico, com evolução para insuficiência renal crônica terminal em cerca de 20% dos casos, sobretudo quando associada à proteinúria. A maioria dos estudos de tratamento e acompanhamento clínico considerou pacientes com mais de 18 anos²⁷⁻²⁹. Em nosso serviço, seguimos as recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia também para os adolescentes¹⁴.

Em estudo japonês de interesse no que se refere às glomerulopatias em crianças e adolescentes, foi avaliada a eficácia do tratamento imunossupressor com prednisona e azatioprina para o tratamento da nefropatia por IgA em uma população com média de idade de 12 anos. Quando comparado com a terapia sintomática (heparina-warfarina e dipiridamol), o tratamento imunossupressor, após dois anos, reduziu a proteinúria, a concentração sérica de IgA, o depósito mesangial de IgA e preveniu o aumento da esclerose glomerular³⁰.

No contexto dessa síndrome, não podemos esquecer as doenças que alteram a conformação da ultra-es-

estrutura da membrana basal glomerular, sobretudo do seu componente mais abundante, o colágeno tipo IV, que podem evoluir com alterações mínimas no exame de urina e até perda progressiva da função renal. Aqui comentaremos a síndrome de Alport e a doença da membrana fina.

A síndrome de Alport é caracterizada por uma glomerulopatia progressiva associada a fatores extra-renais, frequentemente distúrbios oculares e auditivos. Trata-se de uma alteração genética na formação da cadeia do colágeno IV. As cadeias $\alpha 3$, 4, 5 e 6 são expressas seletivamente nas membranas basais de alguns tecidos, e os que estão envolvidos na síndrome de Alport são o rim, a cóclea e os olhos³¹. Em 85% dos casos, a mutação está ligada ao cromossomo X, mas pode ser autossômica recessiva (AR) ou dominante, em uma minoria. O envolvimento renal inicia-se com hematuria. Na forma ligada ao X, hematuria microscópica é observada em todos os indivíduos do sexo masculino e em 95% daqueles do sexo feminino³². Episódios de hematuria microscópica podem ocorrer em 60 a 70% dos homozigotos. Entre crianças e adolescentes, a proteinúria pode estar ausente, mas nos homozigotos AR a síndrome nefrótica pode ocorrer em 30% dos casos³³.

A detecção da mutação genética é, atualmente, suficiente para o diagnóstico³⁴, mas, na impossibilidade de utilizar tais métodos, uma avaliação clínica cuidadosa esclarece a maioria dos casos. A história familiar é indispensável, e um heredograma detalhado deve ser construído. A análise da histologia renal, quando indicada, tem que ser feita pela microscopia eletrônica. Diante da suspeita, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação otológica, para a detecção de distúrbio neurossensorial da audição e pesquisa de alterações oculares (como lenticônus anterior).

Entre as formas descritas da síndrome de Alport, a juvenil e a AR têm maior impacto em indivíduos mais jovens, sendo causa de diagnóstico de doença renal em estágio terminal na adolescência. A forma juvenil (tipo II) causa insuficiência renal terminal em homens antes dos 30 anos de idade, associada a surdez e, frequentemente, a lenticônus. A forma AR pode ocorrer com surdez, e também se observa insuficiência renal terminal antes dos 30 anos em ambos os sexos³⁴⁻³⁵.

Como a alteração inicial da síndrome de Alport é a hematuria microscópica, o grande desafio é o diagnóstico de hematuria em um paciente adolescente. Vale ressaltar que a indicação de biópsia na avaliação de hematuria isolada não é censo comum. Por outro lado, a síndrome de Alport chega a ser responsável por 2% das causas de doença renal terminal. Portanto, diante de um quadro de hematuria glomerular isolada, informações sobre a história familiar e a pesquisa de alterações extra-renais são de utilidade para a orientação diagnóstica. Quando indicada a biópsia, o diagnóstico faz-se pela microscopia eletrônica. Os dados clínicos e patológicos que orientam o diagnóstico estão listados no quadro 22.1.

Quadro 22.1 – Fatores clínicos e patológicos diagnósticos da síndrome de Alport.

Muito característicos

Lenticônus anterior

Análise genética com alterações em:

$\alpha 5$ do colágeno IV de membrana basal da epiderme

$\alpha 3$, 4 ou 5 da membrana basal glomerular

Altamente sugestivos

Manchas retinianas

História de erosão recorrente da córnea

Adelgaçamento da membrana basal glomerular

Sugestivos

Surdez neurossensorial

Alteração difusa da membrana basal glomerular

A doença da membrana basal fina, também chamada de hematuria familiar benigna, é caracterizada por hematuria microscópica persistente sem anormalidades extra-renais, transmitida como um traço autossômico dominante³⁶. Eventualmente, pode evoluir para insuficiência renal crônica, mas na grande maioria dos casos é uma doença sem repercussões na função renal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a nefropatia por IgA e a síndrome de Alport, sendo também necessária a avaliação pela microscopia eletrônica. Em um estudo alemão com pacientes biopsiados por hematuria crônica, a frequência foi semelhante à da nefropatia por IgA³⁷.

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A glomerulonefrite rapidamente progressiva é caracterizada pela perda da função renal, de origem glomerular, que ocorre em 6 a 12 semanas. Dados na literatura sobre essa forma de glomerulonefrite entre adolescentes são bastante escassos e limitam-se a relatos de casos. A tradução histológica é a glomerulonefrite crescêntica, que pode ser secundária a diversas doenças sistêmicas como LES, infecções, púrpura de Henoch-Schönlein e vasculites. No levantamento dinamarquês anteriormente citado, a incidência de glomerulonefrite crescêntica, que é a expressão morfológica usual das glomerulonefrites rapidamente progressivas, foi extremamente rara antes dos 25 anos de idade (Fig. 22.1). Em nossa casuística, apenas três dos 72 adolescentes apresentaram glomerulonefrite rapidamente progressiva, todos com diagnóstico de glomerulonefrite crescêntica com padrão granular na imunofluorescência, mas sem diagnóstico etiológico sistêmico. Em relação ao tratamento, seguimos os mesmos esquemas apresentados nas recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia para glomerulonefrite crescêntica, considerando sempre a possibilidade de doenças sistêmicas, orientados pelo quadro clínico, achados laboratoriais e de imunofluorescência¹⁴.

Diante do diagnóstico de glomerulonefrite crescêntica, é fundamental a classificação pela microscopia de imunofluorescência (IF). A glomerulonefrite crescêntica do tipo I, caracterizado por padrão linear na IF, está relacionada à presença de anticorpos contra a membrana basal glomerular, que pode ocorrer isoladamente ou

no contexto da síndrome de Goodpasture. Nesta última, desenvolvem-se auto-anticorpos contra o domínio NC1 da cadeia $\alpha 3$ do colágeno tipo IV. É mais frequente em homens jovens entre 20 e 30 anos e em mulheres acima de 60 anos³⁶; é rara em adolescentes. Entre os mais jovens, a doença tem evolução sistêmica grave, com hemoptise, insuficiência respiratória e doença renal. Pela manifestação clínica exuberante, o diagnóstico é sempre considerado no contexto de envolvimento pulmão-rim³⁸⁻³⁹. O diagnóstico pode ser dado pelo encontro do anticorpo circulante ou pelo quadro clínico associados aos achados histopatológicos na IF.

O tipo II tem padrão de IF granular e consiste em doença por depósito de imunocomplexos. LES, GNDA e nefropatia por IgA, entre outras doenças, podem ter essa evolução. Vale ressaltar, aqui, que a forma sistêmica da nefropatia por IgA, com envolvimento de pele e trato gastrointestinal, chamada púrpura de Henoch-Schönlein, pode cursar como glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP); é mais frequente em indivíduos mais jovens, sobretudo na faixa etária aqui abordada. As lesões de pele são de característica purpúrica e as alterações gastrintestinais, habitualmente, limitam-se à dor abdominal. O prognóstico é variável e depende da apresentação histológica⁴⁰.

DOENÇAS GLOMERULARES SECUNDÁRIAS

Ao longo do texto, por ocasião da apresentação dos diferentes tipos histológicos, algumas doenças glomerulares secundárias observadas na adolescência já foram citadas. Ainda assim, pela relevância de certas doenças infecciosas em nossos dias, não poderíamos deixar de tecer alguns comentários sobre as glomerulopatias secundárias às doenças virais. Aqui, podemos citar a nefropatia pelo HIV, que não é diferente da observada em adultos⁴¹. A morfologia é caracterizada por glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), microcistos tubulares, fibrose intersticial e inflamação. Pela análise de microscopia eletrônica, o achado típico é a presença de inclusão reticular tubular em células endoteliais renais, apesar de não ser patognomônico. Em adolescentes, GESF associada ao HIV tem sido reconhecida, sobretudo naquelas que são sobreviventes de infecção periparto devido aos avanços terapêuticos na última década⁴². Outra lesão renal que tem associação com infecção por HIV nesta população é a síndrome hemolítico-urêmica, que pode ocorrer em pacientes com outras doenças mais prevalentes nessa faixa etária, como a doença falciforme ou síndrome do anticorpo antifosfolípideo. Outra associação conhecida é a co-infecção entre HIV e citomegalovírus, que pode chegar a ser responsável por 50% dos casos de síndrome hemolítico-urêmica em indivíduos infectados por HIV⁴³.

Não devemos esquecer a síndrome lúpus-like, também relacionada ao HIV, a glomerulopatia membranosa associada a vírus B e a glomerulonefrite membranoproliferativa associada a vírus C. Síndrome lúpus-like asso-

ciada ao HIV entre crianças e adolescentes tem sido reconhecida, mas é uma manifestação renal muito rara. Os achados laboratoriais incluem a detecção de fator antinúcleo positivo, anti-DNA positivo e redução dos níveis séricos de C3 e C4. Trombose vascular pode estar associada ao anticorpo antifosfolípideo⁴⁴. A manifestação glomerular mais encontrada é a GNRP, que responde, conforme experiências isoladas, ao esquema HAART (*highly active antiretroviral therapy*) associado a corticosteróide⁴⁵⁻⁴⁷. Em relação às associações da glomerulopatia membranosa com HBV e da glomerulonefrite membranoproliferativa com HCV, não encontramos comentários específicos para a faixa etária dos adolescentes. Em populações asiáticas e mais raramente em africanas, há relatos do desenvolvimento de nefropatia por IgA secundário à co-infecção de HIV e Coxsackie B⁴⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como dissemos anteriormente, ainda são poucas as informações disponíveis sobre doenças glomerulares em adolescentes. Em parte isso se deve à falta de uniformidade na definição do período chamado de adolescência; em parte ao fato de que esses indivíduos são acompanhados tanto por pediatras como por médicos de adultos e são incluídos nos estudos ora como crianças, ora como adultos. De fato, existem muitas pesquisas que os envolvem, mas não que os consideram como um grupo em separado. Se, por um lado, tal observação parece pouco importante, pois muitos devem pensar que não há motivo para vê-los como um grupo à parte, por outro lado, a escassez de estudos específicos justifica as dúvidas que se apresentam quando um indivíduo nessa faixa apresenta uma doença glomerular e não se sabe como o caso deve ser conduzido. A título de exemplo, um adolescente de 13 anos com síndrome nefrótica deve ser submetido a biópsia renal e tratado em função do resultado? Ou deve ser tratado às cegas com corticóide?

Por essas e outras razões é que nosso Serviço vem dando uma atenção especial a esse grupo, que é prejudicado pela falta de uma conduta específica quando o adolescente apresenta uma doença glomerular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GESUALDO L, PALMA AD, MORRONE LF, et al: The Italian experience of the National Registry of Renal Biopsies. *Kidney Int* 66:905-908, 2004.
2. SCHENA FP and the Italian Group of Renal Immunopathology: Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 12:418-426, 1997.
3. SIMON P, RAMEE MP, BOULAHROUZ R, et al: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in Western France. *Kidney Int* 66:905-908, 2004.
4. RIVERA F, LÓPEZ-GÓMEZ JM, PÉREZ-GARCÍA R, et al: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 12:2521-2527, 1997.
5. HEAF J, LOKKEGAARD H, LARSEN S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 14:1889-1897, 1999.

6. MAZZUCHI N, SCHWEDT E, FERNÁNDEZ JM, et al: Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 12:2521-2527, 1997.
7. DISNEY APS, COLLINS J, RUSS GR, et al: ANZDATA registry report 1999. Adelaide, South Australia. *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*, 2000.
8. BRIGANTI EM, RUSS GR, McNEIL JJ, et al: Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 347:103-109, 2002.
9. CAMERON JS: The long-term outcome of glomerular diseases, in *Diseases of the Kidney* (6th ed) edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown, 1997, vol 2, pp 1919-1981.
10. TAKADA T, YANGIHAHRA T, KUWABRA H, et al: Clinicopathologic study in adolescent with primary nephrotic syndrome (abstract). *Pediatr Nephrol* 3:C3, 1989.
11. HOGG RJ, SILVA FG, BERRY PL, WENZ JE: Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Glomerular lesions in adolescents with gross hematuria or the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:27-31, 1993.
12. BAQI N, SINGH A, BALANCHADRA S, et al: The paucity of minimal change disease in adolescent with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 12:105-107, 1998.
13. GULATI S, SURAL S, SHARMA RK, et al: spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 16:1045-1048, 2001.
14. MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, VIEIRA-NETO OM, ABREU PF, et al: Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos - recomendaoes da SBN. *J Bras Nefrol* 27(Supl):5-37, 2005.
15. PONTICELLI C, ZUCHCHELLI P, PASSERINE IP, et al: controlled trial of methylprednisolone plus chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 310:946-950, 1994.
16. PONTICELLI C, ZUCCHELLI P, PASSERINE IP, et al: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 48:1600-1604, 1995.
17. AUSTIN HA, KLIPPEL JH, BALOW JE, et al: Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-619, 1986.
18. GOURLEY MF, AUSTIN HA, SCOTT D, et al: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996.
19. ILLEI G, AUSTIN HA, CRANE M, et al: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcomes without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135:248-257, 2001.
20. HOUSIAU FA, VASCONCELOS C, D'CRUZ D, et al: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. the euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46:2121-2131, 2002.
21. CONTRERAS G, PARDO V, LECLERCQ B, et al: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350:971-980, 2004.
22. BARROS RT, ALVES MAR, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, et al: *Glomerulopatias. Patologia, Clínica e Tratamento.* (2^a ed), São Paulo, Sarvier, 2005.
23. SILVA FG: Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis complicating persistent bacterial infection in *Heptinstall's Progressive Glomerulonephritis*. (5th ed) edited by Jennette JC, Olson MS, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 389-453.
24. CAMERON JS: Crescentic nephritis secondary to infection, systemic disease and other glomerulopathies in *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*, Oxford, Pursey, 1998, pp 207-223.
25. BALTER S, BENIN A, PINTO SW, et al: Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet* 353:883-887, 1999.
26. FLOEGE J, FEEHALLY J: IgA Nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 11:2395-2403, 2000.
27. POZZI C, BOLASCO PG, FOGAZZI GB, et al: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 353:883-887, 1999.
28. SHOJI T, NAKANISHI I, SUZUKI A, et al: Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 35:194-201, 2000.
29. BALLARDIE FW, ROBERTS ISD: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13:142-148, 2002.
30. YOSHIKAWA N, ITO H, SAKAI T, et al: A controlled trial combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:101-190, 1999.
31. KASHTAN CE, KLEPPEL MM, GUBLER MC: Immunohistologic findings, in *Alport Syndrome*, edited by Tryggvason K, Basel, Karger, 1996, pp 142-153.
32. FLINTER FA: Disorders of the basement membrane: hereditary nephritis, in *Inherited Disorders of The Kidney*, edited by Morgan SH, Oxford, Oxford University Press, 1998, pp 190-214.
33. GRÜNFELD JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 27:83-92, 1985.
34. PIRSON Y: Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 56:760-775, 1999.
35. GREGORY MC, TERREROS DA, BARKER DE, et al: Alport syndrome - clinical phenotypes, incidence and pathology. *Contrib Nephrol*, 117:1-28, 1996.
36. HUDSON BG, TRYGGVASON K, SUNDARAMOORTHY M, et al: Alport's syndrome, goodpasture syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 348:2525-2556, 2003.
37. TIEBOSCH AT, FREDERIK PM, Van BREDA VRIESMAN PJ, et al: Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320:14-18, 1989.
38. LOCKWOOD CM, PETERS DK: Plasma Exchange in glomerulonephritis and related vasculitis. *Annu Rev Med* 31:167-179, 1980.
39. LEVY JB, TURNER AN, REES AJ, et al: Long-term outcome of antiglomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134:1033-1042, 2001.
40. DONADIO JV, GRANDE JP: IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 347:738-748, 2002.
41. MORAIS VO, MOURA MV, COSTA MC, et al: Sexually transmitted disease, aids, and use/abuse of psychoactive substances in adolescent. *J Pediatr (Rio J)* 77(Suppl 2):S190-S204, 2001.
42. SEAL DW, MARGOLIS AD, SOSMAN J, et al: Project START Study Group. HIV and STD risk behavior among 18- to 25-year-old men released from US prisons: provider perspectives. *AIDS Behav* 7:131-141, 2003.
43. NIELSEN K, McSHERRY G, PETRU A, et al: A descriptive survey of pediatric human immunodeficiency virus-infected long-term survivors (abstract). *Pediatrics* 99:E4, 1997.
44. ABITBOL CL, FRIEDMAN LB, ZILLERUELO G: Renal manifestations of sexually transmitted diseases: sexually transmitted diseases and the kidney. *Adolesc Med Clin* 16:45-65, 2005.
45. GRUBMAN S, GROSS E, LERNER-WEISS N, et al: Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 95:657-663, 1995.
46. PERALDI MN, MASLO C, AKPOSSO K, et al: acute renal failure in the course of hiv infection: a single institution retrospective study of 92 patients and 60 renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 14:1578-1585, 1999.
47. LEVINE J, BRANCH DW, RAUCH J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346:752-763, 2002.

EFEITO DO BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS RENAIS. REVISÃO E EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE GLOMERULOPATIAS

Grace Tâmara Moscoso Solorzano
Niels Olsen Saraiva Câmara
Gianna Mastroianni Kirsztajn



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a angiotensina II tem sido considerada como um peptídeo bioativo multifuncional que tem efeitos pró-inflamatórios e imunológicos, além de participar do crescimento celular e da proliferação da matriz extracelular¹. A angiotensina II, atuando através do receptor AT₁, estimula a produção de mediadores inflamatórios, tais como TNF-alfa (fator de necrose tumoral-alfa), MCP-1 (proteína quimotática para monócitos) e TGF-beta 1 (fator de crescimento e transformador-beta), entre outros². Em alguns tipos celulares, a ativação dos receptores AT₁ é acoplada com a ativação da família Janus de transdutores de sinais/serosina-quinases e a do ativador de sistema quinase JAK/STAT, levando à secreção de citocinas pelas células T, como IL-2 (interleucina-2) e interferon gama³.

O sistema renina-angiotensina (SRA) encontra-se ativado nas doenças renais crônicas proteinúricas, inclusive glomerulopatias crônicas⁴. O bloqueio das ações da angiotensina II reduz efetivamente a perda da função renal em doenças renais crônicas proteinúricas experimentais e, em humanos, é capaz de retardar a progressão da glomerulosclerose e da fibrose intersticial⁵. Esta última tem sido considerada um mecanismo comum de progressão da doença, independentemente da causa que a desencadeou, visto que se observa melhor correlação da progressão da doença renal com o grau de dano tubulointersticial do que com o dano glomerular.

Alguns pesquisadores acreditam que a redução da proteinúria *per se* também poderia ser um fator renoprotetor, visto que o trânsito diminuído de proteínas protegeria o rim das conseqüências pró-inflamatórias da sobrecarga tubular que ocorre com a reabsorção das proteínas⁶⁻⁸.

O uso de bloqueadores do SRA tem mostrado sua capacidade para lentificar a progressão da doença renal em uma série de doenças renais, tanto no âmbito experimental como na clínica. Assim temos:

BLOQUEIO DO SRA NA ÁREA EXPERIMENTAL

Com respeito ao modelo de nefrectomia a 5/6, Lafayette et al compararam os efeitos do enalapril (IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina), losartan (antagonista do receptor AT₁, ARA – *angiotensin receptor antagonists*) e a combinação da terapia anti-hipertensiva com hidralazina, reserpina e hidroclorotiazida, usadas duas semanas após cirurgia⁹. Ao cabo de 19 semanas de terapia com controle de pressão arterial em todos os grupos, os animais que usaram IECA e ARA tiveram menos proteinúria que os grupos não-tratados e os grupos que usaram hidralazina, reserpina e hidroclorotiazida. Na histologia, o rim remanescente apresentava igual proteção nos grupos que usaram IECA ou ARA. Uma redução da pressão glomerular foi observada nesses grupos. Estudos subseqüentes mostraram os mesmos resultados¹⁰⁻¹². Além disso, em nefropatia diabética e não-diabética, assim como no modelo de doença renal hipertensiva, têm sido realizados muitos estudos experimentais que mostram o efeito renoprotetor a longo prazo usando bloqueadores do SRA¹³⁻²⁴.

Com respeito ao uso de IECA na progressão da doença renal, o grupo do Remuzzi, em um estudo com ratos Munich-Wistar-Fröster (MWF) com proteinúria, mostrou que o uso do IECA diminuiu a pressão arterial e a proteinúria, assim como interrompeu a progressão da doença; esse dado foi demonstrado pela me-

hora histológica; as lesões teciduais mais extensas não mudaram²¹. Ma et al, em outro estudo com essa mesma linhagem de ratos, observaram que, com o uso de ARA, administrado em altas doses, por seis meses, obteve-se menor esclerose tubulointersticial. Esse efeito foi atribuído à inibição do SRA, que está implicada na modulação do *turnover* da célula tubular renal cortical e associada à inibição da expressão do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1)²⁰. Remuzzi et al, ainda usando o modelo experimental com ratos MWF, viram que o antagonismo da síntese e da atividade da angiotensina II, usando IECA e ARA, revertia as lesões estruturais do rim para um estado que era encontrado em outros ratos idosos, com a mesma idade. Nesses ratos, os quais desenvolviam proteinúria e glomerulosclerose espontaneamente com a idade, o tratamento combinado com IECA e AT₁ induziu regressão completa da proteinúria e da glomerulosclerose (< 25%). A perda do filtrado glomerular ocasionada pela idade não foi evitada com o uso de IECA e ARA²³.

Recentemente, observações similares têm sido documentadas em modelos de ablação renal. Adamczak et al mostraram que o tratamento com IECA induzia melhora parcial nas lesões presentes no glomérulo, no interstício e nos vasos, neste modelo de nefrectomia a 5/6²⁴. A melhora nas lesões glomerulares foi associada a um remodelamento na microvasculatura (microvasos) capilar glomerular, estimada pela análise morfométrica, com redução na média do volume glomerular e incremento na área da superfície capilar total, observada depois da ablação da massa renal. Por outro lado, Ma et al demonstraram, em ratos nefrectomizados que foram tratados com altas doses de IECA e/ou ARA, que as lesões já estabelecidas podiam ser revertidas depois de quatro semanas de tratamento com bloqueadores do SRA, resultado comprovado com biópsia pré-tratamento e necropsia. Esse efeito surpreendente foi atribuído a uma diminuição do inibidor tecidual de metaloproteínas²².

Em transplante renal experimental, estudos realizados em modelos animais sugerem que a inibição do SRA pode ser benéfica para retardar a progressão da nefropatia crônica do enxerto (NCE). A administração dos IECA tem ocasionado melhora clínica e mudanças histológicas na NCE em ratos, reduzindo o nível de mRNA de fatores de crescimento e de citocinas, classicamente envolvidas na patogênese desse processo²⁵⁻³⁰.

O grupo de Remuzzi, em Bérgamo (Itália), demonstrou que o tratamento com IECA em rins com lesões fibróticas já estabelecidas podia restaurar a função renal e limitar a progressão da proteinúria e da glomerulosclerose. Esse dado foi demonstrado em um modelo de transplante renal em ratos, no qual os animais desenvolveram disfunção crônica do enxerto e proteinúria ao final de 16 semanas. Isso indica que uma vez instalada, a nefropatia crônica não é necessariamente um processo irreversível e pode ser interrompida com o bloqueio do SRA. Esse foi o primeiro estudo em um modelo experimental de transplante renal a chegar a essa conclusão²⁵.

Por outro lado, estudos experimentais em que micofenolato mofetil (MMF) foi associado ao losartan (LSRT) ou ao lisinopril mostraram que essa combinação pode ter efeitos sinérgicos, tais como a supressão da formação de endotelina 1 (ED-1) e TGF-beta 1^{29,30}. Conforme estudos experimentais realizados pelo grupo de Remuzzi, a ablação da massa renal em ratos produz uma nefropatia progressiva que é mais efetivamente tratada com MMF combinado com lisinopril que com MMF isoladamente. Nos animais que receberam ambas as drogas, a infiltração intersticial de células ED-1 positivas (monócitos e macrófagos) foi dramaticamente reduzida²⁷. Em outro estudo realizado por Yang et al, os ratos tratados com ciclosporina tinham diminuição da função renal e lesões histológicas que melhoravam quando eles eram tratados com MMF e LSRT isoladamente, mas a melhora era maior quando se usava as duas drogas combinadas MMF-LSRT. O mesmo ocorreu com a expressão de angiotensina II, osteopontina e TGF-beta 1²⁹.

BLOQUEIO DO SRA NA ÁREA CLÍNICA

Em 1993, Lewis, em um estudo em 472 pacientes com *diabetes mellitus* tipo I, que apresentavam proteinúria superior a 0,5g/24h e creatinina superior ou igual a 2,5mg/dL, e randomizados com o uso de IECA e placebo, mostrou que a administração de captopril se associava com redução de 50% na mortalidade e na necessidade de tratamento substitutivo renal (diálise ou transplante renal), que era independente dos valores de pressão arterial observados em ambos os grupos. Com esse resultado, mostrava-se que o efeito do captopril na proteção renal era independente do controle da pressão arterial³¹. Em estudo que envolveu pacientes com diabetes tipo II com nefropatia diabética, normotensos, com microalbuminúria, seguidos durante sete anos, mostrou-se que o tratamento com enalapril estava associado à redução de 42% no risco absoluto de desenvolver nefropatia diabética manifesta³²⁻³⁵. Nos pacientes não tratados previamente e com deterioração progressiva da função renal, a administração de IECA estabilizava a função renal; já a interrupção do tratamento se associava a uma piora de função.

O estudo AIPRI (*angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency*) incluiu 583 pacientes com nefropatia de várias etiologias (192 casos de glomerulonefrite, 105 de nefrite intersticial, 97 de nefroangiosclerose, 64 de doença policística renal, 21 de nefropatia diabética, 104 de casos diversos ou de causa desconhecida). Desses, 300 pacientes receberam benazepril, e 238, placebo durante três anos de seguimento. Ao final do período de estudo, 31 pacientes tratados com benazepril e 57 com placebo apresentaram um evento renal (definido como a duplicação do valor da creatinina plasmática basal ou a necessidade de iniciar um tratamento substitutivo renal) ($p < 0,001$). A redução global do risco de ter um evento renal foi de 53%. Esta redução foi de 71% nos pacientes com insuficiência re-

nal leve (*clearance* de creatinina, Clcr 46-60mL/min) e de 46% nos pacientes com insuficiência renal moderada (Clcr 30-45mL/min). A redução do risco foi maior nos pacientes do sexo masculino, com doenças glomerulares, nefropatia diabética e no grupo "miscelânea", e com proteinúria basal maior que 1g/L. A pressão arterial diminuiu no grupo que tomou IECA e aumentou no grupo placebo³⁶⁻³⁹.

O estudo IRMA 2 (*irbesartan in hypertensive, microalbuminuric, type 2 diabetic patients*) realizado em 590 pacientes diabéticos tipo II com microalbuminúria persistente, randomizados para os grupos placebo ou irbesartan, mostrou que a administração de irbesartan tinha efeitos favoráveis na progressão da microalbuminúria para nefropatia diabética manifesta, além do seu efeito anti-hipertensivo. Vale salientar que seu efeito antiproteinúrico parece ser dose-dependente³⁶⁻⁴⁰. Resultados similares foram mostrados no estudo RENAAL (*reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin ii antagonist losartan*)^{41,42}.

O estudo MARVAL (*microalbuminuria reduction with valsartan*) mostrou que o valsartan reduzia a excreção urinária mais que a amilodípina, ainda que ambos os grupos tenham apresentado níveis similares de pressão arterial. O efeito renoprotetor do valsartan foi observado inclusive no subgrupo dos pacientes normotensos⁴³.

No estudo REIN (*ramipril efficacy in nephropathy study*), em pacientes com nefropatia não-diabética e proteinúria, o efeito do ramipril foi considerado bom nos 78 pacientes tratados com IECA. Dez por cento mostraram um incremento na filtração glomerular durante seis anos de tratamento contínuo, indicando regressão da perda de função renal, observada no início. Dezesseis por cento dos indivíduos evoluíram com estabilização da função renal e 8% precisaram de diálise tardiamente^{44,45}.

Existem muitas evidências na literatura favoráveis à existência do efeito renoprotetor do bloqueio do SRA em nefropatias diabéticas e não-diabéticas¹⁶⁻⁴⁸. Em um estudo com 108 pacientes não-diabéticos com insuficiência renal crônica mediados com valsartan (160mg/dia, valsartan (80mg/dia) + benazepril (5-10mg/dia), ou valsartan (160mg/dia) + benazepril (5-10mg/dia), durante quatro meses, mostrou-se que todos os grupos tiveram diminuição da pressão arterial. Mas, a proteinúria só diminuiu significativamente no grupo que recebeu terapia combinada com dose alta de valsartan⁴⁵. Outros estudos mostraram que o efeito antiproteinúrico do tratamento combinado não se devia apenas à redução dos níveis pressóricos⁴⁶⁻⁴⁸.

No contexto do tratamento de doenças renais progressivas, a experiência do nosso grupo é ampla e decorre da avaliação e seguimento de mais de 2.500 casos registrados de glomerulopatias em rins nativos. Além disso, graças ao trabalho conjunto com a equipe de transplante renal, a esse número somam-se os casos de glomerulopatias pós-transplante recidivantes ou de novo, que fazem seguimento no Ambulatório de Glomerulo-

patias da UNIFESP (Universidade Federal do Estado de São Paulo).

No que se refere à avaliação da resposta ao bloqueio do SRA por meio da terapia com IECA na progressão das glomerulopatias crônicas proteinúricas, fizemos um estudo com 85 pacientes, mostrando que o uso de IECA diminuiu acentuadamente a proteinúria dos pacientes tratados em comparação com os que não receberam IECA ($R^2 = 0,0895$ vs. $R^2 = 0,1541$, $p < 0,001$). A função renal manteve-se estável em ambos os grupos, embora o grupo que não usou IECA tenha apresentado uma tendência à redução da função renal com o tempo ($R^2 = 0,025$ vs. $R^2 = 0,0491$). O uso de IECA diminuiu a proteinúria de maneira efetiva e manteve a função renal (avaliada pela creatinina sérica) estável, retardando a progressão da doença^{49,50}.

Em outro estudo, envolvendo pacientes com nefropatia crônica com glomerulonefrite pós-transplante, glomerulopatia crônica do enxerto e nefropatia crônica do enxerto sem proteinúria, no qual foi avaliado o efeito do IECA, esse mostrou ser eficaz em pacientes com nefropatia crônica com algum grau de proteinúria e foi muito melhor quando as lesões histológicas não eram tão graves (esclerose glomerular inferior a 50%)^{51,52}.

Quando avaliamos 23 pacientes com glomerulonefrite pós-transplante em relação à resposta inicial ao tratamento imunossupressor e ao tratamento renoprotetor, constatamos que o tratamento imunossupressor parece determinar uma resposta inicial melhor que o uso de renoproteção isoladamente nos pacientes com glomerulopatia membranosa, nefropatia por IgA e glomerulosclerose segmentar e focal pós-transplante renal. Os pacientes com creatinina sérica inicial igual ou superior a 2,5mg/dL apresentaram pior resposta terapêutica, mostrando que os critérios utilizados para a decisão de tratamento em rins nativos nem sempre podem ser usados em rins transplantados⁵³.

Além disso, em outro estudo realizado na Escola Paulista de Medicina, em que se avaliou a resposta ao uso de IECA isoladamente ou combinado com MMF em pacientes com nefropatia crônica do enxerto, os resultados obtidos falam a favor do uso de IECA nessa condição^{54,55}.

Considerando-se que são escassos os estudos referentes às glomerulonefrites pós-transplante, não há dúvida que estudos prospectivos são muito necessários nessa área e permitirão esclarecer alguns dos nossos achados.

De acordo com a experiência obtida especialmente nestes dois últimos anos, em que a equipe médica do Setor de Glomerulopatias da UNIFESP participou formalmente do acompanhamento das doenças glomerulares observadas após o transplante renal, dois pontos nos pareceram particularmente importantes: a necessidade de modificar o tratamento imunossupressor (seja ajustando dose, seja iniciando outra droga, na dependência do tipo e parâmetros histológicos da glomerulopatia) e de usar, tanto quanto possível, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências existentes na literatura, pode-se afirmar que o uso de drogas que inibem o sistema renina-angiotensina é a primeira linha de terapia em renoproteção, e tanto IECA quanto ARA são boas alternativas. Embora o uso de IECA seja mais amplamente aceito, tanto por suas ações na diminuição da pressão arterial e da proteinúria, como por seu efeito na diminuição da velocidade de progressão da doença renal, também está bem estabelecido o papel dos ARA em termos de inibição do SRA^{5,56}.

Finalmente, estudos realizados em nosso Serviço reforçam os efeitos benéficos do bloqueio do SRA em doenças glomerulares, quer em rins nativos, quer em rins transplantados.

Agradecimentos

Ao apoio do Dr. Francisco Ortega Suarez (Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade de Oviedo-Espanha) por sua colaboração na revisão deste capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MA J, MATSUSAKA T, YANG H, et al: Local actions of endogenous angiotensin II in injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 15:1268-1276, 2004.
2. MATSUSAKA T, HYMES T, ICHIKAWA I: Angiotensin in progressive renal disease: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7: 2025-2043, 1996.
3. SZABO A, LUTZ J, SCHLEIMER K, et al: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor RNAm in chronic renal allograft rejections in the rat. *Kidney Int* 57: 982-991, 2000.
4. ANDERSON P, ZHANG XY, TIAN J, et al: Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int* 50:745-753, 1996.
5. TAAL M, BRENNER M: Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonist. *Kidney Int* 57:1803-1827, 2000.
6. GIUSSEPPE D, BAZZI C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63:809-825, 2003.
7. MEYER T: Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 63:774-787, 2003.
8. ZOJA C, MORIGI M, REMUZZI G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 14(Suppl 1): S36-S41, 2003.
9. LAFAYETTE R, MAYER G, PARK S, et al: Angiotensin receptor blockade limits glomerular injury in rat with reduced renal mass. *J Clin Invest* 90:766-771, 1992.
10. POLLOCK D, DIVISH B, POLAKOWSKI J, et al: Angiotensin II receptor blockade improves renal function in rats with reduced renal mass. *J Pharmacol Exp Ther* 267:657-663, 1993.
11. BROOKS D, CONTINO L, SHORT B, et al: A novel angiotensin II receptor antagonist and renoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther* 274:1222-1227, 1995.
12. OTSM M, MACKENZIE HS, TROY JL, et al: Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol* 9:224-230, 1998.
13. REMUZZI A, PERICO N, AMUCHASTEGUI C, et al: Short- and long term effect of angiotensin II receptor blockade in rat with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 4:40-49, 1993.
14. KATO S, LUYCKX V, OTSM, et al: Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats. *Kidney Int* 56:1037-1048, 1999.
15. WAGNER J, DRAB M, BOHLENDER J, et al: Protective effects of valsartan and benazepril in salt-loaded stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 20:775-793, 1998.
16. GEIGER H, FIERLBECK W, MAI M, et al: Effects of early and late antihypertensive treatment on extracellular matrix proteins and mononuclear cells in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 51:750-761, 1997.
17. REMUZZI A, FASSI A, BERTANI T, et al: ACE inhibition induces regression of proteinuria and halts progression of renal damage in a genetic model of progressive nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:626-632, 1999.
18. NORMAN JT, STIDIWILL R, SINGER M, FINE LG: Angiotensin II blockade augments renal cortical microvascular pO₂ indicating a novel, potentially renoprotective action. *Nephron Physiol* 94:39-46, 2003.
19. RUGGENENTI P, SCHIEPPATI A, REMUZZI G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357:1601-1608, 2001.
20. MA LJ, NAKAMURA S, ALDIGIER JC, et al: Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor. *J Am Soc Nephrol* 16:966-976, 2005.
21. REMUZZI G, BENIGNI A, REMUZZI A: Mechanism of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 116:288-296, 2006.
22. MA LJ, NAKAMURA S, WHITSITT JS, et al: Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 58:2425-2436, 2000.
23. REMUZZI A, GAGLIARDINI E, DONADONI CH, et al: Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat. *Kidney Int* 62:885-894, 2002.
24. ADAMCZAK M, GROSS ML, AMANN K, et al: Reversal of glomerular lesions involves coordinates restructuring of glomerular microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 15:3063-3072, 2004.
25. NORIS M, MISTER M, PEZZOTTA A, et al: ACE inhibition limits chronic injury of kidney transplant even with treatment started when lesions are established. *Kidney Int* 64:2253-2261, 2003.
26. ZALTZMAN J, NASH M, CHIU R, et al: The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy proven allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19:940-944, 2004.
27. NORIS M, AZZOLLINI N, PEZZOTTA A, et al: Combined treatment with mycophenolate mofetil and an angiotensin II receptor antagonist fully protects from chronic rejection in a rat model of renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 12:1937-1946, 2001.
28. RODRIGUEZ-ITURBE B, PONS H, QUIROZ Y, et al: Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int* 59:2222-2230, 2001.
29. YANG CW, AHN HJ, KIM WY, et al: Synergistic effects of mycophenolate mofetil and losartan in a model of chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 75:309-315, 2003.
30. ALLISON A, EUGUI E: Mechanism of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 80(Suppl): S181-S190, 2005.
31. LEWIS E, HUNSICKER L, BAIN R, et al: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1467, 1993.
32. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN C, et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334:939-945, 1996.
33. AGODOA LY, APPEL L, BAKRIS GL, et al: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 285:2719-2728, 2001.
34. KSHIRSAGAR A, JOY M, HOGAN S, et al: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35:695-707, 2000.
35. PRAGA M, ANDRADE CF, LUÑO J, et al: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephron Dial Transplant* 18:1806-1813, 2003.

36. PARVING H, LEHNERT H, BROCHENER-MORTENSEN J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
37. LEWIS E, HUNSICKER L, CLARKE W, et al: Renoprotective effect of Angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl Med* 345:851-860, 2001.
38. HUNSICKER LG, ATKINS RC, LEWIS JB, et al: Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the irbesartan *Diabetic Nephropathy Trial*. *Kidney Int* 66(Suppl 92):S99-S101, 2004.
39. MASCHIO G, ALBERTI D, LOCATELLI F, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 33(Suppl 1): S16-S20, 1993.
40. SASSO FC, CARBONARA O, PERSICO M, et al: Irbesartan reduces the albumin excretion rate in microalbuminuric type 2 diabetic patients independently of hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care* 25:1909-1913, 2002.
41. BRENNER BM, COOPER ME, de ZEEUW D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
42. de ZEEUW D, REMUZZI G, PARVING HH, et al: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65:2309-2320, 2004.
43. VIBERTI G, WHEELDON NM; Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106:672-678, 2002.
44. RUGGENENTI P, PERNA A, REMUZZI G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia: ACE inhibitors prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril efficacy in nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 12:2832-2837, 2001.
45. RUGGENENTI P, PERNA A, GHERARDI G, et al: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long term ramipril: REIN follow-up Trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 352:1252-1256, 1998.
46. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H, et al: Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2003.
47. JACOBSEN P, ANDERSEN S, ROSSING R, et al: Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63: 1874-1880, 2003.
48. HSUEH WA: Treatment of type 2 diabetic nephropathy by blockade of the renin-angiotensin system: a comparison of angiotensin-converting-enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2:182-188, 2002.
49. MOSCOSO GS, CAMARA NOS, FRANCO MF, et al: The effect of ACE system inhibition in the progression of chronic glomerulopathies in native kidney (abstract). *Nefrol Latinoam* 11:139, 2004.
50. MOSCOSO GS, CAMARA NOS, FRANCO M, et al: O bloqueio do sistema renina-angiotensina na progressão das glomerulopatias crônicas proteinúricas em rins nativos (abstract). *J Bras Nefrol* 26(Supl 2):60, 2004.
51. MOSCOSO G, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, CAMARA N, PACHECO A: Clinical response to ACEI therapy in patients with post-transplantation glomerulopathies, chronic transplantation glomerulopathy and chronic allograft nephropathy with glomerulitis (abstract). *Nefrol Latinoam*, 11:163, 2004.
52. MOSCOSO GS, KIRSZTAJN GM, MARCELLO F, et al: O bloqueio do sistema renina-angiotensina nos pacientes com glomerulopatias pós-transplante, glomerulopatia crônica do transplante e nefropatia crônica do enxerto (abstract). *J Bras Nefrol* 26(Supl 2):93, 2004.
53. MOSCOSO-SOLORZANO G, CARNEIRO F, FRANCO M, et al: Resposta inicial ao tratamento imunossupressor e de renoproteção em glomerulopatia pós-transplante renal IX Congresso Nacional de la Sociedad Mexicana y XVIII Congreso Latino Americano del Caribe de Trasplantes (SLACT), Cancun, México, 2005.
54. MOSCOSO G, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, CAMARA NO, PACHECO A: O bloqueio do sistema renina angiotensina na progressão da nefropatia crônica do enxerto. *J Bras Nefrol* 26(Supl 2):93, 2004.
55. MOSCOSO-SOLORZANO G, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, FRANCO M, et al: Glomerular and tubular scleroses and use of mycophenolate mofetil is associated with clinical response to angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in patients with chronic allograft nephropathy (abstract) *Am J Transplant* 5:S314, 2005.
56. SCHIEPPATI A, REMUZZI G: The June 2003 Barry M. Brenner Comgan lecture. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 64:1947-1955, 2003.

D) Outras Doenças do Rim



ACOMETIMENTO RENAL NA HISTOPLASMOSE DISSEMINADA

Elizabeth De Francesco Daher
Geraldo Bezerra da Silva Júnior
Christianne Fernandes Valente Takeda



INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, ocorrendo de forma endêmica na América Latina^{1,3}. O fungo espalha-se pelo ar, produzindo infecções por meio de inalação¹. A infecção é caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas, que vão desde formas assintomáticas até a forma disseminada, com acometimento de diferentes órgãos e sistemas⁴.

A histoplasmose aguda é uma doença autolimitada, cujas manifestações mais comuns são febre, calafrios, tosse não-produtiva, cefaléia e mal-estar generalizado. A forma disseminada é usualmente encontrada em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo considerada uma doença definidora de AIDS desde 1987^{4,5}. Na AIDS, a doença é caracterizada por sintomas inespecíficos, geralmente febre de origem indeterminada associada à perda de peso. Aproximadamente 10 a 20% desses pacientes apresentam, já no início do quadro, febre, hipotensão, insuficiências renal, hepática e respiratória, coagulopatia e choque séptico⁶.

O acometimento renal decorrente da histoplasmose disseminada ainda é pouco estudado, tendo sido publicados alguns relatos de caso mostrando a associação entre a infecção pelo *H. capsulatum* e a ocorrência de disfunção renal, sendo a maioria dos casos associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV)⁷⁻¹².

EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros casos de histoplasmose foram descritos no início do século XX nos Estados Unidos. Atualmente, a doença tem uma distribuição mundial, tendo sido descri-

ta em mais de 60 países e diagnosticada em praticamente todas as regiões de clima tropical e temperado^{1,2}. A prevalência é maior na África e nas Américas, ocorrendo de forma endêmica em algumas regiões dos Estados Unidos, da Argentina e do Brasil.

Estima-se incidência de mais de 500.000 infecções subclínicas por ano. Entretanto, apenas um em cada 2.000 a 5.000 casos resulta na forma grave de histoplasmose². No Brasil, a incidência de histoplasmose é desconhecida. Acredita-se que a maioria da nossa população é exposta ao *H. capsulatum*. Em um estudo realizado no sul do país, 89% dos indivíduos estudados, entre 17 e 19 anos, apresentaram teste cutâneo com histoplasmina positivo¹³.

A infecção ocorre geralmente por inalação dos conídios, ao revolver-se terra rica na forma filamentosa, ao limpar ou demolir galinheiros, viveiros de pássaros ou, ainda, ao penetrar em cavernas habitadas por morcegos. Em imunossuprimidos nem sempre se consegue detectar a origem da infecção². A transmissão inter-humana não tem sido claramente comprovada e não existe contágio direto dos animais para o homem¹.

Em um estudo prospectivo realizado no Estados Unidos, a histoplasmose ocorreu em 20 de 304 pacientes (6,6%) com exposição a fatores de risco para o desenvolvimento da doença, como atividades de campo, exposição a galinheiros e a dejetos de aves, exploração de cavernas e escavações¹⁴. Shahinian et al¹⁵, analisando 389 biópsias de pacientes com HIV, encontraram histoplasmose em quatro casos (1,2%). Em um estudo brasileiro, realizado para a determinação do espectro de infecções oportunistas e malignidades no HIV, antes e depois da introdução da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART – *highly active anti-retroviral therapy*), a ocorrência de histoplasmose só foi observada nos pacientes

hospitalizados antes da instituição dessa terapia (4 vs. 0 pacientes), sugerindo que esse tratamento pode ser importante para a redução da incidência da doença¹⁶.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da histoplasmose é baseado no isolamento do *H. capsulatum* de material clínico, por meio de culturas, coloração de tecidos ou fluidos corporais para fungos e testes imunológicos para a pesquisa de antígenos e anticorpos^{2,4,17,18}. Vários espécimes clínicos podem ser utilizados. Materiais provenientes da árvore respiratória, como escarro ou lavados, são bons para o isolamento do microrganismo em pacientes com a forma pulmonar aguda. Na forma crônica, nem sempre se consegue um bom isolamento a partir desses materiais, sendo necessárias biópsias pulmonares².

Na histoplasmose disseminada, vários são os órgãos acometidos. Podem-se utilizar sangue periférico, aspirado de medula óssea ou biópsias de diversos órgãos para a pesquisa do fungo. As hemoculturas conseguem isolar o *H. capsulatum* em 70% dos casos associados à AIDS, quando se emprega a técnica de lise-centrifugação (DuPont Isolator)^{1,2}. As mieloculturas são positivas em mais de 60% dos casos¹. O citodiagnóstico de Tzanck, de material obtido por raspado de lesões cutâneas moluscóides, permite observar o agente causal ao exame microscópico direto¹. Em nosso estudo, a positividade dos testes para o diagnóstico da histoplasmose foi de 81% no aspirado de medula óssea, 79,5% na pesquisa de *Histoplasma* no sangue periférico, 47,8% na mielocultura e 57,9% no exame histopatológico de outros tecidos¹⁹.

À microscopia, utilizando-se a coloração pelo método de Giemsa, o microrganismo apresenta-se como uma pequena estrutura leveduriforme (2-4µm), mostrando em sua periferia um halo claro, por apresentar parede espessa que não é corada. O *H. capsulatum* é um microrganismo de crescimento lento, mostrando colônias maduras com 15 a 21 dias de incubação. Em algumas cepas, esse crescimento pode demorar até 40 a 60 dias².

A histoplasmina é um antígeno extraído de culturas de *H. capsulatum*, que pode ser utilizado para testes sorológicos do tipo intradermorreação. Esses testes são freqüentemente utilizados para inquéritos epidemiológicos e mostram boa correlação de casos em zonas endêmicas².

Os testes de fixação do complemento são feitos com histoplasmina e um antígeno da fase leveduriforme. A sensibilidade do teste aproxima-se de 100% e os anticorpos podem ser facilmente titulados, permitindo controlar-se a evolução da doença. Os títulos superiores a 1:16 são altamente sugestivos de histoplasmose ativa¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção causada pelo *H. capsulatum* é usualmente assintomática nos pacientes imunocompetentes. As apre-

sentações clínicas incluem histoplasmose pulmonar aguda, infecção pulmonar crônica, forma cutânea por inoculação primária e histoplasmose disseminada, sendo essa última mais comum em indivíduos imunocomprometidos^{2,18}. A histoplasmose é a primeira infecção oportunista em 22 a 85% dos pacientes HIV-positivos^{14,20,21}.

A forma assintomática compreende aproximadamente 90 a 95% dos casos de histoplasmose. O único dado observado está relacionado a uma conversão para positiva da reação intradérmica à histoplasmina. Em um terço dos casos podem ser observados focos de calcificação nos pulmões e em órgãos do sistema reticuloendotelial².

Aproximadamente 5% dos pacientes que entram em contato com o fungo desenvolvem primoinfecção, com sintomatologia que lembra um processo gripal (*influenza-like*). Podem ocorrer febre, sudorese noturna, tosse, perda de peso, eritema multiforme e eritema nodoso. Em alguns casos, a cura espontânea não ocorre e observa-se persistência da tosse, com perda de peso, expectoração mucopurulenta, com hemoptóicos, dispnéia e febre baixa vespertina. Essa forma crônica de histoplasmose assemelha-se bastante com a tuberculose pulmonar².

A histoplasmose disseminada é uma forma grave e pouco freqüente da infecção. Esse tipo de manifestação é mais comumente observado em pacientes HIV-positivos, crianças na primeira infância (< 2 anos) ou pessoas com outras formas de imunossupressão, como linfomas e leucemias². Os principais diagnósticos diferenciais da histoplasmose disseminada incluem tuberculose miliar e doenças hematológicas (leucemias, linfomas). As manifestações clínicas são variáveis e incluem febre, perda de peso, astenia, diarreia, vômitos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, infiltrados pulmonares e alterações hematológicas, como leucopenia, trombocitopenia e anemia^{1,2,4,21,22}. Lesões de pele, caracterizadas por pápulas violáceas, ulceradas no centro e cobertas por secreção serossanguinolenta, as quais podem secar e formar uma crosta, também podem ser encontradas. Outros tipos de lesões cutâneas que podem ocorrer são: púrpuras petequiais, máculas, pápulas escamosas e pruriginosas, nódulos, pústulas, abscessos, úlceras e lesões vegetantes².

Em alguns pacientes com a forma disseminada podem ser observados comprometimento do sistema nervoso central, trato gastrointestinal, supra-renais, rins, mucosa oral e quadros de osteólise. As radiografias de tórax mostram acentuação da trama pulmonar, infiltrado intersticial micronodular difuso, semelhante ao que ocorre na tuberculose miliar^{1,2}. Cerca de 20% dos pacientes apresentam meningoencefalite com líquido cefalorraquiano (LCR) claro que acomete os núcleos da base do encéfalo. Os pacientes cursam com cefaléia, confusão mental, vertigens, convulsões e paralisia de nervos cranianos¹.

Em um estudo realizado por nosso grupo, no Estado do Ceará, encontramos como principais manifestações na histoplasmose disseminada em 164 pacientes

HIV-positivos: febre (95,1%), tosse (75,5%), perda de peso (73%), diarreia (61,3%), adinamia (56,4%), anorexia (47,9%) e vômitos (39,3%). A comparação desses pacientes com aqueles HIV-positivos sem histoplasmose mostrou como mais freqüentes na histoplasmose as seguintes manifestações: febre, calafrios, tosse, adinamia, perda ponderal, hipotensão, hepatomegalia e esplenomegalia. Insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória também foram mais freqüentes nos pacientes com histoplasmose, em 59% e 33% dos casos, respectivamente¹⁹.

A alteração laboratorial mais característica é a elevação expressiva da deidrogenase láctica (LDH) (geralmente > 1.000UI/L), que é altamente sugestiva de histoplasmose, sendo associada à síndrome hemofagocítica²³. Muitos estudos demonstram a ocorrência de hepatomegalia e elevação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e de alanina aminotransferase (ALT) em pacientes com histoplasmose^{8,9,21,24,25}. Anemia, leucopenia e trombocitopenia também têm sido descritas na histoplasmose, com pancitopenia observada em alguns casos^{7-9,20,21,24-26}. Trombocitopenia é associada à morte precoce nos pacientes com histoplasmose e ocorre provavelmente devido a hemofagocitose, coagulação

intravascular disseminada ou infiltração da medula óssea²⁷. Em nosso estudo encontramos como mais freqüente nos pacientes com histoplasmose níveis mais elevados de uréia, creatinina, LDH, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e indireta, bem como níveis mais baixos de hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, tempo de protrombina, proteínas totais e albumina (Tabela 24.1). A carga viral foi mais elevada nos pacientes com histoplasmose, e os níveis de CD4 foram menores nesses pacientes.

ALTERAÇÕES RENAIS NA HISTOPLASMOSE

Já foi demonstrado em estudos anteriores que alguns fungos, como *Candida*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*, têm a capacidade de invadir os rins, causando diferentes manifestações clínicas, que vão desde anormalidades no sedimento urinário até insuficiência renal grave e óbito²⁵. Em raras ocasiões uma micose sistêmica pode destruir a arquitetura renal sem ocorrer disseminação para outros órgãos⁹. A importância das doenças fúngicas disseminadas aumentou após a melhora na sobrevida de pacientes imunocomprometidos.

Tabela 24.1 – Exames laboratoriais na admissão em pacientes HIV positivos com e sem histoplasmose disseminada internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas de Fortaleza, Ceará.

	Histoplasmose (n = 164)	Não-Histoplasmose (n = 214)	P
Sangue*			
Uréia (mg/dL)	60 ± 56	37 ± 45	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,5 ± 1,4	1,0 ± 0,8	< 0,001
LDH (UI/L)	4.462 ± 4.851	611 ± 1.061	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	8,4 ± 2,2	10,4 ± 2,6	< 0,001
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	114.019 ± 95570	211.676 ± 101.345	< 0,001
VHS (mm)	72 ± 32	89 ± 32	0,04
AST (UI/mL)	229 ± 274	69 ± 99	< 0,001
ALT (UI/mL)	89 ± 184	44 ± 43	< 0,001
Fosfatase alcalina (UI/mL)	351 ± 422	157 ± 224	0,008
Albumina (g/dL)	2,7 ± 0,8	3,3 ± 0,7	< 0,001
TP (%)	59 ± 22	79 ± 21	< 0,001
CD4 (/mm ³)	104 ± 179	177 ± 223	0,001
Carga Viral (/mm ³)	484.231 ± 101.3769	188.153 ± 777.546	< 0,001
Urina**			
Hematúria (> 1/c)	32 (38,6%)	21 (22,8%)	0,03
Hemoglobinúria (> "+")	34 (41%)	20 (21,5%)	0,008
Leucocitúria (> 5/c)	51 (61,4%)	53 (57%)	NS
Proteinúria (> "+")	60 (72,3%)	43 (46,7%)	0,001

* Média ± DP, teste t de Student; **n (%), teste de Fischer; NS = não significativo; p < 0,05 = estatisticamente significativo.

LDH = deidrogenase láctica; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina-aminotransferase; VHS = velocidade de hemossedimentação; TP = tempo de trombina; CD4 = linfócito T auxiliar (helper); DP = desvio-padrão de média; c = campo.

O acometimento renal na histoplasmose disseminada pode ocorrer devido ao depósito de imunocomplexos, levando à glomerulonefrite, ou à invasão direta do tecido renal pelo fungo. Em um estudo realizado por Rubin et al²⁸ com 17 pacientes com histoplasmose, o envolvimento renal foi observado em 18% dos casos. O achado histopatológico mais frequentemente encontrado nas necropsias de pacientes com histoplasmose disseminada, em estudo realizado na década de 1970, foi a proliferação mesangial, com infiltrado inflamatório mononuclear²⁹.

Mesmo antes do advento da AIDS, o acometimento renal na histoplasmose foi relatado. Parsons e Zaranfonetis¹⁰ encontraram alterações renais em 11 de 40 pacientes com histoplasmose, sem a ocorrência de disseminação da doença. Walker et al¹¹ encontraram nefrite intersticial e necrose papilar em casos de histoplasmose disseminada, sendo o *H. capsulatum* facilmente identificado por meio da coloração com hematoxilina-eosina nas áreas de necrose papilar. Nesse e em outro estudo, o *H. capsulatum* foi identificado em áreas de necrose papilar^{11,30}. Em um estudo de nove casos de histoplasmose com manifestações não-usuais, foi descrito o caso de uma criança com piúria estéril e meningite asséptica, sendo sugerido o diagnóstico de nefrite intersticial secundária à histoplasmose³. Bullock et al³¹ relataram um caso de glomerulonefrite, com o depósito de imunocomplexos, diretamente associada à histoplasmose em um paciente não-infectado pelo HIV. Em um estudo prospectivo, realizado por Smith e Utz³², o *H. capsulatum* foi identificado por meio de urinoculturas em 10 de 26 pacientes com histoplasmose disseminada, seis dos quais tinham níveis séricos elevados de uréia e creatinina. Kedar et al³³ relataram um caso de insuficiência renal crônica como manifestação isolada da infecção pelo *Histoplasma*. O paciente em questão tinha uma fístula pielocutânea à direita, através da qual drenava uma secreção purulenta, além de calcificações focais no rim esquerdo, com a formação recorrente de cálculos. O exame histopatológico mostrou a presença de granulomas não-caseosos.

Os casos de histoplasmose em pacientes com AIDS publicados na literatura, nos últimos 10 anos, são relacionados à forma disseminada (Tabela 24.2). Burke et al⁸ fizeram o primeiro relato de proteinúria em níveis nefróticos com função renal preservada em pacientes HIV-positivos com histoplasmose disseminada. A biópsia renal demonstrou a presença de imunocomplexos e antígenos do *Histoplasma* na região mesangial. A terapia com antifúngico (itraconazol) levou à redução significativa da proteinúria⁸. Ahuja et al⁷ descreveram o caso de um paciente HIV-positivo que desenvolveu nefrite intersticial secundária a histoplasmose, com níveis de uréia e creatinina de 70mg/dL e 8,5mg/dL, respectivamente, na admissão. No exame de urina foram encontrados hematúria, proteinúria e cilindros granulares. A proteinúria era de 356mg/dia. Na biópsia renal foi encontrado infiltrado inflamatório intersticial, composto de linfócitos, monócitos e plasmócitos, além de

granuloma não-caseoso, fibrose intersticial leve e atrofia tubular. O *H. capsulatum* foi encontrado na região intersticial. Esse paciente necessitou de hemodiálise. Após três meses de acompanhamento, o paciente ainda se encontrava em tratamento dialítico⁷. Em estudo americano foi demonstrado um caso de paciente de 31 anos, com AIDS, que desenvolveu sintomas generalizados, com deterioração progressiva da função renal (creatinina de 6,1mg/dL), necessitando de tratamento dialítico. A ultra-sonografia mostrou rins de tamanho aumentado. O exame de urina mostrou a presença de hematúria, mioglobulinúria e proteinúria de 1,4g/dia. Os níveis de creatinoquinase eram elevados (1.212UI/L), sugerindo a ocorrência de rabdomiólise⁹. Gérard et al²⁶ também demonstraram a ocorrência de rabdomiólise (CPK – creatinina fosfoquinase – de 33.000UI/L) e insuficiência renal aguda em um paciente com AIDS e histoplasmose disseminada. O paciente foi a óbito dois dias após o diagnóstico. Nars et al¹² relataram um caso de insuficiência renal aguda em um paciente imunocompetente, com a biópsia renal demonstrando nefrite intersticial granulomatosa, tendo-se chegado ao diagnóstico de histoplasmose (Fig. 24.1). Recentemente, Sethi³⁴ descreveu o caso de uma paciente de 50 anos que apresentou quadro de febre e insuficiência renal aguda (uréia e creatinina de 56mg/dL e 3,1mg/dL, respectivamente) dois meses depois de ser submetida a um transplante renal. A biópsia renal mostrou fibrose nos capilares glomerulares e presença de microrganismos com características compatíveis com *Histoplasma* (Fig. 24.2). Foi feito tratamento com anfotericina B e hemodiálise, com posterior recuperação da função renal.

No estudo realizado por nosso grupo, insuficiência renal aguda (IRA), definida como creatinina sérica \geq 1,4mg/dL, foi observada em 97 de 164 casos (59,1%). Alterações urinárias, como hematúria, hemoglobulinúria e proteinúria, também foram encontradas, sendo mais frequentes nos pacientes com histoplasmose, em comparação aos pacientes com outras doenças oportunistas (Tabela 24.1). Aproximadamente 9% dos pacientes com histoplasmose apresentavam desidratação e 32,7% hipotensão, que poderiam ter contribuído para a gênese da IRA. Outro fato que pode ter sido responsável pelo envolvimento renal é o uso da anfotericina B, droga que pode levar à IRA em até 65% dos pacientes que a utilizam³⁵.

Sérias complicações podem ser observadas na histoplasmose disseminada. Cavassini et al²² relataram o caso de um paciente com histoplasmose disseminada e AIDS que desenvolveu choque séptico no quinto dia de internação, apresentando insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e acidose metabólica. Suspeitou-se do diagnóstico de histoplasmose e foi iniciado tratamento com anfotericina B, com melhora significativa do quadro.

Nand et al²⁵ descreveram um caso de histoplasmose disseminada em um paciente HIV-negativo que apresentou, no início da investigação, creatinina sérica de 5mg/dL, uréia de 165mg/dL e traços de albuminúria. A taxa de filtração glomerular era de 19mL/min. A ul-

Tabela 24.2 – Relatos de casos de acometimento renal na histoplasmoze publicados na literatura nos últimos 10 anos.

	Nº de casos	Idade (anos)	Manifestações clínicas	IRA	HIV	Ur/Cr (mg/dL)	Na/K (mEq/L)	CPK (UI/L)	Alt. urin. (P,H,L)	Diálise	Biópsia renal	Óbito
Basgoz (EUA, 1994)	1	38	Diarréia, dispnéia, febre, fraqueza, perda de peso, tosse	N	S	Normal	128/4,2	Normal	P,H,L	N	N	N
Gérard (Guiana Francesa, 1995)	1 (de 2)	38	Disfagia, febre, perda de peso	S	S	-	-	33.000	-	N	N	S
Borges (Brasil, 1997)	2 (de 6)	35,8	-	-	S	-	-	-	-	N	Identificação de <i>Histoplasma</i>	S
Am J Med (EUA, 1997)	1	31	Diarréia, dor abdominal, febre, náuseas	S	S	45/6,1	- /4,0	1.213	P,H	S	N	N
Burke (EUA, 1997)	1	46	Dispnéia, fraqueza, perda de peso, síndrome nefrótica	N	S	16/1,3	- /-	-	P,H,L	N	Glomerulonefrite mesangioproliferativa	N
Ahuja (EUA, 1998)	1	37	Diarréia, dor abdominal, febre, tosse	S	S	70/8,5	138/4,6	-	P,L	S	Infiltrado inflamatório intersticial, fibrose intersticial, atrofia tubular, identificação de <i>Histoplasma</i>	N
Ansari (EUA, 2001)	1	59	Anorexia, dor abdominal, náuseas, perda de peso, sepsse	S	N	-	-	-	-	-	Identificação de <i>Histoplasma</i>	S
Nand (Índia, 2001)	1	30	Adenopatia axilar, anorexia, febre, fraqueza	S	N	165/5,0	-	-	P	S	-	S
Cavassini (Suíça, 2002)	1	31	Astenia, febre	S	S	-	-	3.198	-	N	-	N
Nasr (EUA, 2003)	1	47	Febre, fraqueza, hipotensão, náuseas, vômitos	S	N	63/9,8	132/7,0	-	P,H,L	N	Nefrite intersticial granulomatosa, identificação de <i>Histoplasma</i>	N
Daher (Brasil, <i>in press</i>)	164	19-53	-	97 (59%)	S	60 ± 56/ 1,5 ± 1,4	-	-	72%, 38%, 61%	-	-	32%

IRA = insuficiência renal aguda; Ur/Cr = uréia e creatinina séricas máximas; Na/K = sódio e potássio séricos; CK = creatinofosquinase; Alt. Urin. (P,H,L) = alterações urinárias (P = proteinúria, H = hematuria, L = leucocitúria); N = não, S = sim.

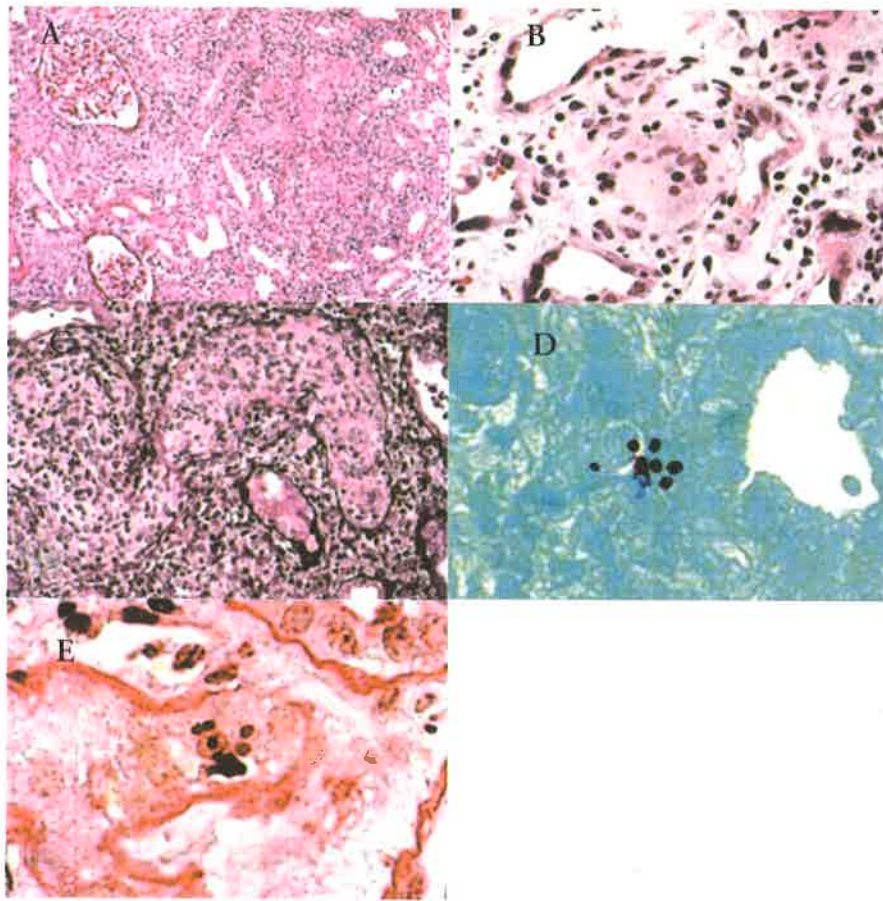


Figura 24.1 – Achados histopatológicos renais de um paciente com histoplasmose disseminada e alteração da função renal. A) Infiltrado inflamatório intersticial intenso e tubulite (PAS, aumento de 100x) B) Células gigantes de Langhans no interstício (HE, aumento de 400x). C) Obstrução do lúmen tubular por um granuloma serpiginoso composto de histiócitos epitelióides e linfócitos; destruição focal da membrana basal tubular (prata metenamina, aumento de 250x). D) Coloração pelo método de Giemsa mostrando múltiplas estruturas ovóides uninucleadas com diâmetro de 2 a 4µm, localizados no interstício e na periferia do epitélio tubular (aumento de 1.000x). E) Organismos corados também pelo método PAS formando pequenos agrupamentos no interstício peritubular (aumento de 1.000x). Extraído de Nasr et al¹² ©National Kidney Foundation, Inc, USA, 2003.

PAS = ácido periódico de Schiff.
HE = hematoxilina eosina.

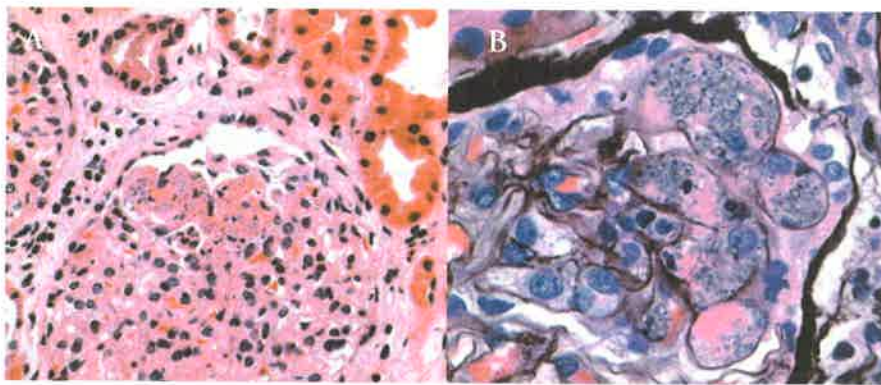


Figura 24.2 – Biópsia renal de um paciente transplantado renal com histoplasmose e insuficiência renal aguda mostrando fibrose nas alças capilares glomerulares (A) e microrganismos com características de fungo ao redor das alças capilares glomerulares. A) Coloração pela hematoxilina-eosina. B) Coloração pela prata. Extraído de Sethi³³ ©National Kidney Foundation, Inc, USA, 2005.

tra-sonografia mostrou áreas hipoecóicas em ambos os rins. O diagnóstico foi feito por meio da biópsia de um linfonodo, que foi positiva para histoplasmose. O paciente foi submetido a tratamento dialítico e foi a óbito em decorrência de uma crise adrenal, que levou à oligúria e à hipotensão. Ansari et al³⁶ também descreveram um caso de histoplasmose disseminada em um indivíduo imunocompetente que apresentou hipotensão e oligúria e foi a óbito. A necropsia mostrou o acometimento de pulmões, adrenais, fígado, baço, intestinos, rins e coração.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da histoplasmose disseminada é feito com drogas antifúngicas, sendo a droga de escolha a anfotericina B, até uma dose total de 1 a 2g. A administração inicial por via intravenosa típica da anfotericina B consiste em diluir a droga em soro glicosado até uma concentração de 0,1mg/mL. Essa solução é então administrada por um período de 6 horas até uma dose inicial de 0,25mg/kg/dia. Essa dosagem pode ser aumentada sem que se exceda a dose de 1,5mg/kg/dia. Esse aumento deve ser gradual e depende dos efeitos colaterais evidenciados no paciente². Alguns trabalhos mostraram boa resposta terapêutica com o uso de outros antifúngicos, como o itraconazol, na dose de 100-200mg/dia durante 6 a 12 meses².

Os portadores de AIDS ou com outros problemas sérios de imunossupressão devem sempre ser reavaliados clinicamente e o tratamento deve ser mantido cronicamente para se evitar a reativação da infecção. Nesses casos, pode ser administrado itraconazol ou cetoconazol².

Os casos de insuficiência renal aguda devem ser avaliados para a necessidade de tratamento dialítico, devendo-se realizar um balanço hídrico rigoroso, bem como correção de distúrbios hidroeletrólíticos.

MORTALIDADE

A histoplasmose disseminada em imunossuprimidos tem uma mortalidade alta, chegando a quase 90% em alguns estudos². O acometimento renal pode ser considerado como um fator determinante de mau prognóstico em pacientes com AIDS e histoplasmose. Couppie et al²⁷ realizaram um estudo prospectivo para determinar os fatores prognósticos na histoplasmose em pacientes com AIDS e encontraram como fatores associados ao óbito a presença de dispnéia, plaquetopenia (< 100.000/mm³) e LDH-colesterol duas vezes acima do valor de referência. Outros fatores associados ao óbito na histoplasmose disseminada incluem hipotensão, insuficiência respiratória, desnutrição e hipoalbuminemia²⁷. Em estudo recente realizado por nosso grupo encontramos como fatores de risco independentes para óbito na histoplasmose a presença de hemoglobina abaixo de 8,0g/dL (OR = 3,8 [1,4-10,5]; p = 0,008), AST maior que 2,5 vezes o limite superior da normalidade (OR = 1,0

[1,001-1,005]; p = 0,007), insuficiência renal aguda (OR = 2,96 [1,24-7,06]; p = 0,015) e insuficiência respiratória (OR = 12,2 [4,4-33,3]; p = 0,01)¹⁹.

A histoplasmose não-tratada pode ser complicada por choque séptico e falência múltipla de órgãos, tendo alta mortalidade especialmente em pacientes que residem em áreas não-endêmicas, onde o diagnóstico de histoplasmose é raramente suspeito^{6,22}.

Em um estudo comparando pacientes brasileiros e norte-americanos com histoplasmose foi encontrada uma taxa de mortalidade maior entre os brasileiros³⁷. A histoplasmose e a toxoplasmose foram as principais causas de óbito relacionadas à AIDS em um estudo realizado na Guiana Francesa, sendo responsáveis por 67% dos óbitos em pacientes HIV-positivos³⁸. Em nosso estudo, a taxa de mortalidade encontrada foi de 32%¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A histoplasmose disseminada é uma doença endêmica da nossa região, com incidência ainda subestimada. O acometimento renal é uma complicação freqüente e que aumenta significativamente a mortalidade. Todo paciente HIV-positivo que apresente comprometimento da função renal, associado a níveis elevados de LDH-colesterol, deve ser investigado para a presença de histoplasmose. Pacientes transplantados com quadro de febre e insuficiência renal aguda também devem levantar a suspeita de histoplasmose. O tratamento com anfotericina B ou outros antifúngicos deve ser instituído o mais precocemente possível, sendo a terapia de substituição renal de suma importância em alguns casos. Estudos mais aprofundados devem ser realizados para se conhecer melhor a fisiopatologia das alterações renais causadas pelo *Histoplasma capsulatum*.

Agradecemos a valiosa colaboração dos doutores: Fernando Antonio de Sousa Barros, Marússia Thomaz Ferreira, médicos graduados pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NEGROINI R: Histoplasmose, in *Tratado de infectologia* (2ª ed), editado por Veronesi R, Focaccia R, São Paulo, Atheneu, 2002, pp 1140-1149.
2. SIDRIM JJC, OLIVEIRA FGM: Micose Profundas, in *Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica*, editado por Sidrim Jjc, Moreira JLB, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999, pp 152-170.
3. WEINBERG GA, KLEIMAN MB, GROSFELD JL, et al: Unusual manifestations of histoplasmosis in childhood. *Pediatrics* 72:99-104, 1983.
4. CANO MVC, HEJJEH RA: The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect* 16:109-118, 2001.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Revision of the CDC surveillance case definition for the acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 36: 1S, 1987.
6. HAJJEH RA: Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 21 (Suppl 1):S108-S110, 1995.

7. AHUJA TS, REMMERS JR A, RAJARAMAN S, FUNTANILLA M: Acute renal failure in a patient with AIDS: histoplasmosis-induced granulomatous interstitial nephritis (abstract). *Am J Kidney Dis* 32:E3, 1998.
8. BURKE DC, EMANCIPATOR SN, SMITH MC, SALATA RA: Histoplasmosis and kidney disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 25:281-284, 1997.
9. ANONYMOUS: Fever and renal failure in a 31-year-old male with AIDS. *Am J Med* 102:310-315, 1997.
10. PARSONS RJ, ZARAFONETIS C: Histoplasmosis in man: report of seven cases and review of 71 cases. *Arch Intern Med* 75:1-23, 1945.
11. WALKER JV, BARAN D, YAKUB N, FREEMAN R: Histoplasmosis with hypercalcemia, renal failure and papillary necrosis. *JAMA* 28:1350-1352, 1977.
12. NASR SH, KOSCICA J, MARKOWITZ GS, D'AGATI VD: Granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 41:714-719, 2003.
13. ZEMBRZUSKI MM, BASSANESI MC, WAGNER LC, SEVERO LC: Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidiodina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 29:1-3, 1996.
14. MCKINSEY DS, SPIEGEL RA, HUTWAGNER L, et al: Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 24:1195-1203, 1997.
15. SHAHINIAN V, RAJARAMAN S, BORUCKI M, et al: Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis* 35:884-888, 2000.
16. NOBRE V, BRAGA E, RAYES A, et al: Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to a university hospital of the Southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 45:69-74, 2003.
17. WHEAT LJ: Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect* 16:131-140, 2001.
18. WHEAT LJ: Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 11:488-494, 2003.
19. DAHER EF, BARROS FAS, SILVA JÚNIOR GB, et al: Risk factors for death in AIDS-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 74:600-603, 2006.
20. BORGES AS, FERREIRA MS, SILVESTRE MTA, et al: Histoplasmosis em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 30:119-124, 1997.
21. PIETROBON D, NEGRO-MARQUÍNEZ, KILSTEIN J, et al: Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 22:156-159, 2004.
22. CAVASSINI M, LEPORI M, BAUR AS, et al: Disseminated histoplasmosis in Switzerland: an unexpected cause of septic shock and multiple organ dysfunction. *Intens Care Med* 28:1501-1502, 2002.
23. CORCORAN GR, AL-ABDELY H, FLANDERS CD, et al: Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 24:942-944, 1997.
24. GOSWAMI RP, PRAMANIK N, BANERJEE D, et al: Histoplasmosis in eastern India: the tip of the iceberg? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93:540-542, 1999.
25. NAND N, AGGARWAL HK, SINGH M, et al: Renal failure in a case of histoplasmosis. *J Assoc Physicians India* 49:833-834, 2001.
26. GÉRARD Y, COUPPIÉ P, DEL GIUDICE P, et al: Histoplasmosis disséminée: deux cas des patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) en Guyane française. *Rev Méd Interne* 16:767-770, 1995.
27. COUPPIÉ P, SOBESKY M, AZNAR C, et al: Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis* 38:134-138, 2004.
28. RUBIN H, FURRCOLOW ML, YATES JL, BRASHER CA: The course and prognosis of histoplasmosis. *Am J Med* 27:278-282, 1959.
29. SALFELDER K, BRASS K, DOEHNERT G, et al: Fatal disseminated histoplasmosis: anatomic study of autopsy cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 350:303-335, 1970.
30. BINFORD CH: Histoplasmosis: tissue reactions and morphologic variations of the fungus. *Am J Clin Pathol* 25:25-36, 1955.
31. BULLOCK WE, ARTZ RP, BHATHENA D, TUNG KSK: Histoplasmosis: association with circulating immune complexes, eosinophilia, and mesangiopathic glomerulonephritis. *Arch Intern Med* 139:700-702, 1979.
32. SMITH JW, UTZ JP: Progressive disseminated histoplasmosis. *Ann Intern Med* 76:557-565, 1972.
33. KEDAR SS, EL-DAR S, ABRAHAMSON J, BOSS J: Histoplasmosis of kidneys presenting as chronic recurrent renal disease. *Urology* 31:490-494, 1988.
34. SETHI S: Acute renal failure in a renal allograft: an unusual infectious cause of thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 46:159-162, 2005.
35. DERAY G: Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 49 (Suppl S1):37-41, 2002.
36. ANSARI SH, YOUNG RL: A case of disseminated histoplasmosis with hepatic failure (abstract). *Am J Gastroenterol* 96 (9 Suppl):S175, 2001.
37. KARIMI K, WHEAT LJ, CONNOLLY P, et al: Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in United States and Brazil. *J Infect Dis* 186:1655-1660, 2002.
38. LEWDEN C, SOBESKY M, CABIÉ A, et al: Causes de décès des adultes infectés par le VIH dans les départements français d'Amérique à l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs. *Med Mal Infect* 34:286-292, 2004.
39. BASGOZ N, MATTIA AR: Case 4-1994-A 38-year-old man with AIDS and the recent onset of diarrhea, hematochezia, fever, and pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* 330:273-280, 1994.

ASPECTOS CLÍNICOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Jorge Paulo Strogoff de Matos
 Ana Beatriz Lesqueves Barra
 Jocemir Ronaldo Lugon



CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, nipo-brasileira, 32 anos, *diabetes mellitus* tipo I há 19 anos, controle inadequado da glicemia por muitos anos. Encaminhada para o nefrologista devido a hipertensão não controlada, proteinúria e piora progressiva da função renal.

Ao exame, palidez cutaneomucosa, discreto edema em membros inferiores, retinopatia proliferativa, pressão arterial 160/100mmHg.

Medicações em uso – captopril 50mg três vezes ao dia, furosemida 40mg/dia, além da insulino-terapia.

Laboratório – hematócrito 30%, glicemia 11mg/dL, hemoglobina glicosilada 6,6%, creatinina 2mg/dL, uréia 81mg/dL, potássio 4,4mEq/L, albumina 3,2g/dL, colesterol total 209mg/dL, HDL-colesterol 53mg/dL, LDL-colesterol 137mg/dL, triglicérides 93mg/dL, ferritina 25ng/mL, *clearance* de creatinina 33mL/min/1,73m², proteinúria 2.427mg/24 horas e sódio urinário 189mEq/24 horas.

Impressão diagnóstica – nefropatia diabética.

Conduta – a paciente foi fortemente orientada a reduzir a ingestão de sódio e, ao longo de três meses, a prescrição foi alterada para: enalapril 40mg/dia, losartan 100mg/dia, furosemida 40mg/dia, clonidina 0,2mg/dia, sinvastatina 40mg/dia, aspirina 100mg/dia, sais de ferro e eritropoietina 4.000UI/semana. Essa prescrição foi bem tolerada e pouco se alterou ao longo dos dois anos seguintes.

A evolução dessa paciente estará descrita no final deste capítulo.

EPIDEMIOLOGIA

O diabetes é a principal causa de falência renal nos países mais desenvolvidos, sendo a imensa maioria dos pacientes diabéticos tipo II

O *diabetes mellitus* (DM) é a principal causa de doença renal crônica em estágio terminal. Essa incidên-

cia é particularmente elevada nos EUA, onde cerca de 45% dos pacientes iniciando terapia renal substitutiva são diabéticos¹. A incidência de falência renal entre os diabéticos do tipo I tem permanecido relativamente constante ou mesmo caído ao longo das últimas décadas². Nesse mesmo período, houve um importante aumento da incidência de falência renal secundária ao diabetes tipo II. Atualmente, cerca de 90% dos diabéticos iniciando terapia renal são tipo II¹. Esse crescimento deveu-se principalmente ao grande aumento da prevalência de obesidade e, conseqüentemente, de diabetes. Além disso, o tratamento mais eficaz de outras co-morbidades que antes levavam os diabéticos mais precocemente ao óbito, principalmente a doença coronariana, possivelmente também tem contribuído para o aumento do contingente de pacientes que chegam à terapia renal substitutiva³.

Além do impacto social, o custo financeiro com o tratamento dessa complicação do diabetes é enorme. A terapia renal substitutiva é extremamente onerosa, mesmo para os países industrializados, onde se concentram mais de dois terços da população mundial em diálise. Na maioria dos países em desenvolvimento, o acesso à terapia renal substitutiva é limitado. O Brasil, que tem a terceira maior população em terapia renal substitutiva do mundo, constitui uma das poucas exceções a essa dramática situação, já que o acesso ao tratamento é universal. No entanto, a prevalência (casos por milhão) de pacientes em terapia renal substitutiva é ainda bem mais baixa que aquela encontrada nos países desenvolvidos⁴. É provável que, a exemplo do que já aconteceu naqueles países, venha a ocorrer um importante aumento na prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva à medida que se eleva a expectativa de vida e a prevalência de obesidade e diabetes em nossa população. Medidas voltadas para a prevenção e/ou atraso da progressão da nefropatia diabética deveriam ser tomadas já na atualidade para se evitar uma explosão de casos novos de pacientes que necessitariam de terapia renal substitutiva em futuro não tão distante.

De fato, nos EUA, observou-se diferença significativa entre a incidência projetada de pacientes que viriam a necessitar de terapia renal substitutiva³ e a que efetivamente ocorreu nos últimos anos¹. É interessante observar que a incidência de diabéticos (casos novos por milhão) iniciando terapia renal substitutiva praticamente se estagnou entre 2000 e 2003. Acredita-se que isso seja a consequência da adoção de medidas de nefroproteção preconizadas pelas diretrizes para os diabéticos, sobretudo o controle estrito da pressão arterial e o uso de drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRA).

O quanto antes for feito o diagnóstico da nefropatia diabética e tão logo adotadas medidas terapêuticas pertinentes, mais serão as chances de se evitar que esses pacientes venham a progredir até os estágios mais avançados da doença.

DIAGNÓSTICO

Todo médico, independentemente da especialidade, deve solicitar pelo menos um exame simples de urina e a medida da creatinina sérica na avaliação inicial de qualquer diabético tipo II.

Para uma abordagem diagnóstica adequada do paciente diabético que foi referido à avaliação do nefrologista, algumas perguntas devem ser respondidas:

1. Há alteração na excreção urinária de albumina?
2. Há comprometimento da taxa de filtração glomerular (TFG)?
3. Este comprometimento renal é realmente devido ao diabetes?

Para respondê-las, além do histórico clínico completo do paciente, deverão ser realizadas avaliações laboratoriais, relativamente simples, descritas a seguir.

AVALIAÇÃO DA ALBUMINÚRIA

O método mais simples para a avaliação de albuminúria é a medida da relação albumina/creatinina em amostras de urina.

O aparecimento da proteinúria, predominantemente albuminúria, há muito tem sido considerado o marco para o diagnóstico clínico da nefropatia diabética. Mesmo em outras glomerulopatias, a proteinúria é um achado quase universal e guarda estreita correlação com as alterações histopatológicas, sendo considerado o parâmetro laboratorial que melhor se correlaciona com a velocidade de perda da função renal. Por sua vez, uma resposta anti-proteinúrica favorável seria capaz de antever melhor evolução a longo prazo⁵. Por essas razões, a variação da proteinúria é tida como um dos principais parâmetros para avaliação da resposta terapêutica nas glomerulopatias, incluindo a nefropatia diabética. Além disso, a proteinúria deve ser encarada não apenas como um forte marcador de dano renal de base, mas também como uma alteração que, *per se*, poderia exercer importante papel na própria progressão das doenças renais⁶.

Quando a excreção urinária de albumina está elevada, mas ainda em patamar detectável apenas por métodos mais sensíveis, é designada microalbuminúria. Foi convencionalmente chamado de microalbuminúria uma taxa de excreção de albumina entre 20 e 200µg por minuto ou de 30 a 300mg nas 24 horas. Quando a albuminúria chega a ser detectável pelos métodos mais antigos e menos sensíveis, seja quantitativos, seja semiquantitativos (fita reagente), geralmente está acima de 300mg (ou 500mg de proteína total) nas 24 horas, sendo designada proteinúria clínica (Tabela 25.1). A avaliação da microalbuminúria ou proteinúria por meio da coleta de urina ao longo de um determinado período é um procedimento incômodo para o paciente e sujeito a falhas, principalmente devido à coleta incorreta do volume urinário. Uma alternativa mais simples é utilizar como material somente uma amostra de urina e relacionar a concentração de albumina (mg/dL) ou proteína (g/dL) com a concentração de creatinina (g/dL) da mesma amostra (relações albumina/creatinina ou proteína/creatinina)⁷. Sendo a excreção urinária diária de creatinina nos adultos próxima de 1 grama, em uma amostra de urina considera-se como microalbuminúria relação albumina/creatinina entre 30 e 300µg/mg. Da mesma forma, o diagnóstico de proteinúria clínica pode ser firmado quando houver uma relação albumina/creatinina acima de 300µg/mg (ou da proteína total/creatinina acima de 500mg/g) em uma amostra de urina. Todavia, as relações albumina/creatinina ou proteína/creatinina têm valor limitado na presença de redução significativa da massa muscular, como nos casos de desnutrição grave ou de lesões na medula espinhal.

Nos diabéticos tipo I, a constatação da microalbuminúria tem importante valor preditivo para a presença da nefropatia diabética e risco de sua progressão para estágios mais avançados. A evolução dessa complicação, neste tipo de diabetes, segue classicamente estágios clínicos e laboratoriais bem estabelecidos⁸ (Quadro 25.1).

Tabela 25.1 – Definição das anormalidades na excreção urinária de albumina ou proteína.

	Urina de 24 horas (mg/24h)	Amostra aleatória (mg/g de creatinina)
Normoalbuminúria	< 30	< 30
Microalbuminúria	30 a 300	30 a 300
Macroalbuminúria	> 300	> 300
Normoproteinúria	< 150	–
Proteinúria clínica	> 500	> 500

Quadro 25.1 – Estágios de evolução da nefropatia no DM tipo I.

Estágio	Época de aparecimento
Hiperfunção inicial	Na instalação do diabetes
Normoalbuminúria	Poucos anos após o início do diabetes, podendo perdurar por décadas
Microalbuminúria	Após ~7 anos de diabetes
Macroalbuminúria	Após ~15 anos de diabetes
Falência renal	Após ~20 anos de diabetes

Algumas situações clínicas, como infecção urinária, hematuria, hiperglicemia, pressão arterial descontrolada, insuficiência cardíaca, febre e exercícios físicos podem causar microalbuminúria transitória⁹. Para se afastar algumas dessas interferências, é prudente solicitar junto com a avaliação da albuminúria um exame simples do sedimento urinário e da glicemia, além de interrogar o paciente sobre intercorrências clínicas e atividades físicas no dia da coleta da urina. O diagnóstico de microalbuminúria confirmará se o resultado for positivo em duas de três amostras colhidas em um intervalo de três a seis meses⁷.

De acordo com a orientação da *American Diabetes Association*⁷, a avaliação da microalbuminúria deve ser iniciada a partir do quinto ano após o diagnóstico nos diabéticos tipo I. A puberdade também deve ser considerada um período de especial risco para o aparecimento de microalbuminúria nesses pacientes.

Já nos diabéticos tipo II, a presença de microalbuminúria pode não ter a mesma especificidade para o diagnóstico de nefropatia. A hipertensão, freqüentemente presente já no diagnóstico de diabetes, pode estar relacionada com a presença dessa alteração, assim como o tabagismo ou outras situações que reflitam dano endotelial. Isso não torna, porém, sua pesquisa dispensável ou menos importante, pois trata-se de um importante marcador de risco cardiovascular nessa população¹⁰.

Muitas vezes, o diabetes tipo II já está instalado anos antes de seu diagnóstico. Sendo assim, a proteinúria clínica pode estar presente desde a primeira avaliação laboratorial. Por isso, para esses diabéticos, a pesquisa de proteinúria por métodos convencionais já deve fazer parte da avaliação laboratorial inicial. Se estiver ausente, dever-se-á pesquisar a microalbuminúria e repetir essa avaliação anualmente⁷ (Fig. 25.1).

A presença de proteinúria clínica, tanto em diabéticos tipo I quanto nos do tipo II, sugere fortemente o

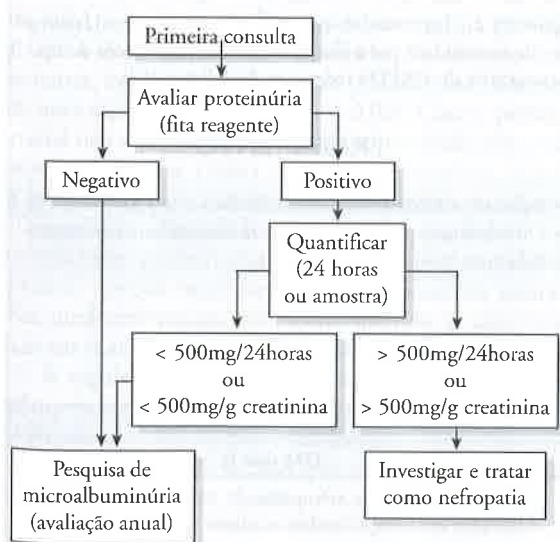


Figura 25.1 – Algoritmo de investigação das alterações da excreção urinária de albumina no diabetes tipo II.

diagnóstico de nefropatia diabética. É importante ressaltar que a biópsia renal raramente estará indicada em diabéticos com proteinúria. Proteinúria clínica na ausência de retinopatia diabética, principalmente no diabético tipo I, mas também no tipo II, deve alertar o nefrologista quanto à possibilidade de comprometimento glomerular por outras causas. Também a presença de hematuria glomerular e a deterioração rápida da função renal devem ser consideradas como sinais de alerta para a necessidade de investigação de doenças subjacentes outras e, eventualmente, biópsia renal.

MEDIDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Estimar a TFG por meio de fórmulas, na maioria das vezes, é mais apropriado do que a medida do *clearance* de creatinina em urina de 24 horas.

A constatação de TFG, ou (RFG = ritmo de filtração glomerular) reduzida em diabéticos que também apresentam albuminúria e alterações de fundo de olho corroboram com o diagnóstico de nefropatia diabética. Não havendo correlação com as alterações próprias da nefropatia diabética, deve-se tentar identificar os fatores responsáveis por essa disfunção, principalmente aqueles nos quais uma intervenção clínica poderia evitar a deterioração da função renal¹¹. Exemplos comuns, sobretudo nos diabéticos tipo II, incluem doença aterosclerótica difusa cursando com isquemia renal, uso abusivo de drogas potencialmente nefrotóxicas e, principalmente, hipertensão arterial sistêmica mal controlada.

A medida do *clearance* de creatinina utilizando-se urina de 24 horas, do mesmo modo que a utilização de coleções urinárias para avaliação de albuminúria, é inconveniente para o paciente e sujeita a erros de coleta. A estimativa da taxa de filtração glomerular por meio de fórmulas que dispensam a coleta de urina é mais simples e confiável¹². A equação que tem a melhor correlação com a TFG é aquela extraída a partir dos dados do Estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Nessa equação, a TFG, já ajustada pela superfície corporal, é estimada a partir da creatinina sérica (mg/dL), nitrogênio uréico (uréia [mg/dL] × 0,467), albumina sérica (g/dL), idade (anos), sexo e tipo racial:

$$\text{TFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = (170 \times \text{creatinina sérica}^{-0,999}) \times (\text{uréia} \times 0,467^{-0,170}) \times (\text{albumina}^{+0,318}) \times (\text{idade}^{-0,176}) \times (0,762 \text{ se mulher}) \times (1,18 \text{ se negro}).$$

Outra fórmula validada, mais simples e que talvez seja mais adequado ao nosso meio, porque não há correção de acordo com o tipo racial (a população brasileira é predominantemente miscigenada), é a fórmula de Cockcroft-Gault, calculada a partir da creatinina sérica (mg/dL), peso (kg), idade (anos) e superfície corporal (m²):

$$\text{TFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina sérica}} \times 1,73/\text{superfície corporal}$$

Nas mulheres, multiplicar por 0,85.

As fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD estão validadas apenas para adultos e adolescentes. Em crianças, a TFG poderá ser calculada pelas fórmulas de Schwartz ou Counahan-Barratt.

Pode-se calcular a TFG pelas fórmulas descritas acima nos seguintes sites: www.hdcn.com/calcf/gfr.htm e www.kidney.org/kls/professionals/gfr_calcMain.cfm.

Existem situações nas quais ainda cabe coleta cronometrada de urina, como na avaliação de pacientes tetraplégicos ou com amputações, daqueles muito desnutridos ou com obesidade mórbida ou dos indivíduos que adotam dietas muito diferenciadas, como os vegetarianos ou aqueles com suplementação de creatina. A medida da TFG por meio da coleta de urina de 24 horas teria mais fidedignidade nessas circunstâncias¹². Adicionalmente, a coleta de urina de 24 horas pode fornecer informações relevantes para a avaliação da ingestão de sal ou do catabolismo protéico.

EVOLUÇÃO

Diabéticos tipo II, com albuminúria ou redução da TFG, têm mais risco de ir ao óbito por doenças cardiovasculares que de progredir para o estágio seguinte da nefropatia. Medidas que preservam a função renal são, antes de tudo, aquelas que reduzem o risco de mortalidade por causas cardiovasculares.

A nefropatia em pacientes com DM tipo I pode ser dividida, dos pontos de vista fisiopatológico e clínico, em estágios bem definidos (Quadro 25.1)⁸. Já nos diabéticos tipo II, o início do diabetes, em geral, não pode ser determinado e, usualmente, existem outras comorbidades que prejudicam uma descrição mais didática e em estágios bem estabelecidos da história natural da doença renal nessa subpopulação. As implicações clínicas da presença de micro ou macroalbuminúria no diabetes tipo II¹³ são bem diferentes daquelas atribuídas a essas alterações no diabetes tipo I (Quadro 25.2).

Apesar disso, se fosse possível isolar a evolução da nefropatia do diabético tipo II de outras comorbidades associadas, provavelmente as diferenças entre a história natural dessa complicação nos dois tipos de DM não seriam tão substanciais. Estudos realizados entre os índios Pima do Arizona, EUA, um grupo étnico com alta prevalência de diabetes tipo II e que surge nessa população ainda na juventude, demonstraram evolução muito semelhante à nefropatia dos diabéticos tipo I¹⁴.

De qualquer modo, principalmente em diabéticos tipo II, o comprometimento da função renal, em qualquer estágio, é antes de tudo um importante fator de risco para complicações cardiovasculares^{13,15,16}. Por exemplo, de acordo com dados do estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)¹⁵, diabéticos com microalbuminúria têm aproximadamente o dobro do risco de complicações cardiovasculares que aqueles com normoalbuminúria. Também dados do UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)¹³ mostram que um diabético tipo II com nefropatia tem maior risco de evoluir para o óbito por causa cardiovascular que de progredir para o estágio seguinte da nefropatia (Fig. 25.2). Mesmo a redução leve da TFG associa-se com significativa elevação no risco de mortalidade. Na população geral, mesmo após ajuste para as demais comorbidades, cada 5mL/min de redução na taxa de filtração glomerular associa-se com um aumento de 26% no risco de mortalidade por causas cardiovasculares¹⁷. Assim, medidas que preservem a função renal são, antes de tudo, aquelas que reduzem o risco de mortalidade por causas cardiovasculares.

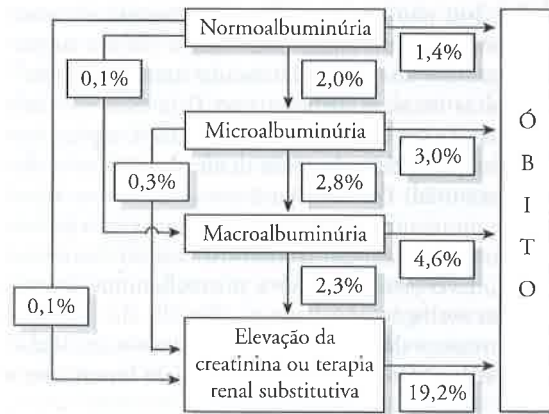


Figura 25.2 – Taxa anual de transição entre os estágios da nefropatia e de mortalidade por todas as causas entre diabéticos do tipo II participantes do UKPDS (adaptado de Adler et al¹³).

TRATAMENTO

- A pressão arterial deve ser mantida abaixo de 130/80mmHg.
- Dificilmente a pressão arterial será adequadamente controlada com menos de três drogas.

Quadro 25.2 – Comparação do significado clínico da albuminúria entre os diabéticos tipos I e II.

Alteração	Relevância clínica	
	DM tipo I	DM tipo II
Microalbuminúria	Grande risco de evoluir para nefropatia clínica	Pouco específica para nefropatia Marcador de doenças cardiovasculares
Macroalbuminúria	Aparecimento tardio Grande risco de evoluir para falência renal	Pode estar presente já no diagnóstico do diabetes Maior risco de óbito por doenças cardiovasculares que de ingressar em terapia renal substitutiva

- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou *angiotensin receptor antagonists* (ARA), também abreviado como BRA – bloqueador do receptor da angiotensina devem compor qualquer esquema anti-hipertensivo.
- A associação de IECA com ARA pode propiciar benefícios adicionais.

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

A medida mais eficaz conhecida até o momento para prevenir ou retardar a nefropatia diabética é o controle adequado da pressão arterial.

Há mais de duas décadas, foi demonstrado que o controle adequado da pressão por meio do tratamento com metoprolol, hidralazina e diuréticos em diabéticos tipo I com nefropatia era capaz de levar a uma queda da albuminúria maior que 50% e a uma atenuação significativa na velocidade de perda da TFG¹⁸.

Posteriormente, foi demonstrado que as drogas que bloqueiam o SRA proporcionam nefroproteção, para o mesmo nível de controle da pressão arterial, superior às demais classes de anti-hipertensivos¹⁹⁻²¹. Tais benefícios seriam devido a duas vertentes de efeitos: 1. hemodinâmicos, por promover a queda da pressão intraglomerular²²; e 2. não-hemodinâmico, por modular favoravelmente o processo de inflamação e reparo tecidual no parênquima renal²³.

No entanto, de pouco valor será o emprego de drogas, a princípio mais nefroprotetoras, se a pressão arterial permanecer elevada. De acordo com as diretrizes do 7^o JNC (*Joint National Committee*)²⁴, deve-se buscar manter a pressão arterial abaixo de 130/80mmHg, tanto nos diabéticos quanto nos pacientes com doença renal. Para tanto, a maioria dos pacientes com nefropatia diabética necessitará de pelo menos três drogas para que se consiga este nível de controle da pressão²⁵. Assim, é bem mais difícil controlar adequadamente a pressão arterial que escolher a droga mais apropriada para se iniciar o tratamento.

Deve-se começar o tratamento com um IECA ou um ARA e ir aumentando gradativamente sua posologia até a dose máxima recomendada. Na maioria dos pacientes, um diurético já deve ser prescrito inicialmente em associação com o IECA ou o ARA. Caso a pressão arterial não seja reduzida para o nível desejado com essa associação, outras classes de anti-hipertensivos, como os bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, alfa-agonistas e vasodilatadores periféricos, devem ser introduzidas gradativamente até que isso ocorra. No entanto, deve-se estar atento para as possíveis interações medicamentosas, sobretudo quando se associam duas ou mais drogas com efeito inotrópico negativo.

A seguir, são apresentadas as evidências do efeito nefroprotetor propiciado pelo uso dos IECAs e dos ARAs, assim como do potencial benefício de se bloquear mais efetivamente o SRA por meio do tratamento associado dessas duas classes.

IECA

O primeiro grande estudo clínico avaliando prospectivamente os efeitos de um IECA sobre a progressão da

nefropatia diabética foi publicado há mais de uma década. No *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy Study*¹⁹, 409 diabéticos tipo I com nefropatia foram randomizados para o tratamento com captopril ou placebo, além de anti-hipertensivos adicionais visando ao controle adequado da pressão arterial nos dois grupos. A redução no risco de algum desfecho primário (dobrar a creatinina, evoluir para a falência renal ou óbito) foi de 50% no grupo usando captopril, independentemente do controle pressórico. Posteriormente, 129 desses pacientes foram randomizados para o tratamento com ramipril, porém, em dois níveis diferentes de controle pressórico, um grupo teve como meta a pressão arterial média (PAM) ≤ 92 mmHg, enquanto no outro grupo o objetivo era uma PAM entre 100 e 107mmHg. Após dois anos de seguimento, o nível de proteinúria era três vezes menor no grupo com controle estrito da pressão (535mg/24h *vs.* 1.723mg/24h; $p = 0,02$)²⁶. Dados desse estudo contribuíram para o estabelecimento de um novo paradigma, ou seja, não basta usar a droga com maior potencial de nefroproteção, é preciso um controle estrito da pressão arterial.

Diabéticos tipo II hipertensos e normoalbuminúricos tratados com IECAs têm menor risco de desenvolver microalbuminúria que aqueles tratados com outros anti-hipertensivos, como atenolol²⁷ ou diltiazem²⁸. De mesma forma, nos diabéticos tipo II com microalbuminúria, o risco de evoluir para macroalbuminúria também é menor nos indivíduos tratados com IECAs que naqueles tratados com outros anti-hipertensivos. Ao contrário dos ARAs, a eficácia dos IECAs em retardar a progressão da doença renal em diabéticos tipo II nunca foi avaliada prospectivamente em grandes estudos clínicos. As evidências de nefroproteção pelos IECAs nesses pacientes são fundamentalmente indiretas, apoiadas na sua capacidade de reduzir a proteinúria a curto prazo²⁹. Todavia, o fato de o tratamento com IECA estar associado a uma redução significativa no risco de mortalidade nos diabéticos tipo II deve ser considerado na escolha do anti-hipertensivo a ser usado no tratamento da nefropatia¹⁵.

São raros os estudos comparando diretamente IECAs aos ARAs. Recentemente foi publicado um estudo prospectivo, controlado, comparando diretamente a capacidade dessas drogas em reduzir a progressão da doença renal nos diabéticos tipo II, a maioria apresentando apenas microalbuminúria³⁰. Nesse relato, 250 pacientes com nefropatia foram randomizados para o tratamento com telmisartan ou enalapril. Após cinco anos de seguimento, não foram observadas diferenças significativas na excreção urinária de albumina ou no declínio da taxa de filtração glomerular entre os dois grupos.

Bloqueadores de receptor da angiotensina

Em dois grandes estudos clínicos, os ARAs mostraram-se capazes de retardar a progressão da doença renal em diabéticos tipo II. No estudo RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the angiotensin II Antagonist Losartan*)²¹, um estudo duplo-cego, placebo-controlado, no qual foram arrolados 1.513 diabéticos tipo II

com nefropatia, a redução do risco de evolução para a falência renal nos pacientes usando losartan foi de 28% ($p = 0,002$). O percentual anual de pacientes evoluindo para a falência renal ou que dobravam o valor inicial da creatinina foi de 10% e 13,2% com o uso de losartan ou placebo, respectivamente ($p < 0,01$). Em outro estudo, o IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*)²⁰, envolvendo 1.715 pacientes, o percentual de pacientes que teve a creatinina sérica elevada em pelo menos o dobro do valor inicial durante o estudo foi de 16,9%, 25,4% e 23,7% nos grupos usando irbesartan, amlodipina e placebo, respectivamente ($p < 0,01$ para irbesartan *versus* os demais). Porém, o percentual de evolução para a falência renal ao longo do estudo não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Nesses dois estudos, o tratamento com ARA não se associou à redução no risco de mortalidade.

Terapia combinada

Dentro do espectro de nefroproteção por meio do controle da pressão arterial com drogas que atuam no SRA, uma nova abordagem tem-se mostrado promissora: o duplo bloqueio desse sistema. Além de seu efeito hipotensor, os IECA e os ARAs compartilham suas mais importantes ações terapêuticas, pois limitam os processos deletérios induzidos pela angiotensina II. A combinação de IECA e ARA tem sido vista como uma alternativa terapêutica capaz de bloquear mais eficazmente o SRA, pois essas classes de drogas são completamente distintas quanto ao mecanismo de ação e ao nível de bloqueio da cascata de ativação desse sistema.

No caso da terapia combinada de IECA e ARA, a ativação de vias alternativas e a geração de ECA-2 decorrentes do uso de IECA provavelmente não comprometeriam a eficácia do tratamento, já que a ligação da angiotensina II gerada por essas vias aos receptores AT₁ seria limitada pelo uso concomitante de ARA. Além disso, os ARAs não interferem no sistema calicreína-kinina, de modo que a inibição do metabolismo das cininas pelos IECAs seria mantida.

O duplo bloqueio do SRA mostrou-se mais eficaz em retardar a deterioração da função renal a longo prazo em pacientes não-diabéticos com proteinúria que a monoterapia com IECA ou ARA. No estudo COOPERATE (*Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease*)³¹ 263 pacientes com nefropatia proteinúrica não-diabética foram randomizados para o uso de trandolapril, losartan ou ambos. Os três grupos tiveram o mesmo nível de controle da pressão arterial ao longo de três anos de seguimento. Ao final desse período, o desfecho primário (dobrar a creatinina, evoluir para a falência renal ou óbito) havia sido atingido por 11% dos pacientes usando a associação de drogas, enquanto esse percentual foi de 23% em ambos os grupos com monoterapia ($p < 0,02$ para duplo bloqueio *vs.* grupos em monoterapia).

Diversos estudos a curto prazo demonstraram que a associação de IECA com BRA em diabéticos reduz

mais eficazmente a proteinúria que a monoterapia com essas drogas, independentemente do controle da pressão arterial^{32,33}. Além disso, a excreção urinária de TGF- β_1 (*transforming growth factor* β_1) e o nível plasmático de aldosterona, que estão associados com inflamação e fibrose nos tecidos, são reduzidos significativamente pela terapia combinada³⁴.

A eficácia e a segurança a longo prazo do duplo bloqueio do SRA nos diabéticos serão conhecidas em breve, a partir dos resultados do estudo ONTARGET (*On-going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)³⁵ que está em curso, no qual mais de 25 mil pacientes com elevado risco cardiovascular, incluindo quase 40% de diabéticos, foram randomizados para o tratamento com telmisartan, ramipril ou a combinação destes. Os resultados desse estudo devem ser divulgados em 2007. Deverá responder não somente questões referentes ao duplo bloqueio do SRA, mas também permitir uma comparação direta entre IECA e ARA, inclusive sobre os riscos de mortalidade e de desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética.

CONTROLE GLICÊMICO

Os benefícios do controle glicêmico estrito sobre a progressão da nefropatia são particularmente evidentes no diabetes tipo I³⁶. O risco de desenvolvimento de nefropatia entre os diabéticos tipo I vem-se reduzindo ao longo das últimas décadas. Isso se deve principalmente ao melhor controle da glicemia. O fato de os diabéticos tipo I com nefropatia apresentarem reversão histológica das lesões renais após a restauração do estado de euglicemia com o transplante de pâncreas corrobora com a hipótese de que a hiperglicemia exerce um papel central na fisiopatogênese da doença renal³⁷.

Entre os diabéticos tipo II, são menos claras as evidências de que um controle glicêmico estrito possa mudar o curso da nefropatia, principalmente em seus estágios mais avançados. Todavia, esse controle deve ser buscado incessantemente, já que está fortemente associado à redução do risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares³⁸.

USO DE ESTATINAS

Dados de alguns estudos clínicos com pacientes não-diabéticos sugerem que o uso de estatinas seria capaz de reduzir a proteinúria e a velocidade de deterioração da função renal^{39,40}. Esses benefícios decorreriam dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, independentes da correção da dislipidemia. Mesmo que tais benefícios ainda não tenham sido bem estudados entre os diabéticos, o uso de estatinas estaria bem indicado nesses pacientes, pois sabidamente está associado a uma redução significativa no risco de mortalidade por causas cardiovasculares.

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

A redução de sódio na dieta deve ser recomendada com muita ênfase. O consumo de sódio nesses pacientes deve ser de, no máximo, 100mEq/dia, o que equivale a apro-

ximadamente 6 gramas de cloreto de sódio. Com uma redução do consumo médio de sal de 12g/dia para 6g/dia, espera-se uma queda na pressão arterial de cerca de 5/3mmHg²⁴. Além de seu efeito indesejável sobre o controle da pressão arterial, o consumo exagerado de sódio é capaz de anular o efeito antiproteinúrico dos IECAs e ARAs⁴¹. Quando se tem dúvida se o paciente está sendo observante à dieta hipossódica, pode-se dosar o sódio na urina de 24 horas.

Como a maioria dos diabéticos tipo II é obesa ou está com sobrepeso, a redução ponderal seria desejável nesses pacientes tanto para um melhor controle metabólico como para a redução da pressão arterial. Para cada 1kg de redução no peso, espera-se uma diminuição de aproximadamente 1mmHg na pressão arterial média⁴².

Dieta hipoprotéica pode atenuar o declínio da função renal. Assim, redução moderada de proteína, de 0,75g/kg de peso/dia, é sugerida para pacientes que não apresentem evidências clínicas ou laboratoriais de desnutrição⁴³.

NOVAS PERSPECTIVAS

Novas drogas para o tratamento da nefropatia diabética têm surgido. Dentre essas, destacam-se a sulodexida⁴⁴ e a ruboxistaurina⁴⁵, que se encontram em fase de avaliação clínica e os resultados iniciais são bastante promissores. A sulodexida é uma fonte de glicosaminoglicanos, de uso por via oral, que seria capaz de restaurar a carga aniônica da membrana basal glomerular e, por conseguinte, reduzir a perda de albumina, enquanto a ruboxistaurina atua como um inibidor seletivo da proteína cinase C, que exerce um papel central na fisiopatogênese da inflamação no parênquima renal.

PREVENÇÃO

O controle estrito da glicemia reduz significativamente o risco de surgimento de microalbuminúria nos diabéticos tipo I e possivelmente é a medida isolada que mais contribuiu para o declínio da prevalência de complicações nessa doença³⁶. Já nos diabéticos tipo II, embora haja menor evidência de que o controle glicêmico estrito possa reduzir o risco de aparecimento de microalbuminúria, tal meta também deve ser perseguida, pois associa-se a uma importante redução no risco de complicações microvasculares³⁸.

O uso de IECA para o tratamento da hipertensão em diabéticos tipo II normoalbuminúricos está associado à redução do risco de aparecimento de microalbuminúria²⁸. Assim, os IECAs poderiam ser considerados como primeira escolha nesses pacientes, pois a microalbuminúria não é apenas um sinal incipiente de nefropatia, mas também um importante marcador de risco para complicações cardiovasculares¹³.

CASO CLÍNICO (continuação)

A paciente do caso clínico descrito no início deste capítulo manteve-se com a pressão bem controlada ao longo dos dois anos subsequentes. A observância à restri-

ção de sódio pôde ser confirmada pela excreção urinária de sódio, sempre próxima a 100mEq/dia. A glicemia também se manteve bem controlada. O estado de hipalbuminemia persistiu, porém, houve redução significativa da proteinúria e a função renal apresentou discreta melhora.

Última avaliação laboratorial: hematócrito 37,4%, glicemia 123mg/dL, hemoglobina glicosilada 6,4%, creatinina 1,7mg/dL, uréia 68mg/dL, potássio 4,4mEq/L, albumina 3,2g/dL, colesterol total 161mg/dL, HDL-colesterol 58mg/dL, LDL-colesterol 88mg/dL, triglicérides 73mg/dL, clearance de creatinina 43mL/min/1,73m², proteinúria 971mg/24 horas e sódio urinário 106mEq/24 horas.

No passado, acreditava-se que as intervenções terapêuticas nessa fase da doença seriam incapazes de evitar seu curso, até então considerado inexorável, rumo à falência renal. Esse caso ilustra bem que o tratamento agressivo da doença, mesmo em fase avançada, pode retardar ou mesmo impedir o declínio progressivo da função renal. Na verdade, casos com boa evolução como este são bem mais frequentes do que muitos imaginam^{46,47}. Lamentavelmente, o encaminhamento tardio para o especialista também é.

É muito importante buscar-se sempre o diagnóstico e a intervenção precoces na nefropatia e, preferencialmente, a adoção de medidas preventivas. Se esses princípios fossem seguidos, provavelmente se traduziriam em redução na incidência de diabéticos necessitando de terapia renal substitutiva em um futuro não tão distante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US RENAL DATA SYSTEM. USRDS 2005 ANNUAL DATA REPORT: *Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
2. HOVIND P, TARNOW L, ROSSING K, et al: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1258-1264, 2003.
3. MUNTNER P, CORESH J, POWE NR, KLAG MJ: The contribution of increased diabetes prevalence and improved myocardial infarction and stroke survival to the increase in treated end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:1568-577, 2003.
4. GRASSMANN A, GIOBERGE S, MOELLER S, BROWN G: ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 20:2587-2593, 2005.
5. DE ZEEUW D, REMUZZI G, PARVING HH, et al: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65:2309-2320, 2004.
6. ABBATE M, REMUZZI G: Novel mechanism(s) implicated in tubular albumin reabsorption and handling. *Am J Kidney Dis* 38:196-204, 2001.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 25(Suppl 1):S85-S89, 2002.
8. MAUER SM, LANE P, ZHU D, et al: Renal structure and function in insulin-dependent diabetes mellitus in man. *J Hypertens Suppl* 10:S17-S20, 1992.
9. MOGENSEN CE, VESTBO E, POULSEN PL, et al: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18:572-581, 1995.

10. GERSTEIN HC, MANN JF, YI Q, et al: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 286:421-426, 2001.
11. KRAMER HJ, NGUYEN QD, CURHAN G, HSU CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273-3277, 2003.
12. K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S76-S110, 2002.
13. ADLER AI, STEVENS RJ, MANLEY SE: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-232, 2003.
14. NELSON RG, BENNETT PH, BECK GJ, et al: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 335:1636-1642, 1996.
15. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000.
16. KEITH DS, NICHOLS GA, GULLION CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164:659-663, 2004.
17. HENRY RM, KOSTENSE PJ, BOS G, et al: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Horn Study. *Kidney Int* 62:1402-1407, 2002.
18. PARVING HH, ANDERSEN AR, SMIDT UM, SVENDSEN PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1:1175-1179, 1983.
19. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
20. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
21. BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
22. ZATZ R, DUNN BR, MEYER TW, ANDERSON S, et al: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
23. CORDONNIER DJ, PINEL N, BARRO C, et al: Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol* 10:1253-1263, 1999.
24. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
25. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317:713-720, 1998.
26. LEWIS JB, BERL T, BAIN RP, et al: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34:809-817, 1999.
27. SCHNACK C, HOFFMANN W, HOPMEIER P, SCHERNTHANER G: Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39:1611-1616, 1996.
28. RUGGENENTI P, FASSI A, ILIEVA AP, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-1951, 2004.
29. NIELSEN FS, ROSSING P, GALL MA, et al: Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 43:1108-1113, 1994.
30. BARNETT AH, BAIN SC, BOUTER P, et al: Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952-1961, 2004.
31. NAKAO N, YOSHIMURA A, MORITA H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2003.
32. JACOBSEN P, ANDERSEN S, ROSSING K, et al: Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 63:1874-1880, 2003.
33. ROSSING K, JACOBSEN P, PIETRASZEK L, PARVING HH: Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 26:2268-2274, 2003.
34. MATOS JP, RODRIGUES ML, ISMERIM VL, et al: Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 64:180-189, 2005.
35. TEO K, YUSUF S, SLEIGHT P, et al: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 148:52-61, 2004.
36. THE EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (EDIC) STUDY: Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA* 290:2159-2167, 2003.
37. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DE, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69-75, 1998.
38. STRATTON IM, ADLER A, NEIL HA, et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000.
39. BIANCHI S, BIGAZZI R, CAIAZZA A, CAMPESE VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41:565-570, 2003.
40. LEE TM, LIN MS, TSAI CH, CHANG NC: Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers. *Kidney Int* 68:779-787, 2005.
41. HOULIHAN CA, ALLEN TJ, BAXTER AL, et al: A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:663-671, 2002.
42. STAESSEN J, FAGARD R, LIJNEN P, AMERY A: Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1 7:S19-S23, 1989.
43. NKF-K/DOQI: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35(6 Suppl 2):S1-S140, 2000.
44. GAMBARO G, KINALSKA I, OKSA A, et al: Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 13:1615-1625, 2002.
45. TUTTLE KR, BAKRIS GL, TOTO DR, et al: The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:2686-2690, 2005.
46. WILMER WA, HEBERT LA, LEWIS EJ, et al: Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis* 34:308-314, 1999.
47. HOVIND P, ROSSING P, TARNOW L, et al: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 60:277-283, 2001.

NEFROPATIA LÚPICA EM IDOSOS

Yvoty Alves dos Santos Sens
Sandra Regina Schwarzwälder Sprovieri
Pedro Jabur



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO IDOSO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença auto-imune, multissistêmica, com diversas formas de apresentação clínica e evolução, influenciadas por múltiplos fatores tanto genéticos quanto ambientais, em que a nefropatia ocorre como complicação freqüente. A doença é diagnosticada principalmente no sexo feminino, com pico de incidência entre a segunda e a quarta décadas da vida. Entretanto, nenhum grupo etário é poupado e, embora com menor freqüência, pode iniciar-se na infância ou no idoso, sendo que neste último subgrupo não há a marcada predominância do sexo feminino.

A idade de início do LES em fase tardia é geralmente definida como depois dos 50 anos de idade, grupo etário em que tem baixa prevalência, variando de 3,7% a 20,1%¹⁻⁴. No Brasil, Consallat e Coimbra encontraram prevalência de 3,7% (10/272)⁵. Em população chinesa, observou-se, que entre 285 novos casos de LES, 8% apresentaram o início da doença após a idade de 50 anos⁶. Nessa idade, o LES pode estar sendo induzido por drogas, sendo necessária a investigação cuidadosa dessa eventualidade. A síndrome de Sjögren, quando associada ao LES, também é mais prevalente no paciente idoso⁷.

Estudos retrospectivos mostram que, nos pacientes em que o LES ocorre em idade mais tardia, o início da doença é mais insidioso, há menor atividade inicial da doença e comprometimento menos acentuado dos órgãos envolvidos^{8,9}, porém outros trabalhos mostram resultados conflitantes^{1,10}. Estudo multicêntrico recente mostrou que pacientes com LES de início tardio apresentam maior comprometimento cardiovascular, ocular, musculoesquelético e neoplasias, comparado com aqueles pacientes com início da doença em idade mais precoce e, portanto, não deveria ser considerado benigno

no¹⁰. Outros estudos mostram que a idade é um dos principais fatores que afetam o prognóstico do LES, em que a mortalidade se eleva com o aumento da idade, possivelmente influenciada por intercorrências próprias dessa faixa etária¹¹.

NEFROPATIA LÚPICA

EPIDEMIOLOGIA

Há poucos estudos que avaliam o comprometimento renal do paciente idoso com LES, porque a doença é pouco freqüente nessa faixa etária. Em pacientes com LES, independente da faixa etária, a nefropatia lúpica tem sido diagnosticada em 40,2% na população norte-americana e em 74% em asiáticos^{12,13}. Estudo na população chinesa mostrou que, embora o LES tenha apresentado-se com menor freqüência em pacientes com idade superior a 50 anos (8%), a porcentagem de pacientes que desenvolveram doença renal (45%) foi semelhante àqueles que desenvolveram o LES na infância ou com idade inferior a 50 anos⁶. Mak et al observaram 13% de pacientes com LES de início com idade superior a 50 anos e verificaram que a freqüência de nefropatia foi semelhante ao grupo etário com menor idade¹. Maddison et al compararam 86 pacientes com início do LES após 54 anos de idade com pacientes mais jovens e verificaram que a porcentagem de pacientes que desenvolveram comprometimento renal após cinco anos (10%) foi semelhante entre os diversos grupos etários¹⁰. Contrariamente, outros autores têm relatado a influência negativa da idade sobre a ocorrência de comprometimento renal no LES^{2,3,9,14}.

Segundo o Registro Paulista de Glomerulopatias, entre 483 pacientes com nefropatia lúpica observaram-se 22 (4,5%) com idade superior a 50 anos, sendo 20 com idade entre 50 e 59 anos, dois pacientes entre 60 e

69 anos e nenhum caso foi observado acima desta idade (www.sbn.org.br). Desse modo, é difícil identificar a real freqüência da nefropatia lúpica em pacientes idosos devido à escassez de dados na literatura.

QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

A apresentação clínica e laboratorial do LES no idoso é semelhante à população mais jovem^{15,16}, embora Mak et al tenham encontrado início mais insidioso do LES e maior incidência de serosite na população de idosos quando comparado com os mais jovens¹. Os mesmos autores observaram comprometimento renal em 8 de 13 pacientes com início tardio do LES, caracterizado por síndrome nefrótica em 50% e com creatinina elevada na apresentação¹. Estudo comparativo em população brasileira de pacientes com LES de início antes e após 50 anos de idade mostrou maior freqüência de pericardite que de síndrome nefrótica nesse grupo etário⁵. Outros estudos mostram que em pacientes com início do LES em idade mais avançada, quando comparado com pacientes mais jovens, ocorre predominantemente comprometimento neuropsiquiátrico, dermatológico e renal caracterizado por diminuição da depuração de creatinina⁶.

Contrariamente, Boddaert et al compararam 47 pacientes com início do LES com idade superior a 50 anos com pacientes mais jovens e verificaram que algumas manifestações ocorrem com menor freqüência no paciente que desenvolve LES tardiamente: artrite, eritema malar e nefropatia (21,3% versus 51,2% no grupo mais jovem). A nefropatia ocorreu em 10 pacientes (21,3%), sendo que em oito deles a manifestação clínica foi proteinúria não-nefrótica, e em dois, insuficiência renal (decréscimo de 30% da depuração de creatinina inicial)². Os mesmos autores em revisão da literatura compararam os dados de 714 pacientes com LES, com início da doença em idade superior a 50 anos com 4.700 pacientes mais jovens, e verificaram que os pacientes com LES de início tardio caracterizaram-se por apresentar: menor predominância do sexo feminino em re-

lação ao masculino (refletindo possivelmente o efeito da menopausa, com menor produção de estrógenos e decréscimo na incidência do LES); nesse subgrupo de pacientes há maior ocorrência de serosite e comprometimento pulmonar; menor ocorrência de eritema malar, fotossensibilidade, púrpura, alopecia, fenômeno de Raynaud, manifestações neuropsiquiátricas, linfadenopatia e nefropatia. A síndrome nefrótica ocorreu em 8,1% dos pacientes com LES de início tardio versus 24,3% dos pacientes mais jovens, "nefrite" (não detalhado nos diversos estudos) em 28,6% versus 42,7% e insuficiência renal em 5,6% versus 12,8%, respectivamente².

Do ponto de vista laboratorial, observou-se que no LES de início tardio em relação aos pacientes mais jovens há maior positividade do fator reumatóide e menor positividade dos anticorpos anti-RNP, anti-SM e hipocomplementemia².

A comparação dos parâmetros clínicos e laboratoriais de 75 pacientes, que desenvolveram nefropatia lúpica antes ou após a idade de 50 anos, acompanhados na Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo, mostrou que em 8% a nefropatia lúpica foi diagnosticada entre 50 e 71 anos de idade. Predominou o sexo feminino e em pacientes da etnia branca em todas as faixas etárias. A comparação entre os pacientes que desenvolveram a nefropatia lúpica antes ou após os 50 anos de idade não mostrou diferença significativa na presença de hipertensão arterial, insuficiência renal (definida como creatinina sérica acima de 1,3mg/dL), proteinúria não-nefrótica ou síndrome nefrótica. Entretanto, observou-se que o tempo de início da doença LES até o diagnóstico da nefropatia foi maior nos pacientes com idade superior a 50 anos em relação aos mais jovens, e em nenhum paciente com idade superior a 50 anos a nefropatia foi o quadro de apresentação inicial do LES, enquanto essa forma de apresentação ocorreu em 75% dos pacientes mais jovens (Tabela 26.1). Embora o número de pacientes seja reduzido, pode sugerir início mais insidioso do LES ou como característica da população com idade mais avançada, possivelmente

Tabela 26.1 – Comparação de parâmetros clínicos e laboratoriais de 75 pacientes que desenvolveram nefropatia lúpica antes ou após 50 anos de idade, observados na Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo.

Início da nefropatia lúpica	< 50 anos de idade (n = 69)	≥ 50 anos de idade (n = 69)	p
Porcentagem de pacientes	92 %	8 %	< 0,05
Idade de início da nefropatia (anos)	24,3 ± 9,2 (8-38)	55,3 ± 8,1 (50-71)	< 0,05
Sexo F:M	62:7	6:0	NS
Etnia branca: não-branca	25:44	3:3	NS
Tempo de início do LES até nefropatia (anos)	1,7 ± 3,6 (0-13)	8,5 ± 9,7 (0-27)	< 0,05
Apresentação do LES como nefropatia (%)	75,4 (52/69)	0,0 (0/6)	< 0,05
Tempo de acompanhamento da nefropatia (anos)	8,9 ± 7,5 (0-34)	4,5 ± 5,7 (1-16)	NS
Presença de hipertensão arterial (%)	36,3 (25/69)	33,3 (2/6)	NS
Presença de insuficiência renal (%)	21,7 (15/69)	16,6 (1/6)	NS
Proteinúria não nefrótica (%)	50,7 (35/69)	83,8 (5/6)	NS
Síndrome nefrótica (%)	49,3 (34/69)	16,6 (1/6)	NS
Tipo histológico renal ¹⁸ (n = 66)	14 II: 7 III: 38 IV: 7V	3 II: 1 III: 2 IV: 0 V	NS

Presença de insuficiência renal definida como creatinina sérica > 1,3mg/dL.

relacionado com o estado imunológico. Gaujard et al também não encontraram a nefropatia como forma de apresentação em pacientes com início do LES com idade superior a 65 anos, e raramente ocorreu complicação grave durante a evolução da doença¹⁷. Outros autores também mostraram menor prevalência da nefropatia como primeiro sintoma do LES em pacientes com idade superior a 50 anos, comparado com pacientes mais jovens (3% versus 17%, respectivamente)¹⁴.

HISTOLOGIA

Os achados histológicos da nefropatia lúpica no idoso são pouco mencionados na literatura, devido à baixa prevalência nessa faixa etária da doença LES e do comprometimento renal. Entretanto, alguns autores verificaram que as formas mais graves da glomerulonefrite proliferativa do LES (classes III ou IV) são pouco frequentes. Boddaert et al observaram essa forma de glomerulonefrite em 3 de 10 pacientes idosos com nefropatia lúpica submetidos à biópsia renal, e na revisão da literatura feita pelos mesmos autores encontraram 9,5% de pacientes com glomerulonefrite difusa (classe IV) comparado com 29% de prevalência dessa glomerulonefrite em indivíduos mais jovens com nefropatia lúpica².

Entre os 22 pacientes com nefropatia lúpica observados no Registro Paulista de Glomerulopatias com idade superior a 50 anos, verificou-se que cinco foram classificados como classe II, dois pacientes como classe III, oito como classe IV, oito como classe V e um como classe VI (www.sbn.org.br). Entre 66 pacientes com nefropatia lúpica submetidos à biópsia renal na Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo, não houve diferença significativa na prevalência das diversas classes da nefropatia lúpica entre pacientes com diagnóstico antes ou após os 50 anos de idade.

TRATAMENTO

Estudo prospectivo de pacientes chineses com LES de início em qualquer idade mostrou que em idosos foi menos freqüente a utilização de altas doses de corticosteróide ($\geq 0,8\text{mg/kg/dia}$ por mais que oito semanas) ou ciclofosfamida⁶. A análise comparativa entre 741 pacientes idosos com LES e 4.700 mais jovens mostrou que o corticosteróide foi utilizado na mesma proporção entre os pacientes de ambas as faixas etárias; entretanto, altas doses ou pulsoterapia de corticosteróide ou de ciclofosfamida foram utilizadas com menor freqüência em pacientes com LES com idade superior a 50 anos².

EVOLUÇÃO

Em pacientes com início do LES com idade superior a 50 anos a sobrevida é menor. Observou-se sobrevida de 84% e 71% em 5 e 10 anos, respectivamente, em pacientes com LES de início após os 50 anos de idade, comparado com 95% nos pacientes mais jovens no mesmo período². Entre as principais causas de óbito descritas estão as infecções^{2,6}. Em pacientes que evoluíram para o óbito por complicações infecciosas foi mais freqüente a insuficiência renal ou a síndrome nefrótica

ca⁶. Alguns estudos mostram que, em pacientes com início do LES em idade mais avançada, ocorre mais precocemente comprometimento neuropsiquiátrico, renal e dermatológico, o que contribuiria para a maior mortalidade neste grupo etário⁶. Tem sido enfatizada a importância das doenças cardiovasculares entre as causas de morte considerando que a idade, a utilização de corticosteróides, o estado de inflamação crônica e possivelmente a associação com anticorpos antifosfolipídeos seriam responsáveis por um processo aterosclerótico acelerado¹⁹. Entretanto, não há referências que indiquem que a síndrome de anticorpos antifosfolipídeos seja mais prevalente na população de idosos com LES.

Alguns autores têm sugerido que neoplasias freqüentemente ocorrem na evolução do LES, mas esses resultados são controversos^{3,20}.

Em conclusão, diversos estudos mostram que a prevalência e a gravidade do LES diminuem com a idade, assim como a prevalência de nefropatia^{2,3,8,9,14}. Entretanto, há maior mortalidade. A pior sobrevida observada em pacientes idosos com LES em relação aos pacientes cuja doença se iniciou com menos idade contrasta com a menor gravidade da doença, especialmente com menor freqüência do comprometimento renal, e pode refletir somente as conseqüências da idade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MAK SK, LAM EK, WONG AK: Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 7:23-28, 1998.
2. BODDAERT J, HUANG DLT, AMOURA Z, et al: Late-onset systemic lupus erythematosus. A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine* 83:348-359, 2004.
3. CERVERA R, KHAMASHATA MA, FONT J, et al: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299-308, 2003.
4. JACOBSEN S, PETERSEN J, ULLMAN S, et al: A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 17: 468-477, 1998.
5. COSTALLAT LT, COIMBRA AM: Systemic lúpus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 12:603-607, 1994.
6. MOK CC, MAK A, CHU WP, et al: Long-term survival of Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 84:218-224, 2005.
7. MANOUSSIS MN, GEORGOPOULOU C, ZINTZARAS E, et al: Sjögren's syndrome associated with lupus erythematosus. Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 50: 882-891, 2004.
8. FORMIGA F, MOGA I, PAC M, et al: Mild presentation of systemic lúpus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* 8:462-465, 1999.
9. HO CTK, MOK CC, LAU CS, WONG RWS: Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 57:437-440, 1998.
10. MADDISON P, FAREWELL V, ISENBERG D, et al: Systemic Lúpus International Collaborating Clinics. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lúpus erythematosus. *J Rheumatol* 29:913-917, 2002.
11. WARD MM, PYUN E, STUDENSKI S: Long-term survival in systemic lúpus erythematosus. Patients characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 43:1801-1808, 1995.

12. ALARCON GS, MCGWIN G Jr, PETRI M, et al: Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 11:95-101, 2002.
13. WANG F, WANG CL, TAN CT, MANIVASAGAR M: Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 6:248-53, 1997.
14. CERVERA R, KHAMASHTA MA, FONT J, et al: Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 72:113-24, 1993.
15. SAYARLIOGLU M, CEFLE A, KAMALI S, et al: Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. *Int J Clin Pract* 59:183-187, 2005.
16. PU SJ, LUO SF, WU YJ, et al: The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 9:96-100, 2000.
17. GAUJARD S, BROUSSOLLE C, CATHEBRAS P, et al: Systemic lupus erythematosus with disease onset after age 65. *Rev Med Interne* 24:288-294, 2003.
18. CHURG J, BERNSTEIN J, GLASSOCK RJ: Lupus nephritis, in renal diseases. *Classification and atlas of Glomerular Diseases*. (2nd ed), New York, Igaku-Schoin, 1995, pp 151-159.
19. ROMAN MJ, SHNAKER BA, DAVIS A, et al: Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:2399-2406, 2003.
20. ABU-SHAKRA M, EHRENFELD M, SHOENFELD Y: Systemic lupus erythematosus and cancer: associated or not? *Lupus* 11:137-144, 2002.

ATUALIZAÇÃO EM AMILOIDOSE

Vicente Fana Cervante
Pedro Saraiva Pinheiro



INTRODUÇÃO

Com a utilização do vermelho-Congo como corante histológico, com suas propriedades em desenvolver cor verde-maçã sob luz polarizada quando o tecido fosse amilóide, com a demonstração da natureza fibrilar¹ desse tecido e das características em configuração beta-pregueada², foi possível, por meio dos métodos que permitiram a extração e solubilização das fibrilas, evidenciar que todos os tipos de amilóide possuíam estrutura comum. As proteínas normalmente se agregam e configuram uma mistura em alfa-hélice e em beta-pregueamento, sendo que as precursoras do amilóide se organizam de forma beta-pregueada, podendo tornar-se altamente insolúveis. Pelo menos 25 proteínas humanas são classificadas como amiloidogênicas³ e cada uma delas pode promover síndromes clínicas diferentes, sendo ainda bastante difícil entender as razões das predileções dos locais de depósito, seus processos evolutivos e as terapêuticas específicas.

CLASSIFICAÇÃO

As amiloidoses correspondem a um grupo de doenças no qual as proteínas, que normalmente são solúveis, depositam-se nos tecidos extracelulares como fibrilas insolúveis. Por convenção, o tipo de fibrila é denominado A (amilóide), seguido da abreviatura da proteína fibrilar. Tais doenças são classificadas de acordo com as proteínas amiloidogênicas constituintes, com a distribuição dos depósitos de forma sistêmica ou localizada (Quadro 27.1) e com sua correlação com o quadro clínico. Nas formas sistêmicas, a proteína amiloidogênica é produzida a distância dos locais de depósito, enquanto nas formas localizadas o depósito do amilóide ocorre

nos locais de produção das proteínas. Pacientes sem fatores identificáveis para a doença têm amiloidose primária. Se a causa for reconhecida, como é o caso das infecções de longa duração, a amiloidose é secundária. A amiloidose AL relacionada ao mieloma múltiplo (MM), embora possa ter sugerido seu secundarismo, é considerada primária.

PATOGENESE

Os processos que conduzem às alterações de proteínas totalmente solúveis em amiloidogênicas e ao depósito sob a forma de fibrilas não estão totalmente elucidados, mas boa parte das transformações são conhecidas. Tudo se inicia com a modificação de uma proteína em formas "mal dobradas", capazes de adquirir mais que uma conformação, sob a influência de vários fatores^{4,5} como (a) propensão intrínseca da proteína à conformação patológica, (b) concentrações persistentemente elevadas, (c) remodelação proteolítica, (d) substituição de aminoácido(s) na proteína original, (e) condições locais, como saturação crítica, interações com matrizes celulares, estresse oxidativo, pH, concentração iônica e temperatura. É provável que todo o trajeto necessite de mais de um fator, visto que modificações idênticas na mesma proteína provoca depósitos em alguns pacientes, mas não em todos. Fatores ambientais também podem ter participação na amiloidogênese, mas é difícil distinguir o que é de sua responsabilidade ou determinado pela genética ou terapêutica de doenças prévias. Independentemente da proteína precursora, de sua estrutura ou função, as fibrilas são morfológicamente indistinguíveis. Elas são compostas de proteínas ligadas em paralelo entre si por pontes de hidrogênio e pelo C terminal de

Quadro 27.1 – Classificação das amiloidoses.

	Proteína precursora	Proteína amilóide	Doença relacionada	Órgãos afetados
Formas Sistêmicas	Cadeia leve	AL	Amiloidose AL	Rim, fígado, trato gastrintestinal, baço, tecidos moles, sistema nervoso periférico, tireóide e adrenal
	Amilóide sérico A (SAA)	AA AA hereditário	Amiloidose AA FFM, TRAPS, Muckle Wells	Rins, fígado, trato gastrintestinal, baço, sistema nervoso autônomo, tireóide Rim
	Cadeia pesada	AH	Doenças de células plasmáticas não-MM	Rim, coração e nervos
	TTR, Apo AI e AII, Fa α , LIS, GEL, CIS	ATTR, AAPoAI, AApoAII, AfibA, Alis, Agel, Acis	Amiloidose familiar	Variável. Rins em ApoAI, ApoAII, FibA α e Lis
	TTR (selvagem)	ATTR	Amiloidose senil	Coração e tecidos moles
	β_2 microglobulina	A β_2 M	Amiloidose da diálise	Tecido periarticular e osso
Formas Localizadas	Amilina	AIAPP	Diabetes Mellitus tipo II Insulinoma	Pâncreas
	Calcitonina	ACal	Carcinoma medular da tireóide	Tireóide
	Fator natriurético atrial	AANF	Amiloidose atrial	Coração
	Proteína A β	A β	Doença de Alzheimer Síndrome de Down	Cérebro
	Prolactina	APro	Prolactinoma	Pituitária
	Proteína prion	APrP	Doença de Creutzfeld-Jakob Encefalopatia espongiforme	Cérebro

FFM = febre familiar do Mediterrâneo; TRAPS = síndrome periódica do antagonista do receptor do fator de necrose tumoral; TTR = transtiretina; Apo = apolipoproteína; Fa α = fibrinogênio α ; Lis = lisosima; Gel = gelsolina; Cis = cistatina.

uma ao N terminal de sua vizinha. Essa estrutura forma o chamado protofilamento, e cada fibrila é composta de quatro a seis deles, entrelaçados. A aparência e o tamanho das fibrilas, a configuração beta-pregueada e a intercalação ordenada do corante vermelho-Congo produzem a birrefringência à luz polarizada comum a todo amilóide. O depósito pode ser acelerado pela sementeira de pequenas fibrilas, que funcionam como catalisadores da fibrilogênese, e pelo "fator aumentador do amilóide"⁴.

Todos os depósitos amilóides contêm SAP (*serum amyloid P*), uma glicoproteína da família da pentraxina, não reacional de fase aguda em humanos, produzida pelo fígado, que liga amilóide independentemente da proteína precursora. É protegida contra a proteólise, o que torna as fibrilas amilóides resistentes à degradação. O componente amilóide P (AP) extraído dos depósitos é idêntico à SAP e ocupa 15% do depósito. Isso torna a SAP radiomarcada⁶ um método de imagem valioso no diagnóstico e prognóstico da doença. Proteoglicanos são comuns nos depósitos, especialmente sulfato de heparana e sulfato de condroitina, contribuindo para a composição do amilóide natural e facilitando a fase inicial de nucleação fibrilar.

Dependendo da proteína precursora, os depósitos seguem distribuição localizada ou generalizada, conforme aparente "tropismo" que ainda carece de esclarecimento. Os vários fatores sistêmicos e locais anteriormente citados, interagindo com glicosaminoglicanos

teciduais e receptores de superfície celulares podem ser de importância. Na amiloidose AL, o tropismo específico pelo rim das cadeias leves lambda derivadas do gene *6a germ-line* foi demonstrado^{7,8} e pode ocorrer devido à interação dessas proteínas com as células mesangiais. A oferta aos rins de quantidades aumentadas de proteínas precursoras das amiloidoses AA e AL, com pesos moleculares de 16 e 22kDa, lentifica sua filtração, aumenta a possibilidade de polimerização, formando então as sementes. Nos túbulos, a reabsorção das proteínas filtradas pode facilitar o depósito.

A disfunção de tecidos e órgãos pelo amilóide pode ocorrer pela presença física dos depósitos, por interação das fibrilas com receptores locais, por citotoxicidade dos depósitos ou mesmo de oligômeros solúveis. Com o tratamento, mesmo antes da reabsorção dos depósitos, a parada ou a diminuição da produção de proteínas patológicas pode conferir melhora clínica.

HISTOLOGIA

Tecidos de pacientes com suspeita clínica da doença devem ter tratamento diferenciado. O objetivo é demonstrar a birrefringência sob luz polarizada em amostras coradas pelo vermelho-congo. Materiais de aspiração de gordura, biópsia de reto ou de pele muitas vezes são suficientes para o diagnóstico. Pacientes com manifestações renais como proteinúria, síndrome nefrótica ou disfunção renal devem ser submetidos à biópsia re-

nal. Os rins podem ser aumentados mas não é a regra, estando na maioria das vezes com tamanhos normais e, em poucos casos, até diminuídos. À microscopia óptica e coloração pela hematoxilina-eosina, o material amorfo róseo pode ser encontrado em qualquer parte, sendo os glomérulos os mais afetados, mostrando expansão mesangial e extensão pelas paredes capilares, onde pode formar protrusões epimembranasas como as espículas da doença membranosa, mais irregulares e maiores⁹, chegando à oclusão do tufo. Pela prata-metamina, os depósitos não são argirófilos, exceto as espículas. Os vasos de pequeno e médio calibre podem estar infiltrados, reduzindo o lúmen e levando à atrofia do parênquima, eventualmente chegando a ser a lesão principal. Depósitos nas membranas basais tubulares e no epitélio causam atrofia e, algumas vezes, podem ser dominantes¹⁰. Com o vermelho-Congo os depósitos são avermelhados à microscopia óptica, tornado-se verde-maçã sob luz polarizada. O pré-tratamento com permanganato de potássio causa a perda da afinidade pelo vermelho-Congo na amiloidose AA, mas não na AL. A imunistoquímica tornou esse método de menor valor.

Anticorpos para identificar tipos químicos específicos de amilóide, conjugados com peroxidase ou fluoresceína, produzem bons resultados nas amiloidoses AA, TTR e β_2 -microglobulina. Na AL, o grau de confiança diminui para 50%, pois os anti-soros são dirigidos para regiões constantes, enquanto as fibrilas AL são compostas de várias regiões de cadeias leves. Assim, a coloração negativa para cadeias leves não afasta amiloidose AL^{11,12}.

À microscopia eletrônica, os depósitos amilóides mostram fibrilas não ramificadas, orientadas ao acaso, de 8 a 12nm de diâmetro⁹, freqüentemente mostrando finas contas com periodicidade de cerca de 5nm. Acumulam-se primeiro no mesângio e depois no espaço subendotelial, podendo penetrar na membrana basal produzindo feixes como os *spikes*, prata-positivos, perpendiculares à membrana basal. Os processos podocitários são fundidos e as células epiteliais destacadas. Depósitos vasculares, peritubulares e intersticiais têm aparência fibrilar idêntica.

AMILOIDOSE AA

Caso ilustrativo – paciente de 42 anos, sexo feminino, com artrite reumatóide (AR) há 15 anos, tratada ao longo do tempo com AINES (anti-inflamatórios não-esteróides), corticosteróides e agentes alquilantes, foi encaminhada ao nefrologista por apresentar proteinúria de 2,8g/24h e perda de peso, com creatinina = 1,4mg/dL, uréia = 45mg/dL, glicose = 90mg/dL, VHS (velocidade de hemossedimentação) = 60mm na primeira hora, proteína C reativa = 3,5mg/dL (n < 0,4), CH50 (complemento total), C3, C4, FAN (fator antinúcleo), normais ou negativo. Seis meses antes, a creatinina era de 1,1 mg/dL e a urinálise normal. Avaliação renal por meio da ultra-sonografia demonstrou apenas leve aumento da ecogenicidade cortical. Biópsia renal evidenciou depósitos amorfos mesangiais, amilóide ao vermelho-conco. A imunistoquímica tipificou a amilóide AA

Esse caso objetiva algumas questões: qual a freqüência de amiloidose em biópsias renais e qual a proporção de AA:AL? Que percentual de pacientes com AR desenvolve amiloidose AA? Sinóvias inflamadas produzem SAA? Apenas o aumento crônico de SAA é suficiente para o desenvolvimento de amiloidose AA? Que princípios orientam a terapia? Os níveis séricos de proteína C reativa e de SAA interferem no prognóstico?

Doença secundária a processos inflamatórios crônicos, com seu perfil causal modificado na segunda metade do século XX, tendo a tuberculose, a osteomielite e a doença de Hansen cedido espaço para doenças inflamatórias reumatológicas, em especial onde existem recursos assistenciais. A AR, a artrite crônica juvenil e a espondilite anquilosante são as mais freqüentes (Quadro 27.2).

Em séries de biópsias renais^{13,14}, a razão de amiloidose AA para AL tem sido de aproximadamente 2:1. Na França, análise de 6.931 biópsias renais¹⁵ realizadas entre 1977 e 1999 mostrou a incidência de AA de 2,4 casos por ano.

SAA é uma apolipoproteína sintetizada principalmente nos hepatócitos, regulados por citocinas (IL-1, IL-6 e TNF ou seja, interleucinas 1 e 2 e fator de necrose tumoral). Existe síntese também nos macrófagos, nas células musculares lisas ateroscleróticas e sinóvias de articulações reumatóides. Sua concentração aumenta acentuada e rapidamente em resposta a estímulos inflamatórios, tendo função quimiotática, que induz a migração, adesão e infiltração tecidual de monócitos e polimorfonucleares¹⁶. O aumento crônico de sua concentração não é suficiente, isoladamente, para produzir amilóide AA. Tipos e tamanhos de fragmentos do SAA podem determinar sua amiloidogenicidade e locais de depósito.

SAA é uma apolipoproteína sintetizada principalmente nos hepatócitos, regulados por citocinas (IL-1, IL-6 e TNF ou seja, interleucinas 1 e 2 e fator de necrose tumoral). Existe síntese também nos macrófagos, nas células musculares lisas ateroscleróticas e sinóvias de articulações reumatóides. Sua concentração aumenta acentuada e rapidamente em resposta a estímulos inflamatórios, tendo função quimiotática, que induz a migração, adesão e infiltração tecidual de monócitos e polimorfonucleares¹⁶. O aumento crônico de sua concentração não é suficiente, isoladamente, para produzir amilóide AA. Tipos e tamanhos de fragmentos do SAA podem determinar sua amiloidogenicidade e locais de depósito.

Quadro 27.2 – Condições associadas à amiloidose AA.

Inflamatórias crônicas	Infeciosas crônicas	Malignas	Hereditárias
Artrite reumatóide	Tuberculose	Cracinoma de células renais	FFM
Artrite psoriásica	Osteomielite	Hepatoma	Muckle-Wells
Artrite crônica juvenil	Bronquiectasias	Doença de Castleman	TRAPS
Espondilite anquilosante	Hanseníase	Doença de Hodgkin	
Síndrome de Behçet	Pielonefrite		
Síndrome de Reiter	Escaras de decúbito		
Doença de Still do adulto	Doença de Wipple		
Doença de Crohn			

Na presença de inflamação, os genes SAA1 e SAA2, localizados no cromossomo 11, são supra-regulados. No gene SAA1 foram descritos os alelos α , β e γ , enquanto no SAA2 apenas α e β . SAA1 é a isoforma predominante na AA com alguns polimorfismos se associando à maior probabilidade do desenvolvimento de amiloidose^{17,18}. Determinados genótipos associam-se com raças e doenças diferentes, podendo indicar a possibilidade de desenvolvimento de AA.

Características clínicas – como doença secundária, a idade do aparecimento da amiloidose depende da doença inflamatória inicial. Na AR¹⁹, os 5% de pacientes que desenvolvem AA, a apresentam em tempo médio de $15,4 \pm 9,4$ anos de doença. O predomínio nas mulheres expressa a maior incidência de doenças reumatológicas nesse grupo. Os órgãos mais acometidos são rins, baço, tubo digestório, fígado, adrenais, pituitária e tireóide. O depósito renal expressa-se por proteinúria, síndromes nefrótica e tubulares ou insuficiência crônica. A perda de função tem correlação^{15,20} com os níveis de SAA e com a magnitude da proteinúria, ocorrendo à velocidade de 1mL/min/mês. Infiltração da mucosa, neuromuscular e isquemia do tubo digestório podem causar disfagia, gastroparesia, sangramento, má absorção, constipação e perfuração. Hepatomegalia e hipofunção esplênica e glandular são freqüentes. Agressão cardíaca é menos comum, mas depósitos podem ocorrer sem causar sinais e sintomas ou, se eles existirem, aparecem sob a forma de alterações da condução ou de miocardiopatia restritiva. Pele, língua e nervos periféricos são menos afetados.

Tratamento – o objetivo é interromper o processo inflamatório por meio de medidas medicamentosas ou cirúrgicas. Ressecções de tecidos tumorais, inflamatórios ou infectados devem ser julgadas. A resposta ao tratamento é avaliada pelo estado funcional dos órgãos acometidos e nos dados relativos à sobrevivência. Os níveis de proteína C reativa e SAA devem ser diminuídos ou tornados normais ($SAA < 10\text{mg/L}$). As piores evoluções ocorrem em pacientes com doenças inflamatórias muito ativas ($SAA > 50\text{mg/L}$ apesar do tratamento). No tratamento da amiloidose AA secundária a doenças reumatológicas com agentes alquilantes, a ciclofosfamida ou o clorambucil, associados ou não à prednisona, melhoraram a evolução dos pacientes por lentificar ou estabilizar a progressão da disfunção orgânica ou até mesmo por melhorar a função²¹. A maioria dos trabalhos refere-se a pacientes com AR^{15,22} e artrite crônica juvenil²³. As evidências demonstram a grande melhora na sobrevivência desses pacientes, que se situa em pelo menos 70% quando comparados aos não tratados. A azatioprina e a podoxifilotoxina²² foram usadas, mas ainda não existe base para sua recomendação. O dimetilsulfóxido (DMSO) foi utilizado em pacientes com Hanseníase e doença renal em fase inicial, na dose de 1g três vezes ao dia por seis meses, com melhora para esse grupo²⁴. Usado em doses menores que as anteriores²⁵ em 26 pacientes com doenças reumatológicas, promoveu

efeito terapêutico em um a 15 meses, observado por melhora da função renal. A colchicina, com exceção do uso incontestado na febre familiar do Mediterrâneo (FFM), tem feito parte de relatos esparsos sem critérios estabelecidos para seu uso. Dos antiproteínúricos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm sido usados com base em outros estados de perda urinária.

Novas drogas têm sido avaliadas: os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) têm sido observados em amiloidose complicando doenças reumatológicas e inflamatórias gastrointestinais, mostrando tolerabilidade e bons resultados medidos pela redução dos índices de atividade^{26,27}. Os GAG (glicoproteínas) miméticos estão sob investigação para prevenir a formação de fibrilas AA. Compostos de baixo peso molecular competem com os GAGs sulfatados. NC-503 (sal dissódico do ácido 1,3-propanodissulfônico) está sendo estudado para o tratamento da amiloidose AA. Outra substância, o CPHPC (ácido carboxipirrolidínico-hexanoilpirrolidino-carboxílico), liga-se com alta afinidade ao SAP circulante e dos depósitos amilóides em modelos murinos²⁸ e conduz a rápida depuração de SAP pelo fígado, produzindo depleção acentuada do SAP circulante humano.

Substituição da função renal e transplante renal têm evolução idêntica à de outros grupos, com sobrevivência limitada pelas doenças originais e pela própria amiloidose. Outras considerações serão feitas no item tratamento da amiloidose AL.

AMILOIDOSE AA HEREDITÁRIA

Febre familiar do Mediterrâneo – das síndromes de febre periódica, a FFM é a mais comum e caracteriza-se por crises inflamatórias recorrentes autolimitadas²⁹, compreendendo febre (90%), serosites (50%) torácica, abdominal e articular, elevação de marcadores de inflamação aguda (VHS, PCR e fibrinogênio) e história familiar de FFM ou amiloidose. A exclusão das demais síndromes de febre periódica e de doenças auto-imunes faz-se necessária. A confirmação do diagnóstico pode ser realizada pela análise da mutação do gene MEFV (*Mediterranean fever*). Ocorre em árabes, armênios, judeus e turcos, respondendo à terapia pela colchicina. O início da doença se dá na maioria das vezes na infância e adolescência ($9,6 \pm 8,6$ anos) e a complicação mais grave é a amiloidose renal, que atinge 13% dos doentes na Turquia³⁰. As razões da associação freqüente de amiloidose ainda não são claras, podendo ocorrer pelas elevadas quantidades de reatores de fase aguda, especialmente SAA, cujo nível parece ter relação com o depósito de amilóide, ou por descontrole da pirina, proteína codificada pelo gene MEFV situado no braço curto do cromossomo 16, que deixaria de impedir o depósito de fibrilas. A doença renal expressa-se por proteinúria isolada, síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Hematúria e hipertensão arterial são infreqüentes. O diagnóstico é feito pela biópsia renal com o quadro característico da amiloidose, sendo as fibrilas do tipo AA e a

proteína precursora a SAA. Biópsia da medula óssea é alternativa diagnóstica, sendo positiva em 80% dos casos³¹. O tratamento da FFM com colchicina previne a instalação da amiloidose e, se a proteinúria se faz presente, sua instituição pode promover a remissão, embora o depósito de amilóide persista³². Ela inibe a quimiotaxia e a adesão dos neutrófilos por efeito direto nos microtúbulos citoplasmáticos³³.

Amiloidose hereditária associada ao receptor do fator de necrose tumoral – doença auto-inflamatória, autossômica dominante por defeito na superfamília 1 A do receptor do TNF, resultando em baixos níveis do receptor e aumento do TNF não-ligado³³. Em torno de 25% dos pacientes desenvolvem síndrome nefrótica e insuficiência renal. A prednisona pode reduzir a gravidade e a extensão das lesões. Etanercept diminui os sintomas, a proteinúria e os depósitos amilóides³⁴.

Amiloidose hereditária associada à síndrome de Muckle-Wells – síndrome autossômica dominante por mutação no gene NALP3 ou CIAS1, codificante da criopirina auto-inflamatória, induzida pelo frio e caracterizada por crises de febre, exantema, artralgias, dores nos membros, surdez, síndrome nefrótica e insuficiência renal. Amiloidose AA ocorre em 30% dos pacientes³⁵.

AMILOIDOSE AL

Caso ilustrativo – paciente do sexo feminino, 49 anos, branca, internada por apresentar cansaço e edemas há oito meses, tendo sido tratada apenas com diuréticos. Exames feitos há seis meses: glicose = 80mg/dL, uréia = 45mg/dL, creatinina = 1mg/dL, hematócrito = 37%, leucócito = 10.000/mm³, urinálise = proteínas++. Não havia doença renal na família e, ao exame, além de anasarca só foi detectada leve palidez cutaneomucosa. PA = 100 × 60 e FC = 84bat/min. Exames atuais revelaram hematócrito = 32%, proteinúria = 4,8g/24h, proteinemia = 4,4g/dL, albuminemia = 2,0g/dL, creatinina = 2,8mg/dL, glicose = 80mg/dL, AST (aspartato aminotransferase) = 15UI, ALT (alamina aminotransferase) = 15UI, fosfatase alcalina = 70UI/L (80 a 120), FAN 1:40, CH50, C3, C4, anti-HIV, sorologia para hepatites, eletrocardiograma e ecocardiograma normais ou negativos. Ultra-sonografia (USG) renal mostrou rins de tamanhos normais e com aumento da ecogenicidade cortical, e à biópsia renal, expansão mesangial à custa de depósitos amorfos. Focos de atrofia tubular. A coloração pelo vermelho-congo foi positiva e a imunofluorescência mostrou a presença de cadeias lambda.

Nesse caso, como completar a investigação diagnóstica? Se amiloidose for detectada mas cadeias leves estiverem ausentes no material de biópsia, afasta o diagnóstico de AL? Como deve ser feita a diferenciação entre AL e amiloidose hereditária? A mensuração de cadeias leves livres e a cintilografia dos depósitos amilóides ainda não são métodos usuais em nosso meio. Quais são as alternativas para avaliar a evolução e tratamento?

Amiloidose AL desenvolve-se de uma população clonal de células plasmáticas que produz imunoglobulina de cadeia leve ou seus fragmentos que formarão fibrilas amilóides, produzindo depósitos teciduais. Pacientes com amiloidose AL têm de 5 a 10% de células plasmáticas na medula óssea, sendo que 18% dos pacientes podem exibir³⁶ até mais que 20%. Amiloidose AL pode estar associada ao MM ou outra alteração maligna de células B, mas na maioria dos casos a discrasia de células plasmáticas subjacente é sutil e não-proliferante. O diagnóstico concomitante de MM ou outra doença maligna de células B é feito ao diagnóstico da amiloidose AL quando os critérios para essas condições forem preenchidos. Em 10 a 15% dos pacientes com MM existe amiloidose AL, e em 30% com amiloidose AL, coexiste MM³⁶⁻³⁸. Se MM não está presente ao diagnóstico da amiloidose AL, é improvável que o desenvolva³⁹.

Normalmente, adultos apresentam imunoglobulinas de cadeias leve *kappa* na proporção de 2:1 de cadeias leve *lambda*. Na amiloidose AL a razão *kappa:lambda* é de 1:3, sendo sugestivo que cadeias leve *lambda* sejam predispostas a formar a estrutura beta-pregueada associada ao amilóide⁴⁰.

A incidência da amiloidose AL nos EUA^{41,42} variou de 4,5 a 12,8 casos/milhão/ano. No oeste da Inglaterra, a estimativa⁴³ é de 1 a 2/milhão/ano. Ao diagnóstico, na *Mayo Clinic*⁴¹, a média de idade foi de 62 anos, no período de 1950 a 1989. Em estudo multicêntrico, comparando pacientes da *Mayo Clinic* entre 1988 e 1998, com os de um centro italiano⁴⁴, as médias foram de 66,4 e 60 anos, respectivamente. Pacientes com idade inferior a 50 anos correspondem a 4% e menos que 30 a 1% do total. Nos registros do *National Amyloidosis Center* do Reino Unido⁴⁵, a distribuição homens/mulheres foi igual, enquanto nos da *Mayo Clinic*⁴⁶ dois terços dos doentes foram homens.

QUADRO CLÍNICO

A apresentação pode ser sutil e inespecífica, com sintomas como fadiga, perda de peso e sensação de incapacidade para realizar atividades comuns. Nessas circunstâncias, o diagnóstico pode ser retardado⁴⁷. Os quadros mais claros surgem sob a forma de acometimento renal (40%), cardíaco (25%), gastrointestinal e neuropatia periférica autonômica e/ou sensitivomotora. Em geral, embora vários órgãos possam estar acometidos, uma das formas pode predominar.

Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes têm doença renal dominante. Se não houver doença renal à apresentação, apenas 2% desenvolverão amiloidose renal durante a evolução. Proteinúria é a forma mais comum, com ou sem síndrome nefrótica⁴⁸. Proteinúria de pelo menos 1g/24h ocorre em 60% dos pacientes e, nestes, 86% têm cadeia leve na urina. Quando a proteinúria for crescente, a razão $\kappa:\lambda$ altera-se, alcançando a proporção de 1:5 nos nefróticos⁴⁹. Os que têm amiloidose κ apresentam proteinúrias médias de 1,09g/24h, e os que tem λ , 4,6g/24h. Hipertensão arterial é menos importante que em outras nefropatias. A hipotensão or-

tostática pode ser de difícil controle e agravada por disfunção cardíaca e uso de diuréticos. O sedimento urinário é pobre. Pacientes que no início da doença apresentam creatinina maior que 1,3mg/dL atingem insuficiência renal terminal em 14,9 meses⁵⁰, em média. Nos que apresentam menos, a média é de 25,6 meses.

Pacientes com quadro cardíaco dominante (25%) exibem insuficiência cardíaca sem história de doença isquêmica ou valvular e, comumente, miocardiopatia restritiva. Arritmias complexas ventriculares foram observadas em 57%, aumentando o risco de morte súbita⁵¹.

Cerca de 15% dos pacientes têm como apresentação a neuropatia periférica sensorial e/ou autonômica, expressa por parestesias e fraqueza muscular⁵². A neuropatia periférica freqüentemente é simétrica e pode ser dolorosa, afetando extremidades inferiores. A neuropatia motora é rara. Síndrome do túnel do carpo pode existir. A neuropatia autonômica conduz à hipotensão postural, alterações da motilidade gastrointestinal, impotência sexual e dificuldade de esvaziamento vesical.

O tubo gastrointestinal pode ter acometimento focal ou difuso e os sintomas relacionam-se à extensão e à localização. Macroglossia, saciedade precoce, diarreia, náuseas, má absorção, perda de peso, sangramento, obstrução e perfuração intestinal^{53,54} podem ocorrer. Hepatomegalia ocorre em 25% dos pacientes e associa-se a aumento da fosfatase alcalina. Esplenomegalia é pouco freqüente mas, quando presente, a ruptura espontânea do baço⁵⁵ pode ser causa de abdome agudo.

Hemorragias apresentam-se em 30% dos pacientes. Púrpura resulta de depósitos endoteliais que levam à fragilidade capilar que se alia ao prolongamento dos tempos de trombina e protrombina. Esse dado é importante quando da realização de biópsias de fígado ou de rim⁵⁶.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os clínicos devem atuar com alto grau de suspeição da doença. A presença de amilóide é confirmada por biópsia tecidual (gordura subcutânea, reto, gengiva, outras de baixo grau de invasão). Se o diagnóstico estiver estabelecido, é desnecessário obter material de órgãos que, clinicamente, estão sabidamente acometidos. A determinação do tipo de amilóide é feita por eletroforese e imunofixação de proteínas do soro e da urina. Cadeias leves livres no soro devem ser quantificadas. A coloração imunoistoquímica da biópsia tecidual com um pai-

nel de anticorpos de proteínas fibrilares amilóides é desejável. Se possível, realizar cintilografia com ¹²⁵I-SAP, que pode evidenciar depósitos na medula óssea, correlacionando-se fortemente com amiloidose AL. Pacientes com IF negativa exigem cuidadoso exame para identificar o tipo de amiloidose. Conquanto IF de tecido renal seja importante meio diagnóstico, anticorpos para cadeias leve κ ou λ disponíveis não são fidedignos para detectar cadeias leves nos depósitos amilóides do rim¹². Todos os pacientes com AL merecem documentação da história familiar e completa avaliação para a presença de discrasia de células plasmáticas. Por causa da potencial confusão com amiloidose hereditária e óbvias implicações terapêuticas, embora honerosa, uma causa genética da amiloidose deve ser procurada (DNA e sequenciamento dos aminoácidos da proteína amilóide).

A avaliação da infiltração de órgãos deve ser analisada e os critérios⁵⁷ para definir a agressão são variados. A presença de proteinúria acima de 0,5g/24h indica infiltração renal, e o aumento de 4cm abaixo do rebordo costal associado à elevação da fosfatase alcalina em pelo menos 1,5 vez, a infiltração do fígado. Com relação ao coração, a agressão é demonstrada por septo interventricular mais espesso que 12mm e/ou miocardiopatia infiltrativa e/ou disfunção diastólica determinada por ecocardiografia. O acometimento nervoso apresenta-se como neuropatia periférica (exceto síndrome do túnel do carpo) ou neuropatia autonômica. A mensuração dos depósitos pode ajudar na evolução dos tratamentos, não tendo boa correlação com a função. A pesquisa de discrasia de células plasmáticas é feita por eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, mensuração de cadeias leves livres (Freelite®), que exhibe níveis aumentados de cadeias leves κ ou λ , com relação alterada em 98% dos pacientes com amiloidose AL⁵⁸, e aspirado de medula óssea com imunofenotipagem.

TRATAMENTO

Objetiva reduzir ou interromper a produção de proteína precursora, interferir nos mecanismos de produção de fibrilas e nos depósitos amilóides, melhorando ou, pelo menos, estabilizando a função dos órgãos acometidos. O tratamento de suporte deve ser otimizado para manter o paciente vivo para que ele possa se beneficiar da redução da proteína precursora. A avaliação da resposta terapêutica, segue os critérios do quadro 27.3.

Quadro 27.3 – Critérios para a avaliação da resposta terapêutica⁵⁹.

Órgão	Melhora	Piora
Rins	↓Proteinúria em 50% na ausência de insuficiência renal progressiva	↑2 vezes proteinúria inicial se < 3g ou > 50% se > 3g ↓ ≥ clearance de creatinina 50% ou ↑ creatinina = 2mg/dL
Coração	Redução no índice de VE > 2mm (Eco), ou 2 pontos na classificação do NYHA	↑Espessura de ventrículo esquerdo ≥ 2mm ou ↓fração de ejeção ≥ 20%
Fígado	↓Em 50% da fosfatase alcalina inicial e do fígado em pelo menos 2cm (ultra-sonografia ou tomografia computadorizada)	↑Do fígado > 3cm. Duplicar a bilirrubina ou TGO e TGP
Nervos	Melhora clínica e/ou eletromiográfica	Piora clínica

Índice de VE = média da parede posterior e espessura septal. Classificação do NYHA para prescrição de atividades físicas de cardiopatas. TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica.

Além dos critérios descritos, a mensuração de cadeias leves livres após quimioterapia⁵⁸ correlaciona-se fortemente com a evolução. Reduções percentuais na doença clonal podem ser calculadas pela eletroforese e imunofixação de proteína monoclonal no sangue e urina, por meio da diferença entre a proteína monoclonal no soro e/ou urina pré e pós-tratamento, dividida pelo valor pré-tratamento, multiplicando-se o valor por 100. Considera-se "resposta" a redução maior que 50%, "resposta muito boa" maior que 90% e "resposta completa" à indetectabilidade da proteína monoclonal pela imunofixação no soro ou urina, acrescido de normalização da biópsia de medula. As limitações do uso dos métodos tradicionais estimulam a quantificação direta das cadeias leves⁶⁰.

A avaliação dos depósitos pode ser feita pela cintilografia SAP nos centros em que estiver disponível, embora não seja específica e tenha pobre correlação com a função orgânica⁶¹.

Quimioterapia e outras drogas – melfalano (ou ciclofosfamida) e prednisona: ciclos a cada seis semanas de melfalano na dose de 0,15mg/kg/dia, por via oral, por sete dias consecutivos. Prednisona 20mg três a quatro vezes ao dia por sete dias. O tempo médio para alcançar resposta é de 12 meses. Dos 30% que respondem⁶², a média de sobrevivência é de 89,4 meses. Os que não respondem sobrevivem 12 meses. Pacientes com amiloidose AL cardíaca sintomática raramente se beneficiam desse esquema, mas o melfalano isolado, em doses baixas e contínuas, naqueles não que toleraram prednisona ou terapia mais agressiva promoveu resposta hematológica parcial⁶³ após dose total de 300mg.

Combinações de quimioterápicos – não melhoraram a resposta em relação ao melfalano/prednisona.

Interferon $\alpha 2b$ – não existem dados que sustentem o seu uso.

VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) – resposta mais rápida e não depleta células-tronco, permitindo sua mobilização futura. As desvantagens são a cardiotoxicidade da adriamicina, o agravamento das neuropatias periférica e autonômica pela vincristina e a retenção hídrica e fraturas ósseas pela dexametasona. Portanto, é o tratamento de escolha para os pacientes com idade inferior a 70 anos e que não apresentem insuficiência cardíaca sintomática ou neuropatia autonômica ou periférica, com resposta de mais que 60% dos pacientes e sobrevida média projetada de 50 meses⁵⁸.

Dexametasona em altas doses – pulsos de dexametasona mostraram-se bastante tóxicos, ensejando o uso de esquemas alternativos. Em um deles⁶⁴, a dexametasona na dose de 40mg nos dias um a quatro a cada 21 dias por oito ciclos ou mais, a resposta foi de 35% no tempo médio de quatro meses sem toxicidade significativa. Esquemas de altas doses de dexametasona devem ser considerados quando o transplante de células-tronco do sangue periférico (PBSCT) e outros regimes não forem factíveis ou, nos refratários à quimioterapia ou ainda, naqueles em que rápidas respostas sejam importantes.

Doses intermediárias de melfalano (DIM) – indicadas para pacientes sem condições de receber VAD devido a idade, mau estado geral, miocardiopatia amiloidótica grave ou neuropatia e, também, naqueles que se tornaram refratários ou que recaíram após responder ao VAD. É prudente reservar células-tronco antes da instituição do tratamento. Em 33 pacientes com 64 anos em média, incluindo 51% com doença cardíaca e 15% dependentes de diálise, tratados com DIM por via intravenosa e dexametasona por via oral, a mortalidade devido ao tratamento foi de 18%. Aos oito meses de tratamento, 61% estavam vivos. Resposta completa ou parcial da displasia ocorreu em 46% de todos os pacientes, a esse tempo⁶⁵.

Talidomida – parece ter atividade isolada ou associada à dexametasona. Os efeitos colaterais como dispnéia, exacerbação da insuficiência cardíaca, sonolência, constipação, neuropatia periférica e risco de tromboembolismo são limitantes em 25% dos pacientes. Seu mecanismo de ação não é bem conhecido. A combinação de doses de 100mg/dia crescentes, 100mg a cada 15 dias, até 400mg/dia, com dexametasona, 20mg nos dias um a quatro, a cada 21 dias, obteve respostas (48% hematológica, 26% remissão completa e 26% orgânica) em tempo médio de 3,6 meses. A toxicidade do tratamento foi de 65%, sendo bradicardia sintomática a reação adversa mais comum (26%); 35% dos pacientes toleraram até 400mg/dia da talidomida⁶⁶. A proteinúria de Bence Jones é reduzida⁶⁷ em 25%. A talidomida, especialmente combinada à dexametasona, é rapidamente efetiva e pode ser instituída em refratários ou naqueles que recaíram à terapia de primeira linha.

Altas doses terapêuticas (ADT) e PBSCT – revertem as manifestações clínicas em 60% daqueles que sobrevivem ao procedimento. A mortalidade durante e até 100 dias após a terapia é de 14 a 39%, refletindo diferentes critérios de seleção^{68,69}. Insuficiência renal aguda ocorre em 18,8% dos pacientes, havendo sugestão de que o melfalano seja a causa⁷⁰. Pacientes com disfunção renal dependentes ou não de diálise evoluem mal⁷¹. Pacientes com agressão cardíaca sintomática têm alta mortalidade. Entre os pacientes da *Mayo Clinic* de 1983 a 1997, foram selecionados 229 com idade inferior a 70 anos e funções cardíaca, hepática e renal preservadas⁵⁷. Após 52 meses, a sobrevida média foi de 42 meses, e aos 5 e 10 anos, de 36% e 15%, respectivamente. Portanto, HDT/PBSCT, em princípio, devem ser indicados para pacientes com idade inferior a 70 anos, envolvimento de um ou, no máximo, dois órgãos, sem sangramento gastrointestinal amiloidótico prévio, miocardiopatia grave, insuficiência renal avançada dependente ou não de diálise e neuropatia autonômica sintomática. Os tratados com VAD ou IDM e que reduziram em mais de 50% as FLC têm sobrevida similar aos que tiveram a mesma resposta com ADT⁵⁸.

Outras medidas terapêuticas – em pacientes com síndrome nefrótica, uso convencional de diuréticos de alça e poupadores de potássio. Manejo criterioso de sal e água para evitar hipotensão. Os IECA são usados como

antiproteinúricos e anti-hipertensivos, mas baixo débito cardíaco e hipotensão postural podem limitar seu uso. Os anticoagulantes profiláticos devem ser evitados. O uso de betabloqueadores, de bloqueadores de canais de cálcio e de digoxina deve ser exceção e cauteloso. A hipotensão ortostática pode ser tratada com fludrocortisona 100 a 200µg/dia ou midodrina 2,5mg em duas tomadas, até 15mg. Sangramento digestório de origem amiloidótica pode ser tratado de forma usual, corrigindo defeitos da coagulação ligados à doença. Diarréia grave pode responder a octreóide.

Tratamento dialítico – amiloidose é responsável por menos que 0,5% dos pacientes em diálise. Dos pacientes com amiloidose AL predominantemente renal, 32% evoluem para a disfunção grave no prazo de 14 meses, a contar do diagnóstico. Hemodiálise e diálise peritoneal são igualmente efetivas⁷², tendo como fatores limitantes a hipotensão e a peritonite. A sobrevivência média foi de 8,2 meses⁷³ e a mortalidade em um ano de diálise foi de 44%, comparada a 22% de todos os outros.

Transplante renal – o maior número de transplantes foi realizado em pacientes com amiloidose AA, nos quais os resultados foram idênticos aos de outras indicações⁷⁴. Na AL eles não são muitos, limitados pela idade, pelas co-morbidades e até pela recorrência de doença. Pacientes estáveis por mais que 18 meses, sem evidência de amiloidose extra-renal, podem ser transplantados.

AMILOIDOSE POR β₂-MICROGLOBULINA

Ocorre em pacientes submetidos a qualquer modalidade de diálise e os depósitos de amiloidose por β₂-microglobulina são observados em 20% ou mais após 24 meses⁷⁵ e em todos os pacientes com mais de sete anos em diálise. Fatores de risco⁷⁶ para amiloidose por β₂-microglobulina incluem idade, duração do tratamento, uso de membranas de baixo fluxo, uso de dialisato de baixo grau de purificação, genótipo GG da proteína-1 quimioatratadora do monócito e alelo E4 da apolipoproteína, tendo como pré-requisito a retenção plasmática de amiloidose por β₂-microglobulina. Os sintomas só aparecem mais tarde e, após 10 anos de diálise, estão afetadas articulações, língua, coração (80%), trato gastrointestinal (78%), pulmões (59%), fígado (41%), rins (33%) e baço (5%). Clinicamente, a doença expressa-se por síndrome do túnel do carpo, artralgias, cistos ósseos periarticulares que se complicam com fraturas, sinais de espondiloartropatias, sendo ombros, quadril, joelhos e punhos os mais acometidos. O diagnóstico de certeza deve ser realizado por identificação de amiloide em aspirado articular ou biópsia de tecidos acometidos, embora o quadro clínico-radiológico seja muito característico, com a ressonância magnética fornecendo mais informações que a tomografia computadorizada ou ultra-sonografia⁷⁷. O transplante é a melhor prevenção mas, enquanto não for realizado, usar membranas de alto fluxo e dialisato de alta pureza. As colunas de ad-

sorção de β₂-microglobulina, em pacientes em hemodiálise melhoram os sintomas dos já afetados. O transplante interrompe a progressão, mas os depósitos não são removidos.

AMILOIDOSE HEREDITÁRIA

Grupo de doenças localizadas ou sistêmicas que resultam de mutações em genes codificantes de proteínas e que são transmitidas, na maioria das vezes, de forma autossômica dominante. A transtiretina tem 90% de sua produção no fígado e a mutação mais comum é a substituição da valina por metionina na posição 30. Ocorre em adultos com médias de idades variando de 33 a 67 anos e os sintomas iniciais são os das neuropatias autonômica e periférica, com graus variáveis de doença cardíaca, gastrointestinal e renal. Foi demonstrado¹¹ que esse tipo de amiloidose tem sido confundido com amiloidose AL, pois, de 34 pacientes diagnosticados como amiloidose AL, 13 tinham, na verdade, transtiretina amiloidogênica. O tratamento é o transplante hepático⁷⁸.

Amiloidose por ApoAI – é doença hereditária sistêmica, autossômica dominante, de início tardio, em que pelo menos 11 mutações no gene da ApoAI foram documentadas e, em quatro delas, os rins foram os principais órgãos acometidos⁷⁹. Agressões hepática e cardíaca também ocorrem. A gravidade da doença renal varia desde subclínica até com perda progressiva de função. Apresenta-se como doença renal universal ou como nefrite intersticial, com os depósitos restritos à medula¹⁰. Pacientes com doença hepática e nefrite intersticial familiar são suspeitos de apresentar esse tipo de amiloidose. Como o ApoAI é sintetizada pelo fígado e intestino delgado em partes iguais, o tratamento não está bem definido. Há relato de transplante duplo de fígado e rim com bom resultado após evolução de dois anos⁸⁰. As mutações na ApoAII também causam doenças renal e cardíaca⁸¹.

A lisozima é secretada por macrófagos e neutrófilos, hepatócitos e células gastrintestinais e suas quatro mutações até agora descritas se expressam em pessoas entre 23 e 50 anos, com graus variáveis de doença renal, podendo também acometer o fígado. Não se conhece tratamento⁸².

Pelo menos cinco mutações no gene do fibrinogênio Aα são descritas. Acomete adultos, mas pode desenvolver-se na infância como proteinúria assintomática seguida de hepatomegalia e insuficiência renal terminal dentro de dois anos⁸³. É o tipo mais comum de amiloidose hereditária com doença renal a simular amiloidose AL¹¹. O tratamento é transplante duplo de fígado e rim. Embora a produção de fibrinogênio plasmático ocorra no fígado, não se conhece bem o papel de cada transplante na boa evolução relacionada a essa conduta.

Gelsolina – suas mutações resultam em acometimento da córnea e neuropatia craniana e periférica. Doenças cardíaca, cutânea e renal também ocorrem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COHEN AS, CALKINS E: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1202-1203, 1959.
- EANES ED, GLENNER GG: X-ray diffraction estudeis on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem* 16:673-677, 1968.
- WESTERMARK P, BENSON MD, BUXBAUM JN, et al: Amyloid toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 12:1-4, 2005.
- MERLINI G, BELLOTTI V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-596, 2003.
- DEMBER LM: Emerging treatment approaches for the systemic amyloidosis. *Kidney Int* 68:1377-1390, 2005.
- HAWKINS PN, WOOTTON R, PEPYS MB: Metabolic studies of radioiodinated serum amyloid P component in normal subjects and patients with systemic amyloidosis. *J Clin Invest* 86:1862-1869, 1990.
- PERFETTI V, CASARINI S, PALLADINI G, et al: Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood* 100:948-953, 2002.
- COMENZO RJ, ZHANG Y, MARTINEZ C, et al: The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germe line gene use and clonal plasma cells burden. *Blood* 98:714-720, 2001.
- CHURG J, BERNSTEIN J, GLASSOCK RJ: Amyloidosis, in *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases* (2nd ed), edited by Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 1995, pp 328-331.
- GREGORINI G, IZZI C, OBICI L, et al: Renal apolipoprotein a-I amyloidosis: a rare and usually ignored cause of hereditary tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16:3680-3686, 2005.
- LACHMANN HJ, BOOTH DR, BOOTH SE, et al: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786-1791, 2002.
- NOVAK L, COOK WJ, HERRERA GA, et al: AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 19:3050-3053, 2004.
- BOHLE A, WEHRMANN M, EISSELE R, et al: The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Pathol Res Pract* 189:316-331, 1993.
- JOSS N, McLAUGHLIN K, SIMPSON K, et al: Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJ Med* 93:535-542, 2000.
- CHEVREL G, JENVRIN C, McGREGOR B, et al: Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 40:821-825, 2001.
- BADOLATO R, WANG JM, MURPHY WJ, et al: Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 180:203-209, 1994.
- MORIGUCHI M, TERAIC, KOSEKI Y, et al: Influence of genotypes of SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 105:360-366, 1999.
- BOOTH DR, BOOTH SE, GILLMORE JD, et al: SAA1 alleles as risk in reactive systemic AA amyloidosis. *Amyloid* 5:262-265, 1998.
- KURODA T, TANABE N, HARADA T, et al: Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 3:1-8, 2005.
- FALCK HM, MAURY CP, TEPPON AM, et al: Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *BMJ* 286:1391-1393, 1983.
- BERGLUND K, THYSSEL H, KELLER C: Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. *J Rheumatol* 20:2051-2057, 1993.
- AHLMEN M, AHLMEN J, SVALANDER C, et al: Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 6:27-38, 1987.
- DAVID J, VOUYIOUKA O, ANSELL BM, et al: Amyloidosis and juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 11:85-90, 1993.
- SCHEINBERG MA, PERNAMBUCO JC, BENSON MD: DMSO and colchicine therapy in amyloid disease. *Ann Rheum Dis* 43:421-423, 1984.
- MURA EV I: The efficacy of dimethyl sulfoxide in secondary amyloidosis in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia (Mosk)*, 1:4-8, 1990.
- FERNANDEZ-NEBRO A, TOMERO E, ORTIZ-SANTAMARIA V, et al: Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 118:552-556, 2005.
- SMITH GR, TYMMS KE, FALK M: Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 34:570-572, 2004.
- PEPYS MB, HERBERT J, HUTCHINSON WL, et al: Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 417:254-259, 2002.
- SAATCHI U, OZEN S, OZDEMIR S, et al: FMF in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 156:619-623, 1997.
- HAWKINS P: Evaluation, significance and treatment of inflammation in the inherited periodic fever syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 20(Suppl 26):S66-S67, 2000.
- SUNGUR C, SUNGUR A, RUACAN S, et al: Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to FMF. *Kidney Int* 44:834-836, 1993.
- ONER A, ERDOGAN O, DEMIRGIN C, et al: Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of FMF. *Pediatr Nephrol* 18:521-526, 2003.
- OZEN S: Nephrology forum: renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 65:1118-1127, 2004.
- MASSON C, SIMON V, HOPPE E, et al: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndromes (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases. *Joint Bone Spine* 71:284-290, 2004.
- HOFFMAN HM, WRIGHT FA, BROIDE DM, et al: Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 66:1693-1698, 2000.
- GERTZ MA, GREIPP PR, KYLE RA: Classification of amyloidosis by the detection of clonal excess of plasma cells in the bone marrow. *J Lab Clin Med* 118:33-39, 1991.
- KYLE RA, BAYRD ED: Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 54:271-299 1975.
- BUXBAUM J: Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. Amyloidosis, light and heavy chain deposition disease. *Haematol Oncol Clin North Am* 6:323-346, 1992.
- RAJKUMAR SV, GERTZ MA, KYLE RA: Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 82:1501-1505, 1998.
- PERFETTI V, GARINI P, VIGNARELLI MC, et al: Diagnostic approach to and follow-up of difficult cases of AL amyloidosis. *Haematologica* 80:409-415, 1995.
- KYLE RA, LINOS A, BEARD CM, et al: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79:1817-1822, 1992.
- SIMMS RW, PROUT MN, COHEN AS: The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8:627-634, 1994.
- JOSS N AND BOULTON-JONES M: Amyloidosis, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd ed) edited by Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP et al, New York, Oxford University Press, 2005, pp 679-802.

44. PALLADINI G, KYLE RA, LARSON DR, et al: Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis. *Amyloid* 12:120-126, 2005.
45. BIRD J, CAVENAGH J, HAWKINS P, et al: Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *U K Myeloma Forum* 125:681-700, 2004.
46. KYLE RA, GERTZ MA: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 32:45-59, 1995.
47. GERTZ MA, LACY MQ, DISPENZIERI A: Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 13:1211-1233, 1999.
48. KYLE RA, GERTZ MA, GREIPP PR, et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine, melphalan and prednisone and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 336:1202-1207, 1997.
49. GERTZ MA, KYLE RA: Prognostic value of urinary protein in primary systemic amyloidosis (AL). *Am J Clin Pathol* 94:313-317, 1990.
50. GERTZ MA, LEVY MQ, DISPENZIERI A: Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 61:1-9, 2002.
51. PALLADINI G, MALAMANI G, CO F, et al: Holter monitoring in amyloidosis prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 24(8 Pt1):1228-1233, 2001.
52. RAJKUMAR S, GERTZ MA, KYLE RA: Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 104:232-237, 1998.
53. KOPELMAN RN, STOLLMAN NH, BAIGORRI F, et al: Acute small bowel pseudo-obstruction due to AL amyloidosis: a case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 95:294-296, 2000.
54. GOCKEL I, LINKE RP, KUPCZIK-JOERIS D, et al: A lambda amyloidosis of the gastrointestinal tract with recurrent incomplect ileus and gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Surg* 167:463-466, 2001.
55. DI STILIO G, KIRMAIR K, NINE C, et al: Spontaneous splenic rupture due to amyloidosis. *Medicina (B. Aires)* 65:151-153, 2005.
56. MUMFORD AD, O'DONNELL J, GILLMORE JD, et al: Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 110:454-460, 2000.
57. DISPENZIERI A, LACY MQ, KYLE RA, et al: Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favourable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 19:3350-3356, 2001.
58. LACHMANN HJ, GILLMORE JE, GILLMORE JD, et al: Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating immunoglobulin free light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 122:78-84, 2003.
59. COMENZO RL, VOSBURGH E, FALK RH, et al: Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 91:3662-3670, 1998.
60. SANCHORAWALA V, SELDIN DC, MAGNANI B, et al: Serum free light-chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 36:597-600, 2005.
61. HAWKINS PN: Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:649-655, 2002.
62. GERTZ MA, KYLE RA, GREIPP PR: Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 77:257-262, 1991.
63. SANCHORAWALA V, WRIGHT DG, SELDIN DC, et al: Low-dose continuous oral melphalan for the treatment of primary systemic(AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 117:886-889, 2002.
64. PALLADINI G, ANESI E, PERFETTI V, et al: A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 113:1044-1046, 2001.
65. LACHMANN HJ, GILLMORE JD, PEPYS MB, et al: Outcome in systemic AL amyloidosis following stem cell transplantation or infusional chemotherapy (abstract). *Blood* 100:210 a, 2002.
66. PALLADINI G, PERFETTI V, PERLINI S, et al: The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 105:2949-2951, 2005.
67. SELDIN DC, CHOUFANI EB, DEMBER LM, et al: Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma* 3:241-246, 2003.
68. SANCHORAWALA V, WRIGHT DG, SELDIN DC, et al: An overview of the use of high dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 28:637-642, 2001.
69. MOREAU P, LEBLOND, BOURQUELOT P, et al: Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 101:766-769, 1998.
70. LEUNG N, SLEZAK K, BERGSTRALH MS, et al: Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 1:102-111, 2005.
71. COMENZO RL, GERTZ MA: Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 99:4276-4282, 2002.
72. MORONI G, BANFI G, MONTOLI A, et al: Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 38:1-5, 1992.
73. GERTZ MA, KYLE RA, O'FALLON WM: Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis: a study of 211 patients. *Arch Intern Med* 152:2245-2250, 1992.
74. EMIROGLU R, BASARAN O, PEHLIVAN S, et al: Effect of amyloidosis on long-term survival in kidney transplantation. *Transplant Proc* 37:2967-2968, 2005.
75. JADOUL M, GARBAR C, NOEL H, et al: Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 51:1928-1932, 1997.
76. YAMAMOTO S, GEJYO F: Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis *Biochim Biophys Acta* 1753: 4-10, 2005.
77. KISS E, KEUSCH G, ZANETTI M, et al: Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR Am J Roentgenol* 185:1460-1467, 2005.
78. SINGER R, MEHRABI A, SCHEMMER P, et al: Indications for liver transplantation in patients with amyloidosis: a single center experience with 11 cases. *Transplantation* 80(1 Suppl):S156-S159, 2005.
79. MURPHY CL, WANG S, WEAVER K, et al: Renal apolipoprotein A-I amyloidosis associated with a novel mutant Leu64Pro. *Am J Kidney Dis* 44:1103-1109, 2004.
80. GILLMORE JD, STANGOU AJ, TENNENT GA, et al: Clinical and biochemical outcome of hepatorenal transplantation for hereditary systemic amyloidosis associated with apolipoprotein AI Gly26Arg1. *Transplantation* 71:986-992, 2001.
81. YAZAKI M, LIEPNIECKS JJ, BARATS MS, et al: Hereditary systemic amyloidosis associated a new apolipoprotein AII stop codon mutation Stop78Arg. *Kidney Int* 64:11-16, 2003.
82. MERLINI G, BELLOTTI V: Lysozyme: a paradigmatic molecule for the investigation of protein structure, function and misfolding. *Clin Chim Acta* 357:168-172, 2005.
83. GYUNG KANG H, BYBEE A, SOO HA I, et al: Hereditary amyloidosis in early childhood associated with a novel insertion-deletion (indel) in the fibrinogen Aalpha chain gene. *Kidney Int* 68:1994-1998, 2005.

DOENÇA RENAL ATEROEMBÓLICA ESPONTÂNEA: UMA DOENÇA EMERGENTE?

Rodrigo Bueno de Oliveira
José Mauro Vieira Júnior



INTRODUÇÃO

A doença renal ateroembólica (DRA) é parte de uma condição sistêmica, a ateroembólica, caracterizada por uma verdadeira "chuva" de êmbolos de cristais de colesterol provenientes de vasos ateromatosos para diferentes órgãos e sistemas. Atualmente, acredita-se que a incidência da DRA diagnosticada por biópsia renal varia entre 1,1 e 4,25%^{1,2}. Se considerarmos um grupo de pacientes com idade superior a 65 anos e com doença aterosclerótica avançada, a incidência certamente é maior. Nos últimos anos, a incidência de DRA parece ter aumentado devido a vários fatores: envelhecimento da população, maior prevalência de doença aterosclerótica, maior número de procedimentos vasculares e maior uso de fibrinolíticos e anticoagulantes. Apesar disso, seu reconhecimento pode ser trabalhoso, requer um alto grau de suspeita clínica e muitas vezes o uso de exames subsidiários.

Algumas características dos pacientes com essa doença são: presença de doença aterosclerótica avançada (com os fatores de risco tradicionais para aterosclerose), hipertensão arterial sistêmica, idade superior a 60 anos, sexo masculino e raça branca. Embora a idade avançada seja comum na maioria dos casos, relatos de casos em pacientes tão jovens quanto 26 anos também são descritos³.

A maior prevalência do sexo masculino pode ser justificada pela maior prevalência da doença aterosclerótica nesse grupo. Algumas séries mostram proporção de uma mulher para quatro homens. Na raça negra, o diagnóstico é menos freqüente devido à pele negra dificultar o reconhecimento das manifestações cutâneas da embolia por colesterol, como livedo reticular, o que pode contribuir para o subdiagnóstico de DRA nesse grupo⁴.

Classicamente, a DRA desenvolve-se em paciente com doença aterosclerótica avançada, que se submete a procedimentos como cirurgias da aorta/artérias ilíacas, correção de aneurismas, endarterectomias de carótida, troca de valva mitral, colocação de próteses e correção de estenoses arteriais, cineangiocoronariografia, aortografia, angioplastia, fibrinólise e anticoagulação. A maioria dos pacientes com DRA enquadra-se nesse perfil.

No entanto, menos freqüentemente, a **doença renal ateroembólica espontânea (DRAE)** vem sendo descrita sem um completo entendimento de sua fisiopatogenia. Há algumas décadas, o relato de casos espontâneos era tido como evento muito raro. Atualmente, estima-se que cerca de 15% dos pacientes com DRA não apresentam nenhum fator de risco conhecido e em algumas séries até 40% não têm um evento precipitante^{4,5}. Certamente existem muitos casos não diagnosticados, levando-nos a crer na hipótese de estarmos diante de uma **doença emergente**.

Historicamente, Panum descreveu, em 1862, a embolização por colesterol⁶. Flory, em 1945, foi o primeiro autor a relatar a potencial importância de embolia espontânea. Nesse trabalho foram realizadas 267 necropsias em pacientes com doença aterosclerótica avançada e encontrados nove casos tidos com espontâneos⁷. Gore e Collins, já em 1960, relatavam 16 casos de embolia espontânea, sendo 13 casos diagnosticados por necropsia e três por meio de biópsia de tecido de membros inferiores. Desses 16 casos, 11 apresentavam sinais de embolização sistêmica, sendo rins, pâncreas e baço os órgãos mais acometidos⁸. Scolari et al, por meio de estudo prospectivo com seguimento de seis anos, identificaram 95 pacientes com embolia por colesterol, sendo que 13% (12 pacientes) apresentaram embolia espontânea. Somente 40% dos pacientes apresentavam

hipercolesterolemia. As taxas de mortalidade (37,9%) e necessidade de hemodiálise (24%) foram elevadas na sua série⁹. Por fim, Ehara et al relataram dois casos de DRAE, com cursos clínicos distintos e com diagnóstico *post-mortem*. Em comum, os dois casos apresentavam idade superior a 60 anos e doença aterosclerótica avançada, mas não havia fator precipitante identificável¹⁰.

RELATO DE CASOS ILUSTRATIVOS DE DRAE

Relatamos três casos de DRAE diagnosticados por biópsia renal e em associação com outras doenças renais, descritos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1º Caso – R.M.R.S., 45 anos, sexo feminino, cor branca. Antecedentes de uso crônico de anti-inflamatórios devido à cefaléia. Durante investigação de anemia e edema de membros inferiores foi constatada perda da função renal. Há seis meses apresentou manchas avermelhadas em membros inferiores, poliartralgia simétrica em punhos e cotovelos, além de hipertensão arterial. Ao exame físico, a pressão arterial era de 120/80mmHg, apresentava púrpuras e edema de membros inferiores. A ultra-sonografia de rins e vias urinárias foi normal. Creatinina 3,3mg/dL. Proteinúria de 24 horas 3,43 gramas. Urina I com 460.000 hemácias (valor normal até 10.000). Sorologia para hepatite por vírus: não-reagente. Provas de atividade inflamatória e auto-imune (FAN – fator anti-núcleo, complemento, anti-DNA, ANCA – anticorpos anticitoplasma de neutrófilos – e fator reumatóide) normais ou não-reagentes. Colesterol total 179mg/dL.

Realizada biópsia renal que revelou: 9 glomérulos, hiperplasticidade mesangial, crescentes fibroblásticos em um glomérulo, membrana basal espessada com desdobramento ocasional à coloração com ácido periódico de Schiff (PAS), expansão segmentar de matriz mesangial, três glomérulos hialinizados, túbulos atrofícos difusamente com espessamento e enrugamento da membrana basal, interstício com fibrose difusa e infiltrado linfo-histiocitário difuso em 70% da amostra. Presença de imagens negativas com características de cristais de colesterol nos túbulos e arteríolas. Imunofluorescência: IgM+, granular, segmentar e focal.

Diagnóstico: glomerulonefrite proliferativa mesangial associada à embolia por colesterol.

2º Caso – R.M.S., 23 anos, sexo masculino. Refere diminuição da acuidade visual e auditiva há 10 anos, episódios de hematúria macroscópica e hipertensão arterial. Ao exame físico: pressão arterial 138/98mmHg. Exame oftalmológico: lenticone. Exames bioquímicos: colesterol total 301mg/dL, triglicérides 489mg/dL, creatinina 2mg/dL, proteinúria de 24 horas 3,7 gramas, urina tipo I: 15-60 hemácias por campo (valor normal até 10). Sorologia para hepatite por vírus: não-reagente. Provas de atividade inflamatória (FAN, complemento, anti-DNA, ANCA e fator reumatóide) normais ou

não-reagentes. Ultra-sonografia de aparelho urinário com Doppler: normal.

Realizada biópsia renal que revelou: oito glomérulos, crescentes colagenizados em um glomérulo, cápsula e membrana basal preservadas, túbulos com atrofia focal, reação gigantocelular e cristais de colesterol. Imunofluorescência negativa. Microscopia eletrônica: doença de Alport.

Diagnóstico: atrofia tubular focal e embolia por colesterol. Doença de Alport.

3º Caso: A.C.S., 52 anos, sexo masculino. Referia urina espumosa e emagrecimento de 15 quilos nos últimos meses. Iniciou quadro de dispnéia progressiva, tosse produtiva e febre. Diagnosticado broncopneumonia, insuficiência cardíaca congestiva e constatada perda da função renal. Ao exame físico: pressão arterial 140/87mmHg, estertores crepitantes discretos nas bases pulmonares e edema de membros inferiores ++/4+. Exames bioquímicos: creatinina 2,2mg/dL, colesterol total 177mg/dL, triglicérides 239mg/dL, albumina 3,3g/dL, proteinúria de 24 horas 2,65 gramas, urina tipo I: 100 hemácias por campo com dismorfismo eritrocitário; eosinofilia negativa. Sorologia para hepatite por vírus: não-reagente. Provas de atividade inflamatória (FAN, complemento, anti-DNA, ANCA e fator reumatóide) normais ou não-reagentes.

Realizada biópsia renal que revelou: oito glomérulos, hiperplasticidade da matriz mesangial, sinéquias, cápsula basal espessada, expansão global da matriz mesangial, túbulos atrofícos focalmente com espessamento e enrugamento da membrana basal, fibrose focal. Imunofluorescência: IgA+++ granular mesangial e C3+.

Diagnóstico: nefropatia da IgA, forma proliferativa mesangial, com sinais de cronificação. Embolia por colesterol.

FISIOPATOLOGIA

Até o momento não conhecemos completamente a fisiopatologia da DRA. Muitas das interpretações fisiopatológicas levam em conta casos clássicos de embolia por colesterol, e não casos de embolia espontânea e suas diferentes implicações sobre os rins. Embora não totalmente compreendida, existem indícios de várias vias fisiopatológicas atuando na gênese da perda de função e progressão associadas com a DRA. No entanto, fica a dúvida quanto à possibilidade da associação entre outras glomerulopatias primárias e a DRA ser apenas uma associação fortuita, e não uma relação causal de qualquer natureza.

Especula-se que aterosclerose, hipertensão arterial, isquemia obstrutiva e hipóxia podem alterar a pressão hidrostática intraglomerular, com repercussão funcional e estrutural no mesângio e na parede capilar. A embolização por colesterol pode reduzir a massa renal e causar hiperfiltração glomerular nos néfrons remanescentes. Além disso, a isquemia relativa causada pela embolização de cristais ativa o sistema renina-angioten-

sina localmente. Esses eventos culminam com o aumento da permeabilidade da membrana glomerular e esclerose segmentar e focal do glomérulo, levando inclusive à proteinúria na maioria dos casos, embora mais raramente na faixa nefrótica¹¹. Fine et al encontraram a presença de proteinúria glomerular em 31% de 68 pacientes com embolia renal por colesterol⁴.

A redução sérica do nível de complemento C3 e C4 foi documentada experimentalmente por Hammerschmidt et al¹². Cosio et al constataram consumo de complemento em seis de nove pacientes com embolia renal por colesterol, sendo que nenhuma outra causa de hipocomplementemia tivesse sido identificada nesses pacientes¹³. Provavelmente a presença de infiltrado inflamatório visualizado na biópsia renal deve ser mediada pelo sistema complemento. Hasegawa et al postularam que a presença de cristais de colesterol induz uma reação inflamatória do tipo "corpo estranho", desencadeando ativação do complemento e influxo leucocitário, levando à liberação de radicais livres de oxigênio e consequente dano endotelial¹⁴.

Aviles et al, por sua vez, descreveram um caso de DRA após manipulação da aorta que estava associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), do tipo antimieloperoxidase (anti-MPO) e glomerulonefrite extracapilar à biópsia renal¹⁵. Os anticorpos anti-MPO modulam a adesão de células polimorfonucleares ao endotélio, iniciando o processo de infiltração e dano à parede dos vasos. A fisiopatologia da lesão por anticorpos ANCA está ligada também à produção de espécies reativas de oxigênio e enzimas líticas pelos polimorfonucleares, causando uma reação inflamatória com necrose fibrinóide¹⁶. Durante o curso clínico desse paciente houve um episódio da piora da função renal, o que coincidiu com o aumento nos títulos do p-ANCA e anti-MPO¹⁵. Talvez o ANCA nesse caso tenha sido gerado por lesão endotelial difusa, assim como tem sido descrito em associação com outras lesões vasculares, como doença hipertensiva específica da gestação e vasculite lúpica. Uma vez produzido, é possível que, nesse caso e em outros descritos na literatura, o ANCA tenha tido participação na gênese da glomerulopatia, pois, além da embolia de colesterol nos rins, o substrato patológico era uma glomerulonefrite pauciimune. De qualquer maneira, nos casos relatados aqui, não encontramos nenhum aspecto, seja sorológico seja histológico, de vasculite pauciimune ANCA-relacionada em associação com a embolia de colesterol.

Cogan et al observaram, em seu estudo, que a eosinofilia que pode acompanhar os pacientes com diagnóstico de DRA em até 50-80% dos casos era mediada pela interleucina-5 produzida por linfócitos T ativado¹⁷. Com base nessas evidências, concluímos que a fisiopatologia da DRA se relaciona com a ativação do complemento, ativação de interleucinas e infiltrado linfocitário perivascular intenso e intersticial, eosinofilia, produção de espécies reativas de oxigênio no tecido renal, ativação do sistema renina-angiotensina e um provável dano microvascular difuso.

Inevitavelmente surgem algumas perguntas: 1. a fisiopatologia da DRA e da DRAE passa necessariamente por estas vias? 2. Qual é a relação entre DRA, espontânea ou não, e as expressões clínicas mais diversas de outras doenças renais, como descritas acima e na literatura, como glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite extracapilar pauciimune e quadros semelhantes a vasculites? 3. Como pode ocorrer DRAE em pacientes jovens sem história de traumatismo abdominal, sem doença aterosclerótica avançada e até mesmo com níveis "normais" de colesterol? 4. A associação da DRAE nos casos acima com outras doenças glomerulares foi fortuita? 5. Uma vez diagnosticada por biópsia renal a presença de cristais de colesterol, qual a real contribuição da DRA na expressão clínica e na progressão da nefropatia? Não conhecemos as respostas para a maioria dessas questões, mas certamente o diagnóstico de cristais de colesterol associado a outras nefropatias, sem causa aparente, faz-nos imaginar que talvez esse diagnóstico venha a ser mais freqüente no futuro, uma vez que a aterosclerose está mais prevalente na população, mesmo em faixa etária mais jovem.

Devemos estar atentos para a associação entre glomerulopatias primárias e a DRA, pois a presença de cristais de colesterol no tecido pode ter implicação prognóstica. Além disso, como veremos a seguir, mais recentemente a DRA tem sido incluída no rol das doenças que causam GESF de causa secundária, como podemos ver na recente classificação de GESF por D'Agati et al¹⁸.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA DRA

A apresentação clínica varia em função da intensidade da embolia e dos órgãos afetados. Comumente, os órgãos mais afetados são: rins (órgão mais afetado devido ao grande fluxo sanguíneo que recebe e sua proximidade com a aorta abdominal), pâncreas, baço, trato gastrointestinal e extremidades inferiores⁸. Outros órgãos como fígado, glândulas adrenais, cérebro, medula óssea e próstata também podem ser afetados.

Na maioria dos casos de DRA temos um evento precipitante como procedimento vascular invasivo ou após terapia fibrinolítica/anticoagulante, mas nos casos de DRAE não temos um evento precipitante definido. Nessa situação, o diagnóstico torna-se mais trabalhoso.

A presença da tríade caracterizada por evento precipitante, insuficiência renal subaguda e sinais de embolização periférica, geralmente no contexto de um paciente com doença aterosclerótica avançada (ou com fatores de risco tradicionais para aterosclerose), sugere fortemente o diagnóstico de DRA. Em uma série com 95 pacientes seguidos por seis anos, 87% dos casos apresentavam essa forma, denominada como iatrogênica ou típica⁹. No mesmo trabalho, a DRA apresentou-se como um quadro de insuficiência renal aguda (IRA) em 35% dos casos, eventualmente mimetizando um quadro de glomerulonefrite rapidamente progressiva. Muitas vezes, o diagnóstico pode ser retardado por se atribuir como

causa da IRA a nefropatia por contraste, necrose tubular aguda e nefrite intersticial aguda induzida por drogas. Outras vezes, a apresentação pode ser o declínio da função renal em um período de várias semanas a meses. Alguns pacientes podem ter um quadro clínico com febre, emagrecimento, mal-estar, à semelhança de uma vasculite sistêmica ou de uma endocardite subaguda.

Mais recentemente, ficou claro que outra forma de apresentação é como uma síndrome nefrótica com perda da função renal, ou mesmo somente proteinúria significativa. Haqqie et al relataram quatro casos com proteinúria nefrótica (todos com proteinúria acima de 5 gramas por dia) associada à DRA. Em três casos havia a hipótese de DRA, mas em um caso a biópsia foi realizada para investigação de proteinúria, não havendo a suspeita clínica de DRA¹¹. Fine et al descrevem um grupo de 221 pacientes com DRA, sendo que 31% apresentavam proteinúria em intensidades variáveis. Em um caso encontrou-se após a biópsia renal glomerulonefrite membranosa⁴.

Em 1997, Greenberg et al, em uma série de 24 pacientes com DRA, identificaram e agruparam os doentes em três grupos de apresentação clínica: a) apresentação típica (12 casos – 50%, sendo que 79% tinham histórico de procedimentos vasculares); b) proteinúria (oito casos); e c) suspeita de glomerulonefrite rapidamente progressiva (quatro casos). Nesses 24 casos de DRA foram identificados 15 casos de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) (sendo sete com a forma colapsante)¹⁹. Dessa forma, esses autores relacionam fisiopatologicamente a DRA à GESF, considerando que a lesão glomerular isquêmica ocasionada por êmbolos de colesterol pode levar à hiperfiltração glomerular e ao posterior desenvolvimento de GESF secundária. Eles identificaram os cristais de colesterol no rim, associados à GESF, em 100% dos casos¹⁹. Nossos pacientes não apresentaram GESF como causa da glomerulopatia, descartando assim a possibilidade de a DRA ter causado glomerulopatia. Deve-se tratar provavelmente de uma associação casual (fortuita).

Na DRA, em geral, os pacientes podem apresentar mialgia, febre e perda de peso. Como há freqüentemente embolização associada para o trato gastrointestinal, pode haver a presença de dor abdominal, náuseas, sangramento digestório, sinais e sintomas de pancreatite aguda e abdome agudo perfurativo. As manifestações do sistema nervoso central incluem amaurose fugaz, cefaléia, acidente vascular cerebral, mononeuropatia e paraparesias. Nos olhos podem ser encontrados sinais de êmbolo na retina em cerca de 2-10% dos casos, como uma placa amarelo-brilhante geralmente na bifurcação das arteríolas da retina (placas de Hollenhorst)^{4,5}.

Os achados cutâneos de embolização periférica são livedo reticular, púrpuras, petéquias, gangrena digital e cianose fixa digital ("dedo azul"). Cerca de 86% dos pacientes com DRA apresentam algum sinal cutâneo⁹.

Eosinofilia é um achado freqüente (cerca de 70-80%) em pacientes com DRA⁵. Algumas vezes, esse achado é transitório. Eosinofília foi encontrada em 8

de 24 pacientes, embora somente nove deles tinham pesquisa com preparo do sedimento urinário adequado (coloração de Hansel)²⁰. A eosinofília parece ser um achado menos presente, mas sua real freqüência ainda não foi determinada²¹.

Podemos também encontrar elevação de marcadores de lesão dos órgãos afetados pela DRA, como aumentos de amilase, CPK (creatinina-fosfoquinase), TGO (transaminase glutâmico-oxalacética) e TGP (transaminase glutâmico-pirúvica)³. O exame de urina tipo I é inespecífico, podendo ser encontrados hematúria, proteinúria, cilindros hialinos e hemáticos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo se dá por meio da demonstração da presença de material ateromatoso no tecido renal, com a característica aparente de inclusão por cristal de colesterol em forma de fenda pontiaguda biconvexa²¹. À microscopia óptica verifica-se uma imagem negativa do cristal. Mas quando o tecido é fixado em formalina e examinado sob luz polarizada podemos notar sua característica birrefringente. A identificação definitiva do cristal como sendo de colesterol é possível pelo método de histoquímica para a identificação de esteróis (reação de Liebermann-Burchardt modificada por Schultz)²¹⁻²². Não há uma orientação posicional característica do cristal no vaso, podendo estar paralelo ao vaso, na íntima da artéria, às vezes penetrar totalmente através da parede do vaso, e outras vezes ser encontrado no glomérulo. A aparência à microscopia óptica nas fases iniciais da lesão consiste na imagem negativa do cristal circundada por material eosinofílico, constituído por células inflamatórias. Em lesões mais antigas, pode-se notar um tecido conjuntivo ao redor dos fragmentos embólicos com macrófagos e células gigantes multinucleadas de reação de corpo estranho. Glomérulos e túbulos podem mostrar-se com características isquêmicas e atróficas²³.

Resultados de biópsia renal falso-negativos podem ocorrer, pois o envolvimento do tecido renal pode ser somente no território do ramo arterial que recebeu o êmbolo, e a amostra de tecido removida pode não conter essa secção. Em casos nos quais a biópsia renal está contra-indicada, pode ser realizada biópsia da pele ou de músculo. Maurizi et al descrevem sensibilidade para o diagnóstico de DRA de 41% para biópsia de pele e de 100% para biópsia de músculo²⁴. Devemos considerar, logicamente, a limitação desses estudos devido ao pequeno número de amostras examinadas.

Sempre devemos ter em mente que o diagnóstico diferencial deve incluir outras causas de embolização (mixoma atrial, fibrilação atrial, endocardite infecciosa), glomerulonefrites rapidamente progressivas e vasculites sistêmicas. Além disso, como muitas vezes o quadro é de uma IRA, devemos excluir as causas de IRA em pacientes em um cenário comum ao da DRA, como é o caso da nefropatia do contraste radiológico.

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O prognóstico dos pacientes com DRA não é muito favorável em termos de mortalidade (37,9-81%)^{4,9} e morbidade (principalmente doença renal crônica terminal - DRCT - 24-40%)⁹. Possivelmente, isso se deve ao substrato patológico dos pacientes, que geralmente agrega inúmeras co-morbidades. As estatísticas na literatura apontam números variados, tornando difícil estabelecer ao certo as taxas de morbimortalidade. Não parece haver distinção quanto à morbimortalidade entre as formas de DRA (forma típica ou espontânea).

Idade, *diabetes mellitus* e DRCT parecem ser fatores de risco independentes para mortalidade, enquanto co-morbidades cardiovasculares, fatores precipitantes e gravidade da DRA parecem não ter impacto sobre a mortalidade. Hipertensão arterial sistêmica de longa data e disfunção renal prévia são fatores preditores independentes de risco de evolução para DRCT⁹. Aproximadamente 40% dos pacientes podem necessitar de terapia renal substitutiva. Desses, cerca de um terço pode recuperar a função renal.

O uso de estatinas parece ter um efeito protetor e está associado com a diminuição do risco de evolução para DRCT, existindo na literatura relatos de reversão de lesões isquêmicas atribuídas ao uso de estatina^{9,25,26}. Diversos estudos demonstraram que as estatinas possuem propriedades imunomoduladoras e antiinflamatórias, além de sua já consagrada ação de redução dos níveis de colesterol e estabilização de placas ateroscleróticas.

Alguns relatos apontam o emprego benéfico de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) com redução da taxa de mortalidade de 23 a 31% em um ano²⁷. O mecanismo de ação são as propriedades vasodilatadoras e de efeito inibitório sobre a infiltração de células inflamatórias.

Alguns autores descrevem o emprego de plasmaférese e corticóide^{28,29}. Hasegawa et al¹⁴ usaram corticóides em um série de cinco pacientes que apresentaram DRA e DRAE, com resultados razoáveis. Em três pacientes foi empregada prednisolona na dose de 0,6mg/kg/dia associada a cerca de três sessões de plasmaférese (podendo ser repetido um novo curso). Após a melhora clínica e da função renal, a dose de corticóide começou a ser reduzida até a dose de manutenção de 5mg/dia. Nesses três casos, durante o segmento, dois permaneceram com creatinina em torno de 2mg/dL e um paciente necessitou de terapia hemodialítica. Em um paciente com apresentação clínica mais grave, incluindo acometimento pulmonar, foi empregada pulsoterapia com solumedrol, 1 grama por três dias consecutivos. Com séries pequenas e estudos não controlados, o grau de recomendação do uso de corticóides na DRA é ainda baixo, não baseado em evidências^{14,28,29}.

Em pacientes com diagnóstico de DRA, o uso de anticoagulantes deve ser evitado devido ao risco de precipitação de mais eventos embólicos. Em alguns casos pode ocorrer melhora da função renal com a suspensão

da anticoagulação³⁰. Alternativas para a realização de terapia renal substitutiva sem o uso de heparina podem incluir o emprego de diálise peritoneal ou hemodiálise com *flush* periódico no circuito extracorpóreo de solução fisiológica a 0,9%. Anticoagulação regional com heparina (pré-circuito de hemodiálise) e protamina (pós-circuito de hemodiálise), ou com citrato (pré-circuito de hemodiálise) e gluconato de cálcio (pós-circuito de hemodiálise) pode ser outra alternativa.

O tratamento da DRA com medidas de suporte clínico e controle da dor nos casos de embolização dos membros inferiores é importante. A pentoxifilina pode ser usada para o alívio da dor isquêmica. O controle adequado da pressão arterial e da frequência cardíaca também é importante, pois reduz a força de cisalhamento nos vasos arteriais, contribuindo para maior estabilização da placa aterosclerótica.

Em resumo, descrevemos aqui alguns aspectos novos da DRA, que são: 1. a interface com o aspectos de glomerulopatia, seja porque pode levar à proteinúria e GESF, à vasculite paucimune, ou pela associação na biópsia de glomerulopatias primárias com a embolização pelo colesterol. Outro aspecto abordado aqui é o diagnóstico cada vez mais freqüente de DRA espontânea. Por fim, vale lembrar a frase de JP Kassirer, publicada no seu artigo de 1969 no *New England Journal of Medicine*, quando da descrição de alguns casos de DRA: *... Only a small number of cases... have been described, but it is reasonable to expect that the disorder will be met with greater frequency in the future*²³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JONES DB, IANNACCONE PM: Atheromatous emboli in renal biopsies. *Am J Pathol* 78:261-271, 1975.
2. PRESTON RA, STEMMER CL, MATERSON BJ, et al: Renal biopsy in patients 65 years of age or older: an analysis of the results of 334 biopsies. *Am J Geriatr Soc* 38:669-674, 1990.
3. SALEEM S, LAKKIS FG, MALDONADO MM: Atheroembolic renal disease. *Semin Nephrol* 16:309-318, 1996.
4. FINE M, KAPOOR W, FALANGA V: Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 38:769-784, 1987.
5. LIE WC, CHEAH JS, SINNIH R: Renal cholesterol embolic disease. *Am J Nephrol* 13:489-493, 1993.
6. PANUM PL: Experimentelle beitrage zur lehre von der embolie. *Virch Arch Pathol Anatomophysiol* 25:308-310, 1862.
7. FLORY CM: Arterial occlusions by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 21:549-565, 1945.
8. GORE I, COLLINS DP: Spontaneous atheromatous embolization. *Am J Clin Pathol* 38:416-426, 1960.
9. SCOLARI F, RAVANI P, POLA A, et al: Predictors of renal and patients outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14:1584-1590, 2003.
10. EHARA T, YAZAWA M, KONISHI K, et al: Renal cholesterol embolism: analysis of two spontaneous autopsy cases. *Nephrology (Carlton)* 10:90-96, 2005.
11. HAQQIE SS, URIZAR RE, SINGH J: Nephrotic range proteinúria in renal atheroembolic disease: report of four cases. *Am J Kidney Dis* 28:493-501, 1996.
12. HAMMERSCHMIDT DE, GREENBERG CS, YAMADE O, et al: Cholesterol and atheroma lipids activate complement and stimulate granulocytes. *J Lab Clin Med* 98:68-77, 1981.

13. COSIO FA, ZAGER RA, SHARMA HM: Atheroembolic renal disease cause hypocomplementemia. *Lancet* 2:118-121, 1985.
14. HASEGAWA M, KAWASHIMA S, SHIKANO M, et al: The evaluation of corticosteroid therapy in conjunction with plasma exchange in the treatment of renal cholesterol embolic disease. *Am J Nephrol* 20:263-267, 2000.
15. AVILES B, UBEDA I, BLANCO J, BARRIENTOS A: Pauci-immune extracapillary glomerulonephritis and atheromatous embolization. *Am J Kidney Dis* 40:847-851, 2002.
16. KALLENBERG CGM, BROUWER E, WEENING JJ, COHEN TJW: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46:1-5, 1994.
17. COGAN E, SCHANDENE L, PAPADOPOULOS T, et al: Interleukin-5 production by T lymphocytes in atheroembolic disease with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 96:427-429, 1995.
18. D'AGATI VD, FOGO AB, BRUIJN JA, JENNETTE JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 43:368-382, 2004.
19. GREENBERG A, BASTACKY SI, IGBAL A, et al: Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations. *Am J Kidney Dis* 29:334-344, 1997.
20. WILSON DM, SALAZER TL, FARKOUH ME: Eosinophiluria in atheroembolic renal disease. *Am J Med* 91:186-189, 1991.
21. MODI KS, RAO VK: Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:1781-1787, 2001.
22. HANDLER FP: Clinical and pathological significance of atheromatous embolization, with emphasis on etiology of renal hypertension. *Am J Med* 20:366-373, 1956.
23. KASSIRER JP: Atheroembolic renal disease. *N Engl J Med* 280:812-817, 1969.
24. MAURIZI CP, BARKER AE, TRUEHART RE: Atheromatous emboli: a postmortem study with special reference to the lower extremities. *Arch Pathol* 86:528-534, 1968.
25. CABILI S, HOCHMAN I, GOOR Y: Reversal of gangrenous lesions in the blue toe syndrome with lovastatin: a case report. *Angiol* 44:821-825, 1993.
26. WOOLFSON RG, LACHMAN H: Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 351:1331-1332, 1998.
27. BELENFANT X, MEYRIER A, JACQUOT C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 33:840-850, 1999.
28. MANN SJ, SOSTA: Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 14(8 Pt 1):831-834, 2001.
29. DAHLBERG PJ, FRECENTESE DE, COGBILL TH: Cholesterol embolization: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 105:737-746, 1989.
30. BRUNS FJ, SEGAL DP, ALDER S: Control of cholesterol embolization by discontinuation of anticoagulant therapy. *Am J Med Scand* 275:105-108, 1978.

DOENÇAS DO PODÓCITO EM LES

Viktoria Woronik



INTRODUÇÃO

Relatos recentes de literatura associam lesões glomerulares renais outras que não nefrite lúpica, ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). Assim, Baranowska-Daca et al¹ relataram 13 pacientes com lesão renal não-lúpica constatados entre 252 lúpicos, sendo seis casos de GESF (glomerulosclerose segmentar e focal), e os restantes com lesões variadas. Todos os pacientes apresentavam critérios clínicos de LES, porém, em metade dos casos de GESF, a instalação da glomerulopatia foi concomitante ao diagnóstico de LES. Não houve modificação da evolução da doença lúpica que pudesse ser atribuída à glomerulopatia. Continuando nessa linha, Hertig et al² relataram outros casos de glomerulopatias não-lúpicas em pacientes com LES, com o seguinte título provocativo ...“*SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not?*” Nesse artigo, descreveram 11 pacientes, sendo quatro com lesões mínimas, seis com GESF e um com GESF colapsante. O exame por imunofluorescência da biópsia renal desses pacientes mostrou-se negativo em oito, e depósitos fracamente positivos para IgG ou IgM ou C3 nos outros três. Como conclusão, sugerem uma associação relevante entre as duas doenças, em que o LES poderia ser um fator desencadeante da síndrome nefrótica.

Kraft et al³ relataram com mais detalhes achados semelhantes. Assim, entre 480 biópsias renais de pacientes com LES encontraram 18 com lesões não compatíveis com nefrite lúpica, sendo oito nefróticos e dez não-nefróticos. O diagnóstico histológico mais comum foi o de GESF, porém havia também o de rim normal. Havia simplificação de podócitos, constatado à microscopia eletrônica em todos os pacientes. As características clínicas e dos marcadores imunológicos eram compatíveis com LES.

Recentemente⁴ apresentamos a casuística do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em que relatamos nove pacientes com biópsias não compatíveis com nefrite lúpica dentre 382 biópsias de pacientes com critérios clínicos para LES. Entre eles havia sete mulheres e dois homens, com idade média de $29,7 \pm 10,2$ anos¹³⁻⁴⁸. Todos apresentavam síndrome nefrótica, o FAN (fator antinúcleo) ≥ 160 estava presente em seis casos e positivo em valores baixos nos outros três; o anti-DNA foi positivo em apenas dois casos; o C3 estava consumido em dois e o C4 em apenas um.

As características renais na abertura do quadro mostravam valores séricos de creatinina $0,92 \pm 0,31$ mg/dL (0,6-1,6), de albumina $1,72 \pm 0,13$ g/dL (0,94-3,0), de colesterol 309 ± 127 mg/dL (126-513) e valores urinários de proteinúria de $5,99 \pm 4,04$ g/dia (1,8-13,3). A hematuria estava ausente em seis pacientes e presente em valores baixos de até 20 eritrócitos por campo em um. O diagnóstico histológico foi de lesões mínimas em três com imunofluorescência (IF) negativa em dois e presença de IgG positiva em mesângio em um. Os demais pacientes, seis, apresentavam GESF com IF negativa em dois, e nos outros quatro, presença de positividade fraca para IgM ou C3 ou ambos. A microscopia eletrônica realizada em seis pacientes foi negativa para imunocomplexos em todos, com simplificação de podócitos em intensidades variáveis. Ao final do seguimento de $4,5 \pm 3,8$ anos (6 meses a 15 anos), os pacientes apresentavam, quanto aos marcadores de LES, FAN ≥ 160 em sete casos, anti-DNA positivo em cinco casos, C3 baixo em quatro e C4 baixo também em quatro. A avaliação renal mostrava valores plasmáticos de creatinina $0,84 \pm 0,10$ mg/dL (0,7-1,2); albumina $4,05 \pm 0,54$ g/dL (3,2-4,6); colesterol 179 ± 35 mg/dL (152-234). A medida

da proteinúria foi de $0,34 \pm 0,26\text{g/dia}$ (0,2-0,8) e a hematúria foi negativa em oito pacientes. Portanto, ao final do seguimento, seis pacientes apresentavam remissão completa (proteinúria $< 0,2\text{g/dia}$), e os outros três, remissão parcial (proteinúria $< 2\text{g/dia}$). Nenhum apresentou perda de função renal, comprovando que a glomerulopatia era muito benigna.

O tratamento instituído para a glomerulopatia foi prednisona em cinco pacientes, prednisona + ciclosporina em dois e remissão espontânea sem tratamento em outros dois. Em resumo, dados da literatura e nossos apontam fortemente para um possível acometimento glomerular em LES, não compatível com nefrite lúpica, porém mediado por mecanismos da doença sistêmica por LES e com expressão histológica de lesões mínimas ou GESF, portanto, de uma podocitopatia.

PODOCITOPATIAS

Várias doenças glomerulares apresentam-se, basicamente, com uma alteração estrutural expressa pela simplificação ou retração dos processos podocitários secundários a alterações de proteínas estruturais da própria célula podocitária ou da membrana de fenda. Essas estruturas, junto com a membrana basal glomerular (MBG) e células endoteliais, compõem os elementos ultra-estruturais básicos da filtração glomerular⁵. Embora seja geralmente dito que a MBG restringe a passagem de proteínas plasmáticas de alto peso, acumulam-se evidências de que a barreira final para a passagem dessas proteínas e da albumina seja a membrana de fenda, cuja estrutura está intimamente ligada ao podócito. Cha-

mam-se podocitopatias às doenças que acometem o complexo podócito-membrana de fenda.

PROTEÍNAS ESTRUTURAIS

A descoberta de uma proteína transmembrana – nefrina – que domina a estrutura da membrana de fenda permitiu a identificação de uma síndrome nefrótica congênita presente em crianças finlandesas, causada por mutação do gene da nefrina (NPHS1) que induz uma síndrome nefrótica com perda de função renal e histologia compatível com lesões mínimas ou esclerose mesangial, porém sempre com simplificação de podócitos à microscopia eletrônica⁶.

Recentemente, outra proteína ganhou grande importância na biologia do podócito – podocina. Seu gene mutado, NPHS2, foi identificado na síndrome nefrótica familiar esteróide resistente⁷. A podocina é uma proteína intracelular que interage com a nefrina e a CD2AP por meio do seu terminal carboxila.

Outra importante proteína estrutural do podócito já descrita é a α -actinina-4, cuja mutação propicia a instalação de uma GESF autossômica dominante⁸.

Além dos aspectos genéticos, descreve-se clinicamente uma GESF de progressão rápida, com alta taxa de recidiva no transplante, que seria mediada por um fator circulante, à semelhança de modelo experimental em ratos, que atuaria diminuindo a expressão de nefrina ou do complexo nefrina-podocina-CD2AP⁹.

Proteínas estruturais do podócito e suas interações com a membrana de fenda e membrana basal glomerular estão ilustradas na figura 29.1.

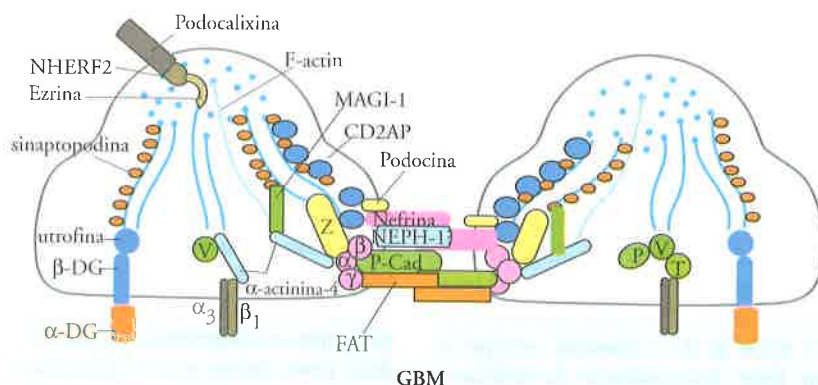


Figura 29.1 – Proteínas estruturais do podócito e suas interações com a membrana de fenda (adaptado de Mundel e Shankland¹⁰).

NHERF2 – Na⁺/H⁺ fator regulador trocador 2
 β-DG – β-distroglicano
 α-DG – α-distroglicano
 F-actin – citoesqueleto de actina
 MAGI-1 – quinilato cinase associado à membrana com orientação invertida-1
 CD2AP – proteína associada CD2
 NEPH-1 – homólogo da nefrina-1

P-cad – P-cadenina
 FAT – proteína FAT, membro da superfamília codeína
 GBM – membrana basal do glomérulo
 α₃β₁ – α₃β₁ integrina
 P – paxilina
 V – vinculina
 T – talina

Com base nos recentes conhecimentos de doença molecular da lesão glomerular podemos aventar as seguintes causas para a lesão de simplificação de podócitos e proteinúria, portanto das podocitopatias¹⁰:

1. fatores que interferem com proteínas da membrana da fenda;
2. fatores que interferem com o citoesqueleto de actina;
3. fatores que interferem com a membrana basal glomerular ou com o complexo podócito – membrana basal glomerular;
4. fatores que interferem com cargas negativas da superfície do podócito.

LES E LESÃO AO PODÓCITO

Lesão de podócito secundária a reações inflamatórias por depósito de imunocomplexos é esperada e habitualmente encontrada em diversas formas de nefrite lúpica. A questão de como o podócito é lesado na ausência de depósito de imunocomplexos é o que se coloca na tentativa de explicar as podocitopatias.

Vários autores^{2,3} aventam a possibilidade da lesão podocitária em LES ocorrer em conseqüência de ativação de células T, presente na doença lúpica, alterando a produção de citocinas e a expressão de moléculas de adesão à semelhança do mecanismo proposto por Shalhoub¹² para a síndrome nefrótica de lesões mínimas.

Deocharan et al¹³ relatam altos títulos de anticorpos antialfa-actinina em soro e eluatos de rim de camundongos MRL-lpr/lpr em nefrite ativa, sugerindo que a nefritogenicidade de alguns anticorpos anti-DNA seja mediada por uma reação cruzada com alfa-actinina.

Koop et al¹⁴ estudando expressão de proteínas podocitárias em diversas glomerulopatias, mostraram diminuição de nefrina e podocina em nefrite lúpica em relação a controles. Explicou esse resultado por depósito de IgG no espaço subepitelial nas biópsias renais e conseqüente lesão ao podócito. A partir dessa publicação, podemos especular então que outros fatores, além dos imunocomplexos, como citocinas presentes na doença lúpica, possam contribuir para a lesão ao podócito.

Reiser et al¹⁵, em extenso protocolo experimental, demonstraram maior expressão de B7-1 (CD80), proteína transmembrana normalmente expressa na superfície de células B, em outras células apresentadoras de antígenos, em podócitos de vários modelos experimentais com proteinúria. A expressão de B7-1 em podócitos, normalmente negativa, rompe o equilíbrio entre podócito e membrana de fenda, induzindo proteinúria.

Algumas importantes inferências são sugeridas pelo autor do artigo:

- B7-1 no podócito modifica o citoesqueleto de actina e sua interação com a membrana de fenda;
- B7-1 no podócito desencadeia proteinúria e simplificação de podócitos;
- ativação sustentada de B7-1 em podócitos pode resultar em síndrome nefrótica persistente;

- animais NZB/W (que desenvolvem lúpus) mostram maior expressão de B7-1 em podócitos e, como esperado, em linfócitos no interstício.

Os autores concluem que a expressão de B7-1 (CD80) em podócitos não é específica para nefrite lúpica, porém é encontrada também em condições não-inflamatórias com proteinúria não dependentes de imunocomplexos.

Em resumo, as podocitopatias em LES:

- apresentam-se como síndrome nefrótica idiopática com histologia de lesões mínimas ou GESF sem depósito de imunocomplexos;
- apresentam evolução clínica benigna, sem perda de função e com remissão completa, na maioria dos pacientes, apenas com tratamento corticóide;
- não agravam a evolução do LES;
- possíveis causas (?): citocinas ou outros produtos resultantes da ativação imunológica inflamatória do LES.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARANOWSKA-DACA E, CHOI YJ, BARRIOS R, et al: Non lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosis: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 32:1125-1135, 2001.
2. HERTIG A, DROZ D, LESARRE P, et al: SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 40:1179-1184, 2002.
3. KRAFT SW, SCHWARTZ MM, KORBET SM, LEWIS EJ: Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosis. *J Am Soc Nephrol* 16:175-179, 2005.
4. WORONIK V, VIEIRA Jr JM, DIAS CB, et al: Glomerulopatias podocitárias em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (abstract). *J Bras Nefrol* 27(Supl 2):31, 2005.
5. KERJASCHKI D: Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 108:1583-1587, 2001.
6. KESTILA M, LEUKKERI V, MANNIKKO M, et al: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Cell* 1:575-582, 1998.
7. BOUTE N, GRIBOUVAL O, ROSELLI S, et al: NPHS2 encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24:349-354, 2000.
8. KAPLAN JM, KIM SH, NORTH KN, et al: Mutations in ACTN4, encoding α -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24:251-256, 2000.
9. SAVIN V, SHARMA R, SHARMA M, et al: Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878-883, 1996.
10. MUNDEL P, SHANKLAND SJ: Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 13:3005-3015, 2002.
11. REISER J, von GERSDORFF G, SIMONS M, et al: Novel concepts in understanding and management of glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 17:951-955, 2002.
12. SHALHOUB RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell all function. *Lancet* 2:556-560, 1975.
13. DEOCHARAN B, QUING Y, LICHANCO J, et al: Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol* 168(6):3072-3078, 2002.
14. KOOP K, EIKMANS M, BAELDE HJ, et al: Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14:2063-2071, 2003.
15. REISER J, von GENS DORFF G, LOSS M, et al: Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 10:1390-1397, 2004.

BASES MOLECULARES E CELULARES DA DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Luís Fernando Carvalho de Menezes
Luiz Fernando Onuchic



INTRODUÇÃO

As doenças renais císticas formam um grupo de doenças genéticas e adquiridas associadas a dilatação e/ou expansão progressivas de segmentos tubulares renais. Entre elas, as doenças renais policísticas (DRPs) constituem um grupo particularmente importante, dadas suas significativas morbidade e mortalidade em humanos. A identificação de vários genes associados às DRPs e a caracterização de seus produtos vêm permitindo, ao longo dos últimos anos, uma ampliação rápida do entendimento dos processos envolvidos em sua patogênese. Entre esses genes, destaca-se PKHD1 (*polycystic kidney and hepatic disease 1*), mutado em todas as formas típicas da doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR). Tal enfermidade constitui-se em importante causa de DRP pediátrica, com incidência estimada de 1:20.000 nascidos vivos¹. Neste capítulo abordaremos os progressos trazidos pela descoberta desse gene e por várias estratégias experimentais acopladas, integrando-os ao conhecimento clínico e patológico da doença. Comporemos, desse modo, o estágio atual de conhecimento da patogênese molecular e celular da DRPAR.

PATOLOGIA

A macroscopia dos rins na DRPAR caracteriza-se, tipicamente, por acometimento bilateral, simétrico e aumento significativo de volume do órgão, o qual pode atingir até 10 vezes o tamanho esperado para a idade². Apesar de aumentados, os rins geralmente mantêm seu formato habitual. A superfície externa é relativamente regular, apresentando inúmeros cistos pequenos de 1-2mm de tamanho. Ao corte, podem ser observados diversos cistos alongados, correspondendo a túbulos dilata-

tados e apresentando distribuição radial e perpendicular à cápsula renal (Fig. 30.1). Os cistos, nessa enfermidade, quase sempre se originam de ductos coletores e são revestidos por uma camada única de células cuboideais uniformes.

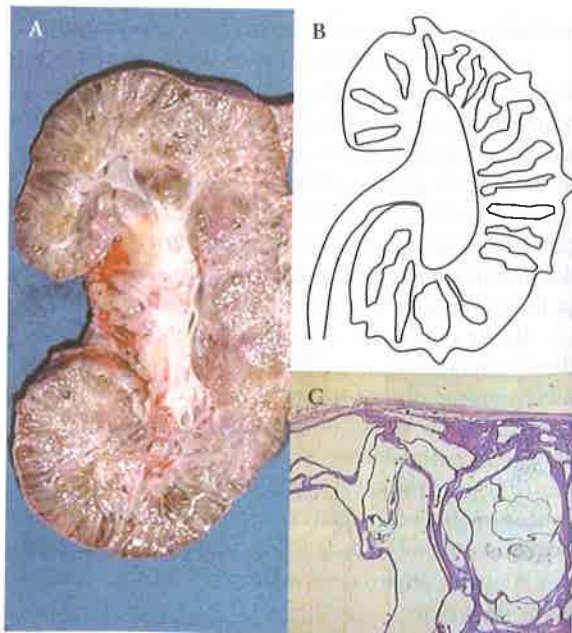


Figura 30.1 – Anatomopatologia renal da DRPAR. A) Corte longitudinal do rim de uma criança de 2 anos de idade acometida por DRPAR. O órgão apresenta ~15cm no eixo longitudinal (cortesia do Dr. Francisco Tibor Dénes). B) Esquema representando a distribuição difusa e radial de ductos coletores dilatados em córtex e medula renais. C) Histologia renal da DRPAR mostrando dilatação de ductos coletores.

Outra característica da DRPAR é a disgenesia biliar encontrada em virtualmente todos os pacientes. Histologicamente, as lesões são malformações da placa ductal, caracterizadas pela persistência da arquitetura embrionária dos espaços porta³. Os ductos biliares são pequenos, distorcidos e distribuídos na periferia do espaço porta. Com a evolução, os ductos dilatam-se, adquirindo um aspecto tortuoso e cístico, podendo ser circundados por graus variados de fibrose. O acometimento de ductos biliares de grande calibre recebe o nome de doença de Caroli. Em alguns casos, episódios de colangite levam à substituição dos ductos imaturos por fibrose, resultando em fibrose hepática. A associação de fibrose hepática e doença de Caroli é conhecida como síndrome de Caroli.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DRPAR associa-se a um amplo espectro clínico, incluindo desde uma forma precoce e grave, até apresentações mais brandas e tardias. Os casos mais graves, detectados ainda *in utero*, caracterizam-se por rins hiperecogênicos e de tamanho aumentado, oligoidrânio secundário ao baixo débito urinário, hipoplasia pulmonar e fâcias de Potter (nariz de base alargada, micrognatia e orelhas de implantação baixa). Estudos prévios relatam que entre 13 e 75% dos recém-nascidos com DRPAR apresentam distúrbios respiratórios graves^{4,5}. Observações recentes, por sua vez, sugerem que cerca de 30% dos recém-nascidos afetados pela doença morrem logo após o nascimento em decorrência de insuficiência respiratória. Os pacientes que sobrevivem ao período perinatal, por seu turno, apresentam morbidade e mortalidade principalmente associadas a hipertensão arterial, insuficiência renal progressiva e hipertensão portal, essa secundária à fibrose portal.

Analisando um grupo de 166 pacientes pediátricos norte-americanos com DRPAR, Guay-Woodford e Desmond constataram que 85,8% sobreviveram ao primeiro mês, 78,6% ao primeiro ano e 74,6% estavam vivos aos cinco anos de idade¹. Nesse estudo, os autores fizeram outras observações importantes. Ventilação mecânica durante o período neonatal associou-se a maior taxa de mortalidade e, nos pacientes que desenvolveram hipertensão arterial ou insuficiência renal crônica, a idade do diagnóstico foi significativamente menor. No entanto, embora hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal crônica tenham se correlacionado significativamente com respeito à idade do diagnóstico, relações similares com hipertensão portal não foram evidentes, sugerindo que a progressão da doença possa apresentar padrões órgão-específicos.

Bergmann et al conduziram um outro estudo importante e recente⁶. Analisando 164 crianças com DRPAR que sobreviveram ao período neonatal, reportaram que 85% e 82% permaneciam vivas após 1 e 10 anos, respectivamente. Nesse grupo, insuficiência renal crônica foi detectada, em média, aos 4 anos de idade⁶. Entre esses pacientes, 86% não haviam evoluído para insufi-

ciência renal crônica terminal (IRCT) até os 5 anos; 71% até os 10 anos; e 42% ainda apresentavam sobrevida renal aos 20 anos de idade⁶. Cerca de 75% da população analisada desenvolveu hipertensão arterial sistêmica e 44% dos pacientes apresentaram seqüelas de fibrose hepática congênita e hipertensão portal.

PATOGÊNESE

O GENE *PKHD1*

Análises de ligação genética em famílias com DRPAR permitiram a criação de mapas genéticos e físicos da região de interesse no cromossomo 6p21.1-p12⁷⁻¹¹. Essa estratégia permitiu a construção de um mapa transcricional da região candidata, utilizando buscas em bancos de dados, *screening* de bibliotecas de cDNA, ferramentas de bioinformática e análises por RT-PCR e *northern blot*. Esse processo, associado a análises mutacionais, culminou na identificação do gene *PKHD1* por Onuchic et al¹². Simultaneamente, um outro grupo identificou de forma independente *PKHD1* por meio da caracterização de seu ortólogo em um modelo animal, o rato *pck*¹³.

O gene *PKHD1* é grande e complexo, ocupando um segmento genômico de pelo menos 469kb e compreendendo um mínimo de 86 éxons (Fig. 30.2A). Uma de suas características mais marcantes é seu complexo perfil de *splicing*, associado a um grande número de transcritos alternativos com estruturas e, possivelmente, funções diferentes¹². O quadro de leitura aberta (QLA) putativo mais longo é codificado por um transcrito de 67 éxons e 12,6kb (Fig. 30.2A). Análises por *northern blot* mostram que *PKHD1* apresenta seu maior nível de expressão em rins humanos fetais e adultos, sendo fracamente detectado em pâncreas e fígado. *Pkhd1*, o gene ortólogo a *PKHD1* em camundongos, apresenta as mesmas propriedades fundamentais do gene humano, incluindo um complexo padrão de *splicing*¹⁴. É interessante mencionar que estudos por hibridização *in situ* em tecidos de camundongo demonstraram a existência de transcritos constituídos por conjuntos distintos de éxons, expressos diferencialmente em diferentes órgãos e/ou estruturas¹⁴.

ANÁLISES MUTACIONAIS E CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO

A identificação de *PKHD1* permitiu que diversos estudos de análise mutacional fossem realizados em pacientes com DRPAR^{12,13,15-19}. Esses estudos demonstraram que mutações de diferentes naturezas estão distribuídas por toda a extensão do gene. Análises dos resultados obtidos mostraram que todos os pacientes com ambas as mutações associadas ao truncamento do produto do QLA mais longo de *PKHD1* apresentaram o fenótipo grave da doença. Mais recentemente, mostrou-se que mutações de *splicing* em ambos os alelos ou combinadas com uma mutação associada a truncamento também resultaram no fenótipo perinatal grave¹⁸.

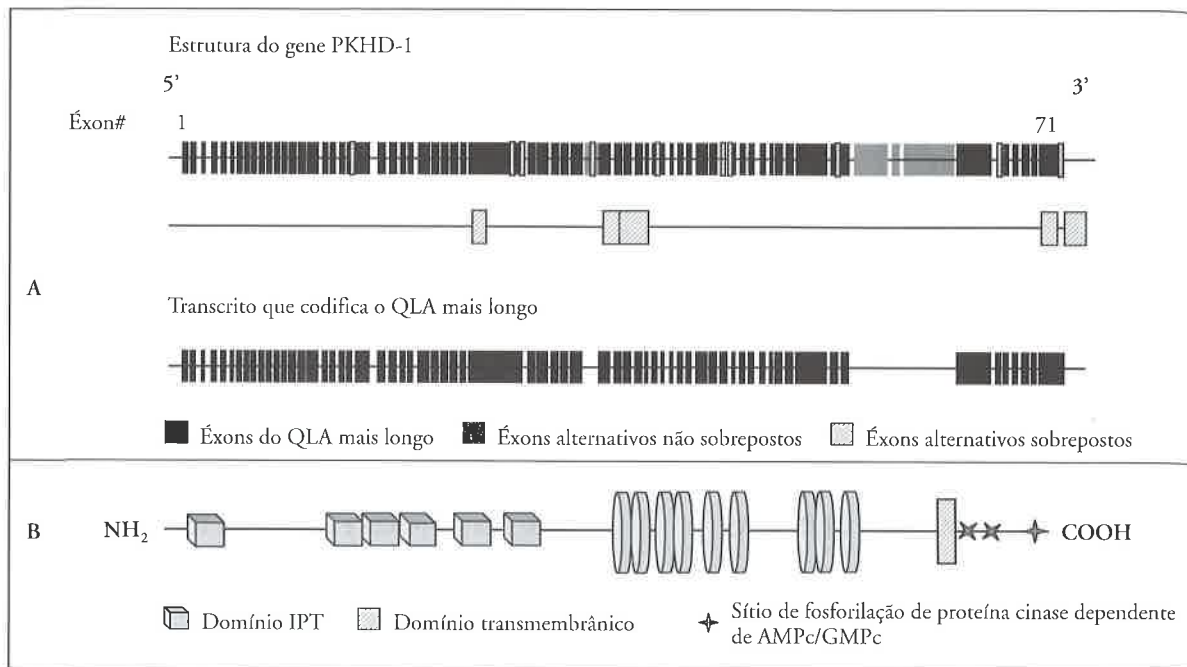


Figura 30.2 – O gene PKHD1 e seu produto, poliductina. A) O gene compreende ao menos 86 éxons, identificados até o momento. Desses, 71 são não-sobrepostos, enquanto 15 apresentam junções alternativas de *splicing*. O transcrito putativo que codifica o QLA mais longo contém 67 éxons. B) Estrutura da poliductina. Os domínios encontram-se identificados. Neste esquema apresentamos apenas o produto codificado pelo QLA mais longo do gene.

Até o momento, a taxa mais alta de detecção de mutações foi obtida por Sharp et al¹⁸: 82,7%. É importante relatar que mutações em PKHD1 também foram identificadas em pacientes com o diagnóstico primário de fibrose hepática congênita/doença de Caroli^{13,17}.

POLIDUCTINA

A proteína codificada pelo QLA putativo mais longo de PKHD1 é uma proteína integral de membrana conhecida como poliductina¹² ou fibrocistina¹³. Com 4.074 aminoácidos, a poliductina apresenta uma porção aminoterminal extracelular de 3.858 aminoácidos, com diversos sítios preditos de N-glicosilação, um único domínio transmembrânico (TM) e uma cauda carboxiterminal curta (Fig. 30.2B). Análise estrutural baseada em ferramentas de bioinformática indica a presença de uma série de domínios IPT (*immunoglobulin-like-plexin-transcription factor*) e múltiplas repetições PbH1 (*Parallel beta-Helix 1*) em sua porção extracelular (Fig. 30.2B)¹². Sua porção intracelular, por seu turno, abriga três sítios preditos de fosforilação para proteína quinase dependente de AMPc/GMPc.

Embora não se conheça o papel desses domínios na função da poliductina, os mesmos permitem inferências interessantes. Domínios IPT arranjados em sequência são encontrados em receptores de membrana com um único domínio TM, pertencentes à superfamília Sema de proteínas. Esse grupo de proteínas inclui o receptor do fator de crescimento de hepatócito (HGF, *hepatocyte growth factor*) e as plexinas. As repetições

PbH1, por sua vez, são encontradas em polissacaridas e podem ter importância no reconhecimento e/ou modificação de grupos carboidratos presentes em glicoproteínas. É importante mencionar que, se muitos dos transcritos codificados por PKHD1 forem traduzidos, os produtos desse gene podem constituir dois grupos de proteínas: um contendo moléculas com o domínio transmembrânico, associadas a membrana; e outro com proteínas sem esse domínio, solúveis e possivelmente secretadas¹².

Análises do padrão de expressão da poliductina demonstraram que essa proteína apresenta um peso molecular superior a 440kDa e é expressa em rim, fígado e pâncreas²⁰⁻²². Consistente com a existência de produtos de *splicing* alternativo, isoformas de ~230kDa e ~140kDa também foram identificadas²⁰. A banda de ~140kDa, em particular, é detectada predominantemente em frações solúveis, sugerindo tratar-se de um produto secretado. Produto(s) de PKHD1 foram detectados em ductos coletores medulares e corticais e porção ascendente espessa da alça de Henle em rim, em epitélios ductais pancreático e biliar, e em broto ureteral de rins embrionários^{20,21}. No nível subcelular, a poliductina é expressa na membrana apical, no citoplasma de células de ductos coletores renais e no cílio apical primário de células renais e colangiócitos²⁰⁻²⁴. É importante observar que estudos de imunistoquímica confirmaram, em nível protéico, a expressão diferencial de produtos alternativos de PKHD1 em diferentes estruturas de um dado tecido (Fig. 30.3).

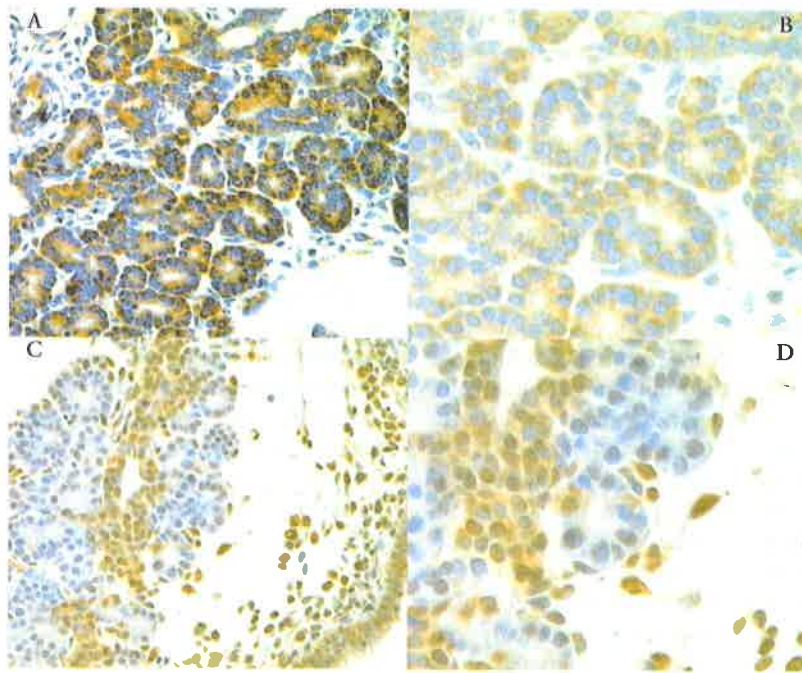


Figura 30.3 – Análise imunistoquímica do padrão de expressão de poliductina em pâncreas de embriões de camundongo. A análise revela marcação específica em ductos pancreáticos em E17. A e B) Detecção com anti-soro policlonal purificado α -PCTP (porção carboxiterminal da poliductina). C e D) Detecção com anti-soro policlonal purificado α -PIP (uma porção intermediária da poliductina). Os ductos pancreáticos foram marcados especificamente por ambos os anti-soros. Os ácinos, entretanto, foram marcados exclusivamente por α -PCTP. Aumento original: A e C) 100x; B e D) 200x (imagens parcialmente contidas em Menezes et al, 2005²⁰; utilização notificada).

CÍLIO APICAL PRIMÁRIO E POLIDUCTINA

O cílio apical primário é uma estrutura presente em praticamente todas as células de vertebrados, com exceção de células intercalares de ductos coletores e células de medula óssea. Trata-se de um cílio não móvel, composto por nove pares de microtúbulos distribuídos radialmente na periferia do cílio e que, ao contrário do cílio móvel, não apresenta o par central de microtúbulos²⁵. Essa organela origina-se de um centríolo modificado, denominado corpo basal²⁶. Vários trabalhos sugerem que a formação e a manutenção do cílio dependem de um processo de transporte entre o corpo basal e a extremidade do cílio, denominado transporte intraflagelar (TIF)²⁷. O material a ser transportado acumula-se inicialmente no corpo basal, onde se associa a fibras que se estendem do corpo basal até a membrana. A seguir, formam o complexo carga-motor de TIF, tipicamente quinesina II, que é transportado ao longo do axonema. Na extremidade do cílio, a carga dissocia-se da quinesina que, por sua vez, transforma-se em carga. A quinesina liga-se então à dineína, o motor de TIF que a transporta de volta ao corpo basal²⁶. Acredita-se que o cílio possa funcionar como mecanossensor, traduzindo sinais induzidos por fluxo em transientes intracelulares de cálcio²⁸.

A observação inicial de que a ausência do gene de *C. elegans osm-5*, homólogo a um gene associado a DRP em camundongo, acarretava defeitos na cilogênese le-

vou à hipótese de que anormalidades estruturais ou funcionais ciliares pudessem resultar em DRP²⁹. Desde então, vários estudos têm provido informações que suportam essa tese, mostrando que diversas proteínas associadas a DRPs se expressam no cílio apical de células epiteliais renais. Policistinas-1 e 2, relacionadas à doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), interagem ao nível da membrana plasmática, gerando atividade de canal de cátion não seletivo com permeabilidade a cálcio³⁰. Essas proteínas foram detectadas no axonema, onde poderiam regular o fluxo intracelular de cálcio dependente da movimentação ciliar³¹. Nessa situação, acredita-se que a policistina-1 poderia funcionar como mecanossensor³². Em um trabalho recente, Low et al demonstraram que a policistina-1 localizada na membrana celular poderia sofrer clivagem, resultando na interação de sua porção carboxiterminal com STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) e o co-ativador P100, regulando a transcrição de genes ativados por STAT6³³.

Vários outros genes relacionados a DRPs tiveram seus produtos localizados no cílio primário. Cistina, o produto do gene *cpk*, mutado em um modelo murino recessivo de DRP, foi detectada no axonema ciliar, onde pode ter um papel na estabilização de microtúbulos³⁴. Analisando genes que poderiam modificar a expressão da doença neste modelo, Mrug et al notaram que dife-

rentes haplótipos da quinesina tKif12 se correlacionavam com a gravidade da doença³⁵. Esses autores sugerem que esse efeito modificador possa estar relacionado a um eventual papel de tKif12 na polimerização e estabilização de microtúbulos. Outra evidência importante do envolvimento potencial do cílio em DRP vem do modelo murino de inativação condicional do gene *Kif3a*, que codifica uma das unidades de quinesina II, em células epiteliais renais³⁶. Nesse modelo, os camundongos *knock-out* não apresentam cílio e desenvolvem cistos.

A proteína *polaris* constitui-se no produto do gene *Tg737*; seu alelo hipomórfico presente no camundongo *Tg737orpk* está associado a um fenótipo que inclui cistos renais e alterações hepáticas, pancreáticas e esqueléticas. Essa proteína também foi encontrada em corpo basal e axonema, podendo funcionar como suporte à associação entre as proteínas responsáveis pelo TIF³⁷. Em um trabalho recente, Siroky et al demonstraram que células principais aciliadas de ductos coletores de camundongos *orpk* apresentavam distúrbio na regulação da entrada celular de cálcio e aumento da concentração subapical de cálcio³⁸. Seus resultados sugerem que essa observação esteja relacionada a um aumento de policistina-2 apical.

Também recentemente se demonstrou que a inversina, produto do gene *NPHP2*, localiza-se no corpo basal, e que a nefrocistina-1, produto do gene *NPHP1*, co-localiza-se com a α -tubulina, um componente do axonema ciliar³⁹. Nefrocistina-3, produto do gene *NPHP3*, por sua vez, interage com a nefrocistina-1, tornando bastante provável que também se expresse no cílio⁴⁰. A nefrocistina-4, por fim, localiza-se no cílio primário de células tubulares epiteliais, particularmente nos corpos basais, e nos centrossomos de células em divisão⁴¹. Disfunções dessas proteínas estão envolvidas na patogênese de diferentes formas de nefronofitose. Resultados de Simons et al sugerem que a formação de cistos na ausência de inversina seja causada por estimulação da sinalização canônica de Wnt⁴². Esses autores especulam que o início da filtração glomerular e a produção de urina levariam a um aumento dos níveis de inversina induzido por fluxo e, conseqüentemente, à redução da sinalização canônica Wnt, facilitando a sinalização pela via não-canônica (independente de β -catenina) e permitindo a diferenciação terminal de células epiteliais tubulares⁴².

Faz-se importante mencionar que a inversina interage com *Apc2* (*anaphase promoting complex 2*), uma proteína pertencente ao complexo promotor de anáfase, regulador do ciclo celular⁴³. Fischer et al mostraram, ainda, que o eixo mitótico durante a morfogênese tubular é paralelo ao eixo de crescimento tubular, demonstrando a existência de polarização planar⁴⁴. Em modelos animais de DRP, entretanto, esses pesquisadores mostraram que essa polarização se encontra alterada⁴⁴.

A localização de poliductina em axonema e corpo basal de cílio primário foi mostrada por vários grupos de investigadores, utilizando diferentes modelos experimentais²⁰⁻²⁴. Sugeriu-se que esse padrão de distribuição

no cílio primário pudesse ser compatível com um papel no TIF²². Consistente com essa hipótese, Masyuk et al demonstraram, em colangiócitos de ratos *pkc* ou tratados com siRNA para *Pkhd1*, células sem expressão de poliductina, que os cílios são malformados, distorcidos e mais curtos que o normal^{24,45}.

Outro possível papel da poliductina foi sugerido recentemente pela identificação de sua associação com um ligante de ciclofilina (CAML), uma molécula envolvida na sinalização por cálcio⁴⁶. Essa interação poderia conferir à poliductina a capacidade de modular os níveis intracelulares de cálcio. Também foi demonstrado que, possivelmente, por alterações dependentes de sinalização mediada por ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) e FAK (*focal adhesion kinase*), o processo de morfogênese tubular em cultura de células IMCD (*inner medullary collecting duct*) pode ser abolido por meio da inibição da expressão de poliductina por shRNA⁴⁷.

REGULAÇÃO TRANSCRICIONAL DE PKHD1

Além das análises de localização e função dos produtos de PKHD1, estudos recentes têm focado também no controle transcricional desse gene, utilizando seu ortólogo em camundongo *Pkhd1*⁴⁸⁻⁵⁰. A análise da região promotora de *Pkhd1* revelou a existência de uma sítio de ligação de HNF-1 (*hepatocyte nuclear factor-1*)⁴⁹. HNF-1 α e HNF-1 β são fatores de transcrição que regulam a expressão de diversos genes em fígado, rins e pâncreas⁵¹. Mutações em HNF-1 α e HNF-1 β são encontradas em pacientes com a síndrome MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) tipos 3 e 5⁵². Mutações em HNF-1 β também foram associadas a doença glomerulocística hipoplástica, displasia cística renal e oligomeganeftonia⁵³. Gresh et al demonstraram que a inativação rim-específica de HNF-1 β em camundongos transgênicos resultou em cistos renais e dilatação ureteral bilateral⁴⁸. Mostraram, também, que três genes envolvidos em cistogênese renal, *Umod*, *Pkhd1* e *Pkd2*, são controlados diretamente por HNF-1 β ⁴⁸.

Resultados de Hiesberger et al corroboram esses achados⁴⁹. Esses autores clonaram a região promotora de *Pkhd1* e demonstraram sua ativação por HNF-1 β e HNF-1 α . Além disso, demonstraram que a expressão em camundongos de uma forma mutante dominante negativa de HNF-1 β resulta em cistos renais⁴⁹. Prosseguindo seu trabalho, o mesmo grupo caracterizou o efeito de diferentes mutações em HNF-1 β sobre a ativação do promotor de *Pkhd1* e concluiu que a porção carboxiterminal de HNF-1 β é necessária para esse processo⁵⁰. Tais estudos sugerem um modelo para a cistogênese associada a mutações de HNF-1 β com base na redução da transcrição de *Pkhd1*/PKHD1.

RECEPTOR DE EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR) E DRPAR

A expressão anormal do receptor de EGF (EGFR) tem sido associada à formação e ao crescimento de cistos renais. Orellana et al mostraram que, em camundongos

cpk, ductos coletores não-císticos apresentam EGFR localizado apenas na membrana basolateral, enquanto em epitélios císticos EGFR pode ser identificado tanto na membrana basolateral quanto na apical⁵⁴. Estudos *in vitro* avaliando células derivadas de ductos coletores císticos de pacientes com DRPAR e obtidas de diferentes modelos murinos de DRP (*bpk*, *cpk* e *orpk*) confirmaram a expressão apical anormal de EGFR⁵⁵. Além disso, mostraram que tais receptores são funcionais, ligando-se a EGF e causando respostas mitogênicas. Analisando camundongos *orpk* com redução da atividade tirosina cinase de EGFR, Richards et al demonstraram diminuição significativa na formação de cistos⁵⁶. De fato, mais recentemente, diversos estudos mostraram o benefício do uso de inibidores da atividade tirosina cinase de EGFR na redução da doença cística em modelos animais de DRP^{57,58}. No entanto, no rato *pck*, um modelo ortólogo à DRPAR humana, esses inibidores não apresentaram efeito protetor⁵⁹.

A sinalização por EGFR também parece ser importante na patogênese da disgenesia biliar⁶⁰. Nauta et al mostraram que células ductais biliares são hiper-responsivas ao efeito proliferativo de EGF em camundongos *bpk*⁶⁰. Resultado semelhante foi observado em cultura de células ductais biliares obtidas de ratos *pck*⁶¹. Embora o padrão de expressão de EGFR seja semelhante aos controles normais, a resposta proliferativa a EGF parece estar exacerbada neste modelo animal. Tal efeito está aparentemente relacionado à sinalização via MEK5-ERK5⁶¹.

Alterações na sinalização por EGFR também podem estar associadas a anormalidades de reabsorção de sódio observadas na DRPAR. No néfron distal, o grupo de Cotton demonstrou que EGF inibe canais de sódio amilorida-sensíveis por meio da ativação de ERK1/2^{62,63}. Esses autores mostraram que em cultura de células derivadas de camundongos *bpk* há redução da absorção de sódio e sugerem que esse efeito possa ser mediado por aumento da síntese de EGF e da sinalização por EGFR apical^{64,65}. Utilizando células de cistos de pacientes com DRPAR, um modelo distinto do anterior, outros pesquisadores mostraram um fenômeno oposto: aumento da reabsorção de sódio⁶⁶. Tais autores sugerem que esse aumento possa ser parcialmente mediado pelo canal epitelial de sódio (ENaC) e contribuir para a expansão de volume e hipertensão arterial sistêmica observadas nessa enfermidade. A relevância clínica e fisiopatológica desses resultados, contudo, ainda precisa ser esclarecida.

AMP CÍCLICO (AMPc) NA DRPAR

Estudos sobre os efeitos de AMPc em células epiteliais císticas abriram as perspectivas mais promissoras até o momento para o tratamento de DRPs. Em células derivadas de cistos renais de pacientes com DRPAD, mas não em células de rins normais, forskolina, um agonista de AMPc, aumenta a atividade de ERK1/2 e a taxa de proliferação celular⁶⁷. Nesse estudo, os autores demonstraram que o uso de inibidores de MEK bloqueou o efeito

proliferativo da forskolina, sugerindo que a ativação da cascata ERK/MAPK deva ser ativada nesse ponto. Subseqüentemente, o mesmo grupo demonstrou que AMPc ativa ERK por meio de B-Raf em células DRPAD, mas não em células normais⁶⁸. Além desses efeitos, AMPc também induz a formação de cistos em células MDCK (*Madin-Darby canine kidney*), um efeito aparentemente modulado pela expressão diferencial e distribuição subcelular de subtipos de proteína cinase A⁶⁹.

Em células principais de ductos coletores, acredita-se que o receptor V2 da vasopressina (VPV2R) seja a principal via agonista de AMPc. esse fato levou Torres et al⁷⁰ e Gattone et al⁷¹ a investigarem os efeitos de antagonistas de VPV2R em diferentes modelos animais de DRP. Tais estudos demonstraram, em ratos *pck*, que a administração de um antagonista de VPV2R entre 3 e 10 semanas reduz o acúmulo renal de AMPc e inibe o desenvolvimento de cistos. O mesmo tratamento, administrado entre 10 e 18 semanas, impede a progressão da doença cística⁷¹. O fenótipo hepático, no entanto, não se altera, o que é consistente com a ausência de expressão de VPV2R em fígado. Recentemente, esse efeito protetor foi relacionado à inibição da via Ras/B-Raf/ERK⁷².

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A identificação do gene PKHD1 e a subseqüente caracterização do padrão de expressão de seu produto, poliductina, permitiram análises progressivas de mecanismos patogênicos potencialmente envolvidos na DRPAR. É interessante observar que vários estudos vêm analisando mecanismos comuns de formação de cistos presentes em diferentes formas de DRP, gerando uma base integrada para a compreensão dessas doenças. Tais estudos têm possibilitado, ainda, a proposição e a avaliação de diferentes alternativas terapêuticas potenciais em modelos animais. Merece dessaque o fato de alguns desses avanços já estarem sendo traduzidos em estudos clínicos envolvendo pacientes com DRPAD. Futuramente tal realidade abre perspectivas promissoras para o surgimento de terapias específicas para a DRPAR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUAY-WOODFORD LM, DESMOND RA: Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 111:1072-1080, 2003.
2. OSATHANONDH V, POTTER EL: Pathogenesis of polycystic kidneys. Type 1 due to hyperplasia of interstitial portions of collecting tubules. *Arch Pathol* 77:466-473, 1964.
3. DESMET VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 16:1069-1083, 1992.
4. ROY S, DILLON MJ, TROMPETER RS, BARRATT TM: Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 11:302-306, 1997.
5. CAPISONDA R, PHAN V, TRAUBUCI J, et al: Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 18:119-126, 2003.

6. BERGMANN C, SENDEREK J, WINDELEN E, et al: Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 67:829-848, 2005.
7. ZERRES K, MUCHER G, BACHNER L, et al: Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet* 7:429-432, 1994.
8. GUAY-WOODFORD LM, MUECHER G, HOPKINS SD, et al: The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 56:1101-1107, 1995.
9. LENS XM, ONUCHIC LF, WU G, et al: An integrated genetic and physical map of the autosomal recessive polycystic kidney disease region. *Genomics* 41:463-466, 1997.
10. MUCHER G, BECKER J, KNAPP M, et al: Fine mapping of the autosomal recessive polycystic kidney disease locus (PKHD1) and the genes MUT, RDS, CSNK2 beta, and GSTA1 at 6p21.1-p12. *Genomics* 48:40-45, 1998.
11. PARK JH, DIXIT MP, ONUCHIC LF, et al: A 1-Mb BAC/PAC-based physical map of the autosomal recessive polycystic kidney disease gene (PKHD1) region on chromosome 6. *Genomics* 57:249-255, 1999.
12. ONUCHIC LF, FURU L, NAGASAWA Y, et al: PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 70:1305-1317, 2002.
13. WARD CJ, HOGAN MC, ROSSETTI S, et al: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30:259-269, 2002.
14. NAGASAWA Y, MATTHIEN S, ONUCHIC LF, et al: Identification and characterization of Pkhd1, the mouse orthologue of the human ARPKD gene. *J Am Soc Nephrol* 13:2246-2258, 2002.
15. BERGMANN C, SENDEREK J, SEDLACEK B, et al: Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 14:76-89, 2003.
16. FURU L, ONUCHIC LF, GHARAVI A, et al: Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations. *J Am Soc Nephrol* 14:2004-2014, 2003.
17. ROSSETTI S, TORRA R, COTO E, et al: A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int* 64:391-403, 2003.
18. SHARP AM, MESSIAEN LM, PAGE G, et al: Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet* 42:336-349, 2005.
19. BERGMANN C, KUPPER F, SCHMITT CP, et al: Multi-exon deletions of the PKHD1 gene cause autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Med Genet* 42:e63, 2005.
20. MENEZES LF, CAI Y, NAGASAWA Y, et al: Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 66:1345-1355, 2004.
21. WARD CJ, YUAN D, MASYUK TV, et al: Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 12:2703-2710, 2003.
22. WANG S, LUO Y, WILSON PD, et al: The autosomal recessive polycystic kidney disease protein is localized to primary cilia, with concentration in the basal body area. *J Am Soc Nephrol* 15:592-602, 2004.
23. ZHANG MZ, MAI W, LI C, et al: PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2311-2316, 2004.
24. MASYUK TV, HUANG BQ, WARD CJ, et al: Defects in cholangiocyte fibrocystin expression and ciliary structure in the PCK rat. *Gastroenterology* 125:1303-1310, 2003.
25. PRAETORIUS HA, SPRING KR: A physiological view of the primary cilium. *Annu Rev Physiol* 67:515-529, 2005.
26. SCHOLEY JM: Intraflagellar transport. *Annu Rev Cell Dev Biol* 19:423-443, 2003.
27. ROSENBAUM JL, COLE DG, DIENER DR: Intraflagellar transport: the eyes have it. *J Cell Biol* 144:385-388, 1999.
28. PRAETORIUS HA, SPRING KR: Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 184:71-79, 2001.
29. QIN H, ROSENBAUM JL, BARR MM: An autosomal recessive polycystic kidney disease gene homolog is involved in intraflagellar transport in *C. elegans* ciliated sensory neurons. *Curr Biol* 11:457-461, 2001.
30. HANAOKA K, QIAN F, BOLETTA A, et al: Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* 408:990-994, 2000.
31. YODER BK, HOU X, GUAY-WOODFORD LM: The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 13:2508-2516, 2002.
32. NAULI SM, ALENGHAT FJ, LUO Y, et al: Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 33:129-137, 2003.
33. LOW SH, VASANTH S, LARSON CH, et al: Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Dev Cell* 10:57-69, 2006.
34. HOU X, MRUG M, YODER BK, et al: Cystin, a novel cilia-associated protein, is disrupted in the cpk mouse model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 109:533-540, 2002.
35. MRUG M, LI R, CUI X, et al: Kinesin family member 12 is a candidate polycystic kidney disease modifier in the cpk mouse. *J Am Soc Nephrol* 16:905-916, 2005.
36. LIN F, HIESBERGER T, CORDES K, et al: Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5286-5291, 2003.
37. TAULMAN PD, HAYCRAFT CJ, BALKOVETZ DF, YODER BK: Polaris, a protein involved in left-right axis patterning, localizes to basal bodies and cilia. *Mol Biol Cell* 12:589-599, 2001.
38. SIROKY BJ, FERGUSON WB, FUSON AL, et al: Loss of primary cilia results in deregulated and unabated apical calcium entry in ARPKD collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290:F1320-F1328, 2006.
39. OTTO EA, SCHERMER B, OBARA T, et al: Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 34:413-420, 2003.
40. OLBRICH H, FLIEGAUF M, HOEFEL J, et al: Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 34:455-459, 2003.
41. MOLLET G, SILBERMANN F, DELOUS M, et al: Characterization of the nephrocystin/nephrocystin-4 complex and subcellular localization of nephrocystin-4 to primary cilia and centrosomes. *Hum Mol Genet* 14:645-656, 2005.
42. SIMONS M, GLOY J, GANNER A, et al: Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 37:537-543, 2005.
43. MORGAN D, ELEY L, SAYER J, et al: Expression analyses and interaction with the anaphase promoting complex protein Apc2 suggest a role for inversin in primary cilia and involvement in the cell cycle. *Hum Mol Genet* 11:3345-3350, 2002.
44. FISCHER E, LEGUE E, DOYEN A, et al: Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet* 38:21-23, 2006.
45. MASYUK TV, HUANG BQ, MASYUK AI, et al: Biliary dysgenesis in the PCK rat, an orthologous model of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Pathol* 165:1719-1730, 2004.
46. NAGANO J, KITAMURA K, HUIJER KM, et al: Fibrocystin interacts with CAML, a protein involved in Ca²⁺ signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 338:880-889, 2005.
47. MAI W, CHEN D, DING T, et al: Inhibition of Pkhd1 impairs tubulomorphogenesis of cultured IMCD cells. *Mol Biol Cell* 16:4398-4409, 2005.

48. GRESH L, FISCHER E, REIMANN A, et al: A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 23:1657-1668, 2004.
49. HIESBERGER T, BAI Y, SHAO X, et al: Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest* 113:814-825, 2004.
50. HIESBERGER T, SHAO X, GOURLEY E, et al: Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *J Biol Chem* 280:10578-10586, 2005.
51. PONTOGLIO M: Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 11 (Suppl 16):S140-S143, 2000.
52. BINGHAM C, HATTERSLEY AT: Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 19:2703-2708, 2004.
53. BINGHAM C, BULMAN MP, ELLARD S, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 68:219-224, 2001.
54. ORELLANA SA, SWEENEY WE, NEFF CD, AVNER ED: Epidermal growth factor receptor expression is abnormal in murine polycystic kidney. *Kidney Int* 47:490-499, 1995.
55. SWEENEY Jr. WE, AVNER ED: Functional activity of epidermal growth factor receptors in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 275:F387-F394, 1998.
56. RICHARDS WG, SWEENEY WE, YODER BK, et al: Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 101:935-939, 1998.
57. SWEENEY Jr. WE, HAMAHIRA K, SWEENEY J, et al: Combination treatment of PKD utilizing dual inhibition of EGF-receptor activity and ligand bioavailability. *Kidney Int* 64:1310-1319, 2003.
58. TORRES VE, SWEENEY Jr. WE, WANG X, et al: EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int* 64:1573-1579, 2003.
59. TORRES VE, SWEENEY Jr. WE, WANG X, et al: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. *Kidney Int* 66:1766-1773, 2004.
60. NAUTA J, SWEENEY WE, RUTLEDGE JC, AVNER ED: Biliary epithelial cells from mice with congenital polycystic kidney disease are hyperresponsive to epidermal growth factor. *Pediatr Res* 37:755-763, 1995.
61. SATO Y, HARADA K, KIZAWA K, et al: Activation of the MEK5/ERK5 cascade is responsible for biliary dysgenesis in a rat model of Caroli's disease. *Am J Pathol* 166:49-60, 2005.
62. FALIN R, VEIZIS IE, COTTON CU: A role for ERK1/2 in EGF- and ATP-dependent regulation of amiloride-sensitive sodium absorption. *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1003-C1011, 2005.
63. SHEN JP, COTTON CU: Epidermal growth factor inhibits amiloride-sensitive sodium absorption in renal collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F57-F64, 2003.
64. VEIZIS EI, CARLIN CR, COTTON CU: Decreased amiloride-sensitive Na⁺ absorption in collecting duct principal cells isolated from BPK ARPKD mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F244-F254, 2004.
65. VEIZIS IE, COTTON CU: Abnormal EGF-dependent regulation of sodium absorption in ARPKD collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 288:F474-F482, 2005.
66. ROHATGI R, GREENBERG A, BURROW CR, et al: Na transport in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) cyst lining epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 14:827-836, 2003.
67. YAMAGUCHI T, PELLING JC, RAMASWAMY NT, et al: cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 57:1460-1471, 2000.
68. YAMAGUCHI T, NAGAO S, WALLACE DP, et al: Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 63:1983-1994, 2003.
69. ORELLANA SA, MARFELLA-SCIVITTARO C: Distinctive cyclic AMP-dependent protein kinase subunit localization is associated with cyst formation and loss of tubulogenic capacity in Madin-Darby canine kidney cell clones. *J Biol Chem* 275:21233-21240, 2000.
70. TORRES VE, WANG X, QIAN Q, et al: Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 10:363-364, 2004.
71. GATTONE VH, WANG X, HARRIS PC, TORRES VE: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 9:1323-1326, 2003.
72. WANG X, GATTONE V, HARRIS PC, TORRES VE: Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 16:846-851, 2005.

31

INSUFICIÊNCIA RENAL INDUZIDA POR
CONTRASTES RADIOLÓGICOS

Doença Renal Aguda e Crônica



INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTES RADIOLÓGICOS

Sandra Maria Rodrigues Laranja
Nestor Schor



CASO CLÍNICO

Paciente com 78 anos de idade, sexo masculino, 80kg, natural de Minas Gerais e procedente de São Paulo. Deu entrada no hospital com quadro de fraqueza, mal-estar e náuseas. Relatava ser hipertenso há 10 anos, fazia acompanhamento no posto de saúde, em uso de enalapril 10mg/dia (iniciado durante internação para cateterismo cardíaco, antes usava anlodipino), sinvastatina 20mg/dia e aspirina 200mg/dia. Há 42 dias havia realizado cateterismo cardíaco em outro hospital, tendo ficado hospitalizado por mais três dias após o procedimento, tendo recebido alta com retorno para acompanhamento, que não realizou.

HISTÓRIA PREGRESSA

Seqüelado por acidente vascular cerebral há dois anos, mantendo-se acamado em casa.

Infecção de vias superiores há dez dias.

Os exames solicitados no pronto-socorro demonstravam: uréia = 230mg/dL, creatinina = 8,6mg/dL, Na = 136mEq/L, K = 5,4mEq/L, cálcio = 8,7mg/dL, hemoglobina = 10,8mg/dL, hematócrito = 36%, leucócitos = 7.300 (diferencial sem alterações), plaquetas = 185.000/ul. Urina tipo I: leucócito = 20.000/mL, hemácia = 12.000/mL, proteínas +/4, alguns cilindros hialinos.

A radiografia de tórax demonstrava discreto aumento de área cardíaca.

A ultra-sonografia renal evidenciou rins de tamanho normal com boa diferenciação corticomedular, sem sinais de hidronefrose e discreto aumento de próstata com peso estimado em 67g.

Em passagem anterior pelo nosso hospital, cinco meses atrás, apresentava creatinina de 1,6mg/dL.

EXAME FÍSICO

Torporoso, nauseado, hidratado, descorado +/4+, temperatura = 36,7°C, pressão arterial = 160 x 100mmHg, frequência cardíaca = 84bpm.

Tórax: murmúrio vesicular bilateral, sem ruídos adventícios.

Coração = bolhas rítmicas em dois tempos.

Abdome flácido sem visceromegalias.

Sem edemas nos membros inferiores.

Foi passado um cateter de duplo lúmen e a hemodiálise foi iniciada.

OUTROS EXAMES

P = 4,4mg/dL, colesterol total = 208mg/dL (frações LDL = 140mg/dL, HDL = 35mg/dL, VLDL = 33mg/dL), triglicérides = 167mg/dL, ferritina = 229ng/mL.

Proteinúria de 24 horas = 600mg/1050mL.

Clearance de creatinina = 6mL/minuto.

O fundo de olho apresentava cruzamentos patológicos, aumento do brilho e vasoconstrição arteriolar difusa sem hemorragias ou exsudatos.

Todos os marcadores imunológicos foram normais (FAN – fator antinúcleo, anti-DNA, complementos, ANCA – anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, crioglobulinas, marcadores de hepatite e sífilis).

A ultra-sonografia Doppler de rins era normal, assim como a angiorressonância de artérias renais (sem obstruções).

DISCUSSÃO

Este paciente possuía fator de risco para insuficiência renal aguda induzida por meios de contraste (IRAINC), devido à idade e por já apresentar alteração da função

renal e *clearance* estimado de 43,6mL/min, calculado pela última creatinina do prontuário e algum grau de disfunção cardíaca.

O paciente negava uso de qualquer outra medicação além das já relatadas.

Só conseguimos informações com o outro hospital após aproximadamente seis dias, pois sua internação ocorreu em uma quinta-feira à tarde. O hospital informou que sua creatinina de internação era de 1,5mg/dL, que o paciente não foi hidratado devido ao receio de disfunção cardíaca, pois sua fração de ejeção era de 45% e que foi administrado acetilcisteína no dia anterior, por duas vezes, e somente uma no dia posterior, tendo feito uso de contraste de baixa osmolaridade, mas não informaram o volume utilizado. A creatinina do paciente após 46 horas foi de 2,2mg/dL, e após 72 horas, de 2mg/dL, tendo então o paciente sido submetido à maior hidratação e prescrito alta com orientação de retorno ambulatorial.

Houve um quadro de IRAINC. Hidratação na noite de véspera talvez pudesse ter minimizado esse quadro, assim como um período maior de observação da evolução da IRA, pois como o paciente era acamado a família teve dificuldade em levá-lo ao retorno. A IRAINC possivelmente evoluiu e pode ter-se agravado no domicílio por eventual diminuição de oferta hídrica, quando seus sintomas pioraram ele foi trazido a esse hospital.

No diagnóstico diferencial, devido à falta inicial de informações e à evolução tardia e/ou prolongada da insuficiência renal aguda (IRA), incluíram, além de IRAINC, nefrotoxicidade por bloqueador de enzima de conversão em paciente com possibilidade de hipertensão renovascular, hipertensão arterial sistêmica iniciada aos 68 anos de idade ou alguma doença imunológica: pós-infecciosa, lúpus, vasculites ou embolia por colesterol.

A biópsia renal foi realizada após três semanas de diálise, tendo como diagnóstico anatomopatológico necrose tubular aguda.

O paciente apresentou quadro de pneumonia hospitalar e infecção de cateter, durante a internação, tendo passado quatro dias na UTI (unidade de terapia intensiva) devido à insuficiência respiratória aguda.

Na evolução foi mudado seu método dialítico para diálise peritoneal.

O paciente recuperou a função renal após 78 dias, tendo tido alta, com creatinina de 1,7mg/dL.

INTRODUÇÃO

Exames e procedimentos que utilizam meios de contrastes iodados necessitam da avaliação rigorosa do custo-benefício de sua realização e de eventuais alternativas a essa utilização.

Se por um lado os exames de imagem e procedimentos são cada vez mais resolutivos e possibilitam diagnósticos precoces e tratamentos rápidos e precisos, os efeitos colaterais desses exames, seja por risco calculado, seja por uma indicação inadequada, podem prolongar o tempo de internação^{1,2}, pelo aumento da morbidade

e do risco de mortalidade pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA), com aumento dos custos hospitalares³.

Embora com a evolução nos conhecimentos de fisiopatologia e tratamento da IRA nos últimos 30 anos, sua mortalidade permanece muito elevada, variando de 20 a 80%, dependendo da etiologia da IRA e das comorbidades associadas⁴.

Com o envelhecimento das populações e elevação da expectativa de vida, mais pacientes realizam procedimentos e exames com a utilização de contrastes iodados. O cateterismo cardíaco é um procedimento amplamente utilizado em populações de risco elevado para o desenvolvimento de IRA, assim como a ressincronização cardíaca².

A creatinina, embora seja o marcador de função renal mais utilizado na prática clínica, possui limitações, podendo ser um marcador bastante tardio quando comparado às alterações celulares e moleculares que acontecem nas alterações de função renal e pequenas variações se correlacionam com aumentos expressivos de morbidade e da mortalidade⁵. Pacientes com os mesmos valores de creatinina podem apresentar níveis muito diferentes de função renal, já que a creatinina sofre influência de fatores como massa muscular, aumento da secreção tubular nas fases iniciais da IRA, estados edematosos, sexo, idade e medicações utilizadas. Portanto, ao avaliarmos os riscos de desenvolvimento de IRAINC ou agudização da IRC, esta análise deve levar em conta todos esses fatores.

Embora existam muitas variações na definição de IRAINC, a Sociedade Européia de Radiologia Urogenital e grande parte dos trabalhos clínicos utilizam o aumento da creatinina de 0,5mg/dL após 48 horas da utilização do contraste ou uma elevação maior que 25% com três dias após seu uso⁶.

A incidência de nefropatia induzida pelos meios de contrastes é em média de 11%⁷; a mesma incidência é encontrada em nosso meio⁸, sendo que 1% (0,5 a 2%) dessas IRA necessitam de diálise e é a terceira maior causa de IRA adquirida em hospital⁷.

IRA sem necessidade dialítica prolonga a internação em média por dois dias (US\$ 500/dia) e IRA dialítica por 17 dias em média⁹, com aumento médio de custo de US\$ 7500, e induzindo a um aumento do risco de mortalidade de 6,5 vezes¹.

McCulloch e Soman¹⁰ demonstraram evolução grave nos pacientes que necessitam de diálise após cateterismo cardíaco, com uma média de mortalidade hospitalar de 36% e sobrevivência em dois anos de 19%.

A morbidade por êmbolos de colesterol também pode ser causa de disfunção renal e este também pode ser um fator indireto e mais tardio a ser considerado na nefropatia por contraste¹¹.

Assim, as estratégias de prevenção dos exames contrastados, objetivando redução da morbimortalidade, melhora da qualidade de vida e redução dos custos econômicos, demandam a cada dia mais investigações ainda sem respostas definitivas e com resultados contró-

versos. Esse fato está relacionado às múltiplas definições de IRA, diferentes tipos de contrastes, doses utilizadas, vias de administração, além de características das populações de pacientes estudados, como por exemplo diferentes níveis de função renal e portanto perguntas iguais para protocolos que abordam vários aspectos de um mesmo problema.

FATORES DE RISCO

A redução do nível de função renal, com depuração de creatinina inferior a 60mL/min/1,73m², é o fator de risco isolado mais importante^{12,13} (Quadro 31.1). A presença de *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca e volume de contraste infundido superior a 200mL¹⁴ são fatores de risco definitivos para o desenvolvimento de IRAINC¹⁵⁻¹⁸.

Aumento maiores que 25% na creatinina de base ocorrem em aproximadamente 13% dos pacientes não-diabéticos e 20% dos diabéticos¹⁰,

Também são fatores de risco a redução de volume efetivo circulante como desidratação, cirrose, síndrome nefrótica (albumina inferior a 3,5mg/dL), tempo de intervalo entre exames repetidos (inferior a 72 horas), dose e tipo de contraste utilizado^{17,19}.

Quadro 31.1 – Fatores de risco de insuficiência renal aguda induzida por contrastes radiológicos.

Desidratação
Redução da função renal
<i>Diabetes mellitus</i>
Insuficiência cardíaca
Volume de contraste administrado
Redução de volume circulante efetivo
Hepatopatia
Síndrome nefrótica
Hipoalbuminemia (3,5mg/dL)
Intervalo entre exames (72 horas)
Tipo de contraste
Uso concomitante de drogas nefrotóxicas

Cigarroa et al²⁰ sugerem a seguinte fórmula para o cálculo da dose de contraste a ser utilizado:

$$\text{Volume máximo de contraste} = \frac{5\text{mL/kg peso (máximo 300mL)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante do contraste com drogas nefrotóxicas como antiinflamatórios não hormonais (AINH) e aminoglicosídeos, entre outras.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Esquemas para predição com escores de risco multivariados podem ajudar o médico a estar atento ao desenvolvimento de IRAINC nos pacientes de risco (Tabela 31.1).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da IRAINC continua pouco compreendida até hoje, sendo que uma possível combinação de fatores associados participa da síndrome e muito provavelmente um fator isolado não seja o responsável, mas sim um conjunto atuante desses fatores desencadeia o processo.

A utilização de meios de contrastes iodados pode provocar perturbação da hemodinâmica renal desencadeada por uma interação complexa de vasoconstrição intra-renal, lesão endotelial pelas propriedades dos contrastes, eventual lesão citotóxica direta e por radicais livres nas células epiteliais tubulares, além de possíveis alterações das propriedades reológicas sanguíneas e apoptose^{19,22-26}.

A redução do fluxo sanguíneo pela liberação de mediadores vasoconstritores como endotelina, ativação do sistema renina-angiotensina, ativação de receptores A1 da adenosina e produção de radicais livres podem desencadear hipóxia, principalmente na região medular renal, devido às particularidades fisiológicas de funcionamento desse segmento renal que, em condições fisiológicas, apresentam pressões parciais de oxigênio de

Tabela 31.1 – Estratificação de risco.

Predição de risco		Grau	Risco de IRAINC (%)	Risco de diálise (%)
Hipotensão	5			
Balão intra-aórtico	5	≤ 5	7,5	0,04
Insuficiência cardíaca congestiva	5			
Idade superior a 75 anos	4	6-10	14	0,12
Anemia	3			
Diabetes	3	11-16	26,1	1,09
Volume de contraste	1/100mL			
Creatinina sérica > 1,5mg/dL	4	≥ 16	57,3	12,6
Filtração glomerular mL/min	40-60	2		
	20-40	4		
	< 20	6		

Adaptado de Mehran R et al²¹.

20mmHg na porção mais interna da medula externa (região da parte espessa ascendente da alça de Henle) e que em condições de vasoconstrição podem estar reduzidas a limites que determinam importante hipóxia regional^{22,25}. Também pode ocorrer redução de mediadores vasodilatadores como o óxido nítrico e as prostaglandinas^{19,27}.

Assim, vasoconstrição, redução de fatores vasodilatadores, hipóxia e produção de radicais livres somam-se e podem desempenhar papel relevante na IRAINC.

A composição dos contrastes iodados devido a características físico-químicas, de osmolaridade, ionicidade e viscosidade determina parte destas alterações (Tabela 31.2).

Os meios de contraste possuem átomos de iodo, grupo carboxila ionizante, meglumina e grupo hidroxila^{28,29}. Os átomos de iodo são os responsáveis pela opacificação e acredita-se que as partículas dissolvidas sejam potencialmente nefrotóxicas. A relação entre qualidade de imagem e efeitos osmóticos dos meios de contraste é descrita pela razão entre átomos de iodo por partículas dissolvidas. Relações mais elevadas estão associadas com melhor opacificação e menor nefrotoxicidade. Contrastos de alta osmolaridade apresentam relação de 1,5 (um átomo de iodo por 1,5 partícula dissolvida), enquanto os de baixa osmolaridade e isosmolar apresentam, respectivamente, relações de 3 e 6 átomos de iodo por partícula dissolvida. Além da osmolaridade, os contrastes podem ser caracterizados, pela sua ionicidade, em iônicos e não-iônicos. Os agentes não-iônicos são solúveis em água e não se dissociam em solução e, dessa forma, não aumentam o número de partículas dissolvidas¹⁷.

Teoricamente, os contrastes não-iônicos com maior número de átomos de iodo por partículas dissolvidas possuem maior poder de opacificação e menor nefroto-

xicidade, mas, embora os contrastes isosmolar sejam mais seguros que os de alta osmolaridade, sua nefrotoxicidade é bem descrita^{13,30-33}.

A osmolaridade não desempenha papel no fluxo sanguíneo, mas a viscosidade sim²².

Os contrastes podem determinar um aumento da viscosidade capilar na *vasa recta* que, por questões fisiológicas da circulação regional, possui um hematócrito mais baixo, pela maior velocidade dos eritrócitos e deslizamento do plasma junto ao vaso. Contrastos de alta osmolaridade podem diminuir a deformidade dos eritrócitos e compactá-los, dificultando o fluxo dos eritrócitos por meio do capilar e bloqueando o fluxo na *vasa recta*^{34,35}.

Porém o contraste isosmolar (iotrolan) também determina queda importante da pressão parcial de oxigênio de forma igual e até mais intensa que o de baixa osmolaridade³⁶.

Então, assim como a ionicidade, as interações dos contrastes com os constituintes do sangue também podem ser responsáveis por alterações da função renal.

Nos contrastes monoméricos existe uma relação entre osmolaridade e viscosidade, sendo que quanto maior a osmolaridade maior o aumento da viscosidade.

Os efeitos dos contrastes diméricos pelo aumento de viscosidade são mais intensos nos túbulos de nos capilares, já que determinam um aumento de viscosidade no fluido tubular, normalmente hiposmolar comparado ao plasma, com aumento da pressão tubular, elevação da pressão intersticial e compressão capilar com redução de fluxo, além de diminuição da filtração glomerular²².

Por exemplo, o contraste isosmolar dimérico, iodixanol, com alta viscosidade reduz o fluxo mais acentuadamente para todas as regiões do rim que os de baixa osmolaridade³⁷.

Tabela 31.2 – Características dos contrastes.

Classe		Nome comercial®	mOsm/kgH ₂ O
Alta osmolaridade	Diatrizoato	Radioselectan	
		Hypaque	1.500-2.100
		Urografin	
		Cardiografín	
	Iotalamato	Contrix, Conray	
	Ioxitalamato	Telebrix, Vasobrix	
Baixa osmolaridade	Não-iônicos		
	Ioexol	Omnipaque	
	Ioversol	Optraq	800-1.000
	Iopamidol	Iopamiron	
	Isovue	Niopam	
	Iônico		
	Ioxaglate	Hexabrix	600
	Isosmolar		
	Não-iônicos diméricos		
	Iotrolan	Isovist	300
Iodixanol	Visipaque		

Na célula tubular proximal, pode ocorrer diminuição da atividade mitocondrial relacionada a estrutura molecular e ionicidade. Contrastes de baixa osmolaridade monoméricos têm menor efeito quando comparados ao isosmolar dimérico, não-iônico²³.

Os meios de contraste podem abrir as junções intracelulares afetando a polaridade das células epiteliais²⁵ e induzir apoptose em células de túbulos distais em cultura²⁶.

Esses dados tomados em conjunto demonstram uma dificuldade de classificação da nefrotoxicidade do contraste apenas pela osmolaridade.

Os radicais superóxidos liberados pelo uso de contrastes iodados podem ter efeitos vasoconstritores, mediando ações de angiotensina II, tromboxano A₂, endotelina 1, adenosina e noradrenalina. Tentativas de prevenção da IRAINC têm-se baseado na possível redução da produção ou tamponamento desses radicais, e sua redução com agentes como acetilcisteína e hidratação com alcalinizantes como bicarbonato de sódio tem sido indicada.

Embora como causa indireta dos meios de contraste, os procedimentos de cateterização de vasos podem provocar ateroembolismo e levar à disfunção renal após esses procedimentos, com liberação de microêmbolos de colesterol em mais de 50% dos cateterismos através da aorta¹¹. O intervalo de aparecimento da disfunção por microêmbolos pode variar muito, com intervalo médio de cinco semanas, podendo, entretanto, ser imediato ou de até meses³⁸. Por isso é importante aventar essa hipótese principalmente nos eventos mais tardios de disfunção renal pós-uso de contraste com procedimentos empregando cateterismo.

PROFILAXIA

A prevenção da nefropatia por contraste ainda continua um desafio, necessitando uma concentração de esforços para se tentar uma uniformidade de avaliação nos protocolos realizados em relação aos tipos de pacientes investigados principalmente com inclusão de pacientes de real risco para utilização, aos contrastes utilizados e às estratégias de prevenção a serem avaliadas.

Já que múltiplos mecanismos podem concorrer para o desenvolvimento de IRA por contraste, possivelmente também sua profilaxia deve considerar estratégias associadas para a obtenção de sucesso.

HIDRATAÇÃO

Os efeitos adversos do aumento de viscosidade pelo uso de contrastes diméricos podem ser mais acentuados nos túbulos que nos capilares, conforme referido. O aumento de viscosidade atinge mais acentuadamente as partes distais tubulares devido à reabsorção de fluidos nessa região. A hidratação diminui a reabsorção tubular minimizando o aumento de viscosidade, aumento da pressão intratubular e intersticial e da possível redução de filtração glomerular³⁹.

Desde o estudo de Solomon et al⁴⁰, em 1994, é patente que a hidratação deve fazer parte dos protocolos de prevenção. A hidratação com solução salina normal (0,9%) em estudo posterior com maior número de pacientes mostrou-se ainda mais eficaz e benéfica, particularmente em mulheres⁴¹, que a solução salina a 0,45%. E talvez essa possa ser reservada aos pacientes gravemente hipertensos ou congestos pela menor sobrecarga de sal.

BICARBONATO

Recentes trabalhos de hidratação com solução de bicarbonato de sódio também se mostram promissores, pela possibilidade de um tempo menor de administração, mas necessitam de estudo com número maior de pacientes para a real clareza da efetividade dessa proteção, visto que parte do sucesso da hidratação pode relacionar-se a um maior tempo de administração⁴².

ACETILCISTEÍNA

A acetilcisteína é um depurador de radicais livres pelo seu radical de tiol antioxidante e indiretamente por facilitar a biossíntese da glutatona⁴³⁻⁴⁷.

Pode também atuar com um vasodilatador por aumentar a expressão de óxido nítrico sintetase e inibir a resposta imediata aos genes precoces realacionados à IRA isquêmica⁴⁶ e assim reduzir o risco desse evento.

A administração de N-acetilcisteína desde o primeiro protocolo clínico publicado por Tepel et al⁴⁸, em 2000, aceita com bastante entusiasmo tem sido assunto de constantes investigações e questionamentos sobre sua real efetividade.

As mais recentes metanálises publicadas apresentam resultados conflitantes em relação ao uso de N-acetilcisteína, porém apresentam também uma heterogeneidade bastante importante nos estudos, dificultando, portanto, conclusões mais definitivas⁴⁹⁻⁵³. Embora as metanálises tendam a não confirmar um papel tão importante quanto o inicialmente esperado para essa droga, é uma medicação de fácil administração, poucos efeitos colaterais e baixo custo. É importante que não se percam de vista todas as precauções para o uso dos contrastes ou se confie no seu uso isolado como medida de proteção plena, e assim sugerimos que a droga deva ser usada como adjuvante da hidratação e somente como droga única quando o paciente não apresente condições clínicas para a hidratação necessária.

TEOFILINA

O uso da teofilina como droga protetora não foi confirmado em alguns trabalhos com maior número de pacientes e mesmo em estudos experimentais⁵⁴, mas também apresentam resultados conflitantes. Duas recentes metanálises de 2004 com 422 pacientes e de 2005 envolvendo nove trabalhos e 585 pacientes sugerem uma participação na proteção da função renal, comparável à acetilcisteína, porém também com heterogeneidade importante entre os trabalhos^{55,56}. Diferentemente da

acetilcisteína, a teofilina pode desencadear efeitos colaterais importantes como taquicardia ou precipitar arritmias, particularmente nos pacientes cardiopatas.

DELETÉRIOS

Drogas como furosemida, fenoldopam, dopamina, bloqueadores de canal de cálcio e de enzima de conversão não demonstram proteção efetiva na IRAINC, embora todas encontrem subsídios fisiopatológicos e em trabalhos experimentais tenham sido efetivas.

A utilização de furosemida pode levar à deterioração da função renal, sendo recomendado sua retirada por pelo menos 24 horas antes e após a utilização do contraste, pelo risco de desidratação e desvio de fluxo da região medular para o córtex. Embora em teoria e em trabalhos experimentais a furosemida possa ser benéfica pela redução de consumo de oxigênio na alça de Henle, isso não tem sido verificado na prática clínica^{40,57-59}.

HEMODIÁLISE E HEMOFILTRAÇÃO

A utilização de hemodiálise convencional, além de não proteger, pode piorar a função renal por possíveis episódios de hipotensão e desidratação^{60,61}. O mesmo também já foi descrito com a hemofiltração⁶¹.

A utilização de hemofiltração é bastante questionável do ponto de vista fisiopatológico, assim como os riscos inerentes ao procedimento *per se*, a passagem de cateter central para o procedimento e seu custo. No trabalho de Marenzi et al⁶², a hemofiltração era desligada no momento do procedimento e sabemos que os efeitos hemodinâmicos do contraste acontecem imediatamente após sua utilização.

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO SOB INVESTIGAÇÕES

Trabalhos com o uso de ácido ascórbico e mesna (sódio 2-mercaptoetano sulfonado) em publicações recentes^{63,64} sugerem um efeito protetor de ambas as drogas no desenvolvimento de IRAINC, porém, em grupo pequeno de pacientes e centros únicos, necessitando de mais estudos para a avaliação de sua eficácia.

Embora alguns pontos na nefropatia por contraste ainda continuem sem resposta ou com resultados conflitantes, tais como a dose, o tipo de contraste utilizado e os fatores de proteção, muitos cuidados podem ser tomados na sua utilização.

RECOMENDAÇÕES

- Avaliação criteriosa da necessidade de realização do exame ou procedimento e do custo-benefício.
- Avaliação da função renal não somente pela creatinina plasmática, mas também, se possível, com a depuração ou pelo menos pelo cálculo estimado com a fórmula de Cockcroft-Gault.
- Presença de *diabetes mellitus*.
- Presença de insuficiência cardíaca congestiva.
- Retirada de furosemida por 24 horas antes e depois do procedimento.

- Retirada de antiinflamatórios e drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeos quando possível.
- Hidratação sempre que possível com soro fisiológico a 0,9% ou 0,45%, 1mL/kg/hora 12 por horas antes e depois do procedimento ou alternativamente.
- Hidratação com solução de bicarbonato de sódio 154mEq bicarbonato (150mEq de bicarbonato/864mL soroglicosado a 5%), 3,5mL/kg 1 hora antes do procedimento e 1,18mL/kg nas 6 horas posteriores.
- N-acetilcisteína 600mg 12/12 horas antes e depois (sugerimos prescrição de 8/8h no dia anterior, para a garantia de que o paciente tenha utilizado 1.200mg independente do horário de administração de enfermagem).
- Utilização de contrastes isosmolar não-iônicos nos pacientes com alteração de função renal, diabéticos e/ou com insuficiência cardíaca descompensada, ou pelo menos de baixa osmolaridade.
- Utilizar o menor volume possível de meio de contraste (< 2mL/kg peso).
- Retirar os hipoglicemiantes orais após a realização do procedimento pelo risco de hipoglicemia e acidose nos casos de IRA.
- Não realizar novo exame antes de 72 horas.

FUTURAS OBSERVAÇÕES

- Aumento dos estudos utilizando bicarbonato de sódio.
- Ácido ascórbico: 3 gramas, 2 horas antes do procedimento e 2 gramas na noite e manhã posterior ao procedimento.
- Mesna: 1.600mg em soro fisiológico a 0,9%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHERTOW GM, BURDICK E, HONOUR M, et al: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365-3370, 2005.
2. COWBURN PJ, PATEL H, PIPES RR, et al: Contrast nephropathy post cardiac resynchronization therapy: an under-recognized complication with important morbidity. *Eur J Heart Fail* 7:899-903, 2005.
3. WEISBORD SD, PALEVSKY PM: Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 20:63-75, 2005.
4. SCHIFFL H, LANG SM, FISCHER R: Daily hemodialysis and the outcome of acute failure. *N Engl J Med* 346:305-310, 2002.
5. SAMUELS JA, FINKEL KW, FORINGER JR, et al: Small increases in serum creatinine are associated with prolonged IC stay and increased hospital mortality (abstract). *J Am Soc Nephrol* 16:44A, 2005.
6. MORCOS SK, THOMSEN HS: European society of urogenital radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 28:187-190, 2003.
7. NASH K, HAFEEZ A, HOU S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39:930-936, 2002.
8. LARANJA SM, AJZEN H, SCHOR N: Nephrotoxicity of low-osmolality contrast media. *Ren Fail* 19:307-314, 1997.
9. GRUBER L, MEHRAN R, DANGAS G, et al: Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 52:409-416, 2001.
10. McCULLOUGH PA, SOMAN SS: Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 21:261-280, 2005.
11. KEELEY EC, GRINES CL: Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1000 cases. *J Am Coll Cardiol* 32:1861-1865, 1998.

12. PARFREY PS, GRIFFITHS SM, BARRET BJ, et al: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320:143-149, 1989.
13. RUDNICK MR, GOLDFARB S, WEXLER L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47:254-261, 1995.
14. RICH MW, CRECELIUS CA: Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 150:1237-1242, 1990.
15. BARRET BJ: Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 5:125-137, 1994.
16. MORCOS SK: Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol* 59:381-389, 2004.
17. ASIF A, EPSTEIN M: Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 44:12-24, 2004.
18. McCULLOUGH PA, WOLYN R, ROCHER II, et al: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103:368-375, 1997.
19. ITOH Y, YANO T, SENDO T, et al: Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 97:473-488, 2005.
20. CIGARROA RG, LANGE RA, WILLIAMS RH, HILLIS LD: Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 86:649-652, 1989.
21. MEHRAN R, AYMONG ED, NIKOLSKY E, et al: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44:1393-1399, 2004.
22. BREZIS M, ROSEN S: Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647-655, 1995.
22. PERSSON PB, HANSELL P, LISS P: Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 68:14-22, 2005.
23. HARDIEK K, KATHOLI RE, RAMKUMAR V, DEITRICK C: Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F61-F70, 2001.
24. LIN J, BONVENTRE JV: Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:105-110, 2005.
25. HALLER C, SCHICK CS, ZORN M, et al: Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 33:655-665, 1997.
26. HIZOH I, STRATER J, SCHICK CS, et al: Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hyper-tonicity. *Nephrol Dial Transplant* 13:911-918, 1998.
27. LESSIO C, de ASSUNÇÃO SILVA F, GLORIA MA, et al: Cyclosporine A and NAC on the inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide synthesis in rat renal artery cultured cells. *Kidney Int* 68:2508-2516, 2005.
28. KATZBERG RW: New and old contrast agents. Physiology and nephrotoxicity. *Urol Radiol* 10:6-11, 1998.
29. KATZBERG RW: Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway? *Radiology* 235:843-849, 2005.
30. BARRET BJ, PARFREY PS, VAVASOUR HM, et al: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 41:1274-1279, 1992.
31. ARON NB, FEINFELD DA, PETERS AT, LYNN RI: Acute renal failure associated with ioxaglate, a low-osmolality radiocontrast agent. *Am J Kidney Dis* 13:189-193, 1989.
32. ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON SG, et al: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348:491-499, 2003.
33. SCHWAB SJ, HLATKY MA, PIEPER KS, et al: Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 320:149-153, 1989.
34. LISS P, NYGREN A, OLSSON U, et al: Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 49:1268-1275, 1996.
35. NYGREN A, HELLBERG O, HANSELL P: Red-cell trapping in the rat renal microcirculation induced by low-osmolar contrast media and mannitol. *Invest Radiol* 28:1033-1038, 1993.
36. LISS P, NYGREN A, ERIKSON U, et al: Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 53:698-702, 1998.
37. LANCELOT E, IDEE JM, COUTURIER V, et al: Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 19:341-346, 1999.
38. SCOLARI F, TARDANICO R, ZANI R, et al: Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 36:1089-1109, 2000.
39. UEDA J, NYGREN A, HANSELL P, ULFENDAHL HR: Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 34:83-87, 1993.
40. SOLOMON R, WERNER C, MANN D, et al: Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331:1416-1420, 1994.
41. MULLER C, BUERKE G, BUETTNER HJ, et al: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162:329-336, 2002.
42. MERTEN GJ, BURGESS WP, GRAY LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA* 291:2328-2334, 2004.
43. BAUD L, ARDAILLOU R: Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Am J Physiol* 251(5 Pt2):F765-F776, 1986.
44. BAKRIS GL, LASS N, GABER O: Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 258(1 Pt2):F115-F120, 1990.
45. BALIGA R, UEDA N, WALKER PD, et al: Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 29:465-477, 1997.
46. DiMARI J, MEGYESI J, UDVARHELYI N, et al: N-Acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 272(3 Pt2):F292-F298, 1997.
47. SAFIRSTEIN R, ANDRADE L, VIEIRA JM: Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—A new use for an old drug. *N Engl J Med* 343:210-212, 2000.
48. TEPEL M, VAN DER GIET M, SCHWARZFELD C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343:180-184, 2000.
49. PANNU N, MANN S, LEE H, et al: Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 65:1366-1374, 2004.
50. KRZOSSOK S, MARKOWETZ F, SXHNULLE P, et al: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 362:598-603, 2003.
51. KELLUM JA: A drug to prevent renal failure? *Lancet* 362:589-590, 2003.
52. KSHIRSAGAR AV, POOLE C, MOTT LA, et al: N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 15:761-769, 2004.
53. ALONSO A, LAU J, JABER BL, et al: Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:01-09, 2004.
54. LISS P, CARLSSON PO, FREDRIK P, et al: Adenosine A₁ receptors in contrast media-induced renal dysfunction in the normal rat. *Eur Radiol* 14:1297-1302, 2004.
55. IX JH, McCULLOCH CE, CHERTOW GM: Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19:2747-2753, 2004.
56. BAGSHAW SM, GHALI WA: Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy. *Arch Intern Med* 165:1087-1093, 2005.
57. WEINSTEIN JM, HEYMAN S, BREZIS M: Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 62:413-415, 1992.

58. LISS P, NYGREN A, ULFENDAHL HR, ERIKSON U: Effect of furosemide or mannitol before injection of a nonionic contrast medium on intrarenal oxygen tension. *Adv Exp Med Biol* 471:353-359, 1999.
59. HEYMAN SN, GOLDFARB M, DARMON D, BREZIS M: Tissue oxygenation modifies nitric oxide bioavailability. *Microcirculation* 6:199-203, 1999.
60. VOGT B, FERRARI P, SCHONHOLZER C, et al: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 111:692-698, 2001.
61. GABUTTI L, MARONE C, MONTI M, et al: Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safe removal of the iodinated contrast ioversol? *Blood Purif* 21:152-157, 2003.
62. MARENZI G, MARANA I, LAURI G, et al: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 349:1333-1340, 2003.
63. SPARGIAS K, ALEXOPOULOS E, KYRZOPOULOS S, et al: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 110:2837-2842, 2004.
64. HAEUSSLER U, BACKES M, KELLER F, RIEDEL M: Mesna for prevention of acute deterioration of renal function following contrast agent application (abstract). *J Am Soc Nephrol* 16:46A, 2005.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM CÂNCER

Benedito Jorge Pereira
Américo Lourenço Cuvello Neto
Marina Harume Imanishe



INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) pode ocorrer como complicação do câncer ou do tratamento oncológico instituído. Lameire et al descreveram a IRA como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer¹. Essa observação foi confirmada por Benoit et al, que analisaram retrospectivamente 222 pacientes críticos com doenças hematológicas malignas. Nesse grupo de pacientes, a presença de IRA dialítica foi quatro vezes mais freqüente que no grupo sem neoplasia, além de mortalidade 40% mais elevada². Chawla et al, estudando os fatores preditores de IRA em terapia intensiva geral, observaram que a IRA foi três vezes mais comum em pacientes com câncer em atividade³. Além do impacto na mortalidade, a IRA provoca aumento de morbidade e maior tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI). Em estudo desenvolvido na UTI do Hospital do Câncer de São Paulo, Vieira Jr et al observaram que pequena elevação aguda na creatinina plasmática (CrP > 1,5mg/dL) resultou em maior tempo de desmame da ventilação mecânica em pacientes com câncer e insuficiência respiratória aguda⁴.

Como a IRA parece piorar o prognóstico dos pacientes com câncer, este capítulo tem como objetivos: revisar as principais causas de disfunção renal aguda em pacientes oncológicos, descrever os principais fatores de risco para o desenvolvimento da IRA nesses pacientes e atualizar sobre medidas de prevenção e tratamento em pacientes oncológicos com lesão renal aguda instalada.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de IRA em pacientes oncológicos é pouco conhecida em nosso meio. Em um levantamento dos acompanhamentos realizados pela equipe de nefrologia

do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), constataram-se 171 pacientes entre 2003 e 2005 com doença oncológica diagnosticada. Desses pacientes, 54,3% (n = 93) apresentaram IRA, e 45,7% (n = 78), insuficiência renal crônica agudizada. Na literatura, esses números são pouco relatados, sendo que a maioria dos trabalhos cita a incidência de IRA em grupos específicos de pacientes oncológicos⁵. Hingorani et al analisaram a coorte de 147 pacientes no período de 100 dias após o transplante de medula óssea alogênico e constataram que 36% deles dobraram a creatinina⁶. Huo et al relataram a incidência de IRA de 8,6% em 140 portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a quimioembolização transarterial. Os autores relacionaram a incidência de IRA ao número de sessões, gravidade do quadro cirrótico, desenvolvimento de síndrome pós-embolização grave, definida com o quadro de náusea, anorexia, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e a presença de isquemia hepática⁷. Munker et al relataram 30% de IRA em 166 pacientes com leucemia submetidos a diferentes esquemas de quimioterapia⁸. A IRA resultou em prognóstico desfavorável nos pacientes com leucemias agudas (Fig. 32.1).

ETIOLOGIA

A etiologia da IRA em pacientes com câncer é freqüentemente multifatorial, sendo muito raro isolar uma etiologia responsável pela redução da função renal. Na evolução da doença oncológica ocorrem várias situações clínicas que resultam em insuficiência renal. O uso de contrastes iodados nos exames de estadiamento do câncer, drogas quimioterápicas, antibióticos e antifúngicos nefrotóxicos acarretam em elevação na creatinina sérica. Além disso, tumores retroperitoneais podem obstruir o trato urinário, levando à IRA obstrutiva⁷.

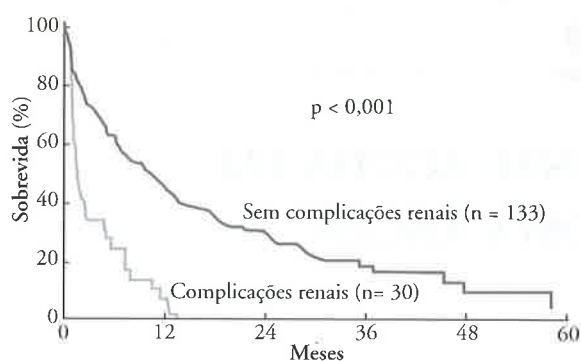


Figura 32.1 – Sobrevivência dos pacientes com leucemia aguda, comparando o grupo com complicações renais e o outro sem complicações renais⁸.

Na prática clínica, a divisão didática em pré-renal, renal e pós-renal auxilia a compreensão de como o paciente desenvolveu a disfunção renal (Quadro 32.1). Na casuística do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), as causas pré-renais eram as mais frequentes, com 44,2% dos casos de IRA. A necrose tubular aguda (NTA) estava presente em 39,7%, enquanto as causas obstrutivas eram 16,1% dos casos. Nos 73 pacientes que desenvolveram NTA, observou-se que a maioria era secundária a causas multifatoriais (34,2%) e isquêmicas (31,5%). A sepse foi observada em 12,3% dos pacientes, enquanto em 11% tinham como etiologia da NTA a toxicidade a algum fármaco. Em 2005, no Hospital do Câncer de São Paulo, o Serviço de Nefrologia acompanhou 70 pacientes com insuficiência renal aguda, em que 63% dos pacientes apresentavam tumores sólidos e 27% tinham tumores hematológicos. A IRA pré-renal estava presente em 26% dos pacientes e 14% tinham obstrução do trato urinário. A sepse foi a principal causa de NTA dos pacientes acompanhados. A nefrototoxicidade foi a causa da disfunção renal em 10% dos pacientes, sendo a cisplatina e os anti-inflamatórios não-hormonais as principais causas da elevação da creatinina.

IRA PRÉ-RENAL

Nos pacientes oncológicos, as causas pré-renais de insuficiência renal aguda são as mais comuns^{8,9}. Na clínica oncológica ocorre com frequência desidratação ocasionada por vômitos secundários à doença de base ou às sessões de quimioterapia, além de episódios de diarreia. Os pacientes também desenvolvem redução da ingestão hídrica e alimentar pela anorexia secundária ao câncer em estágios avançados. Na evolução desses pacientes pode ocorrer a caquexia oncológica que acarreta hipoalbuminemia, desnutrição e perda de líquido para o espaço extravascular, resultando em redução da volemia efetiva e conseqüente diminuição do fluxo plasmático renal. Nesses casos, a atenção deve estar voltada para a correção da causa básica que promove o evento de desidratação, além de sua pronta correção com solução fisiológica intravenosa, uma vez que na maioria das vezes é a única forma de hidratação possível, até a correção da causa principal.

A adriamicina, utilizada em vários esquemas de tratamento de tumores sólidos e leucemias, pode resultar em miocardiopatia dilatada. O efeito desse antineoplásico parece ser dose e tempo-dependente. A redução da função miocárdica pode evoluir para quadros mais graves de baixo débito cardíaco, resultando em hipoperfusão renal e IRA pré-renal⁹.

DOENÇAS GLOMERULARES

Apesar de a frequência de glomerulopatias associada à doença oncológica maligna ser baixa, a síndrome paraneoplásica é bem descrita por alguns autores¹⁰⁻¹³. Segundo Paydas et al, a ocorrência concomitante de síndromes paraneoplásicas com o diagnóstico de câncer é de 40% dos casos e na evolução da doença oncológica pode ocorrer em 20% dos pacientes¹³. A patogênese da síndrome nefrótica paraneoplásica envolve a produção de antígenos relacionados ao câncer, com subseqüente lesão da membrana basal glomerular pelos complexos

Quadro 32.1 – Causas de insuficiência renal em pacientes com câncer⁵.

<p>Pré-renal</p> <p>Perdas de fluidos extracelulares: baixa ingestão, vômitos, diarreia, hipercalcemia</p> <p>Síndrome hepatorenal: doença venoclusiva, ressecção hepática</p> <p>Drogas: inibidores da calcineurina, anti-inflamatórios não-esteróides</p> <p>Intrínsecas</p> <p>Glomerular</p> <p>Nefropatia membranosa</p> <p>Amiloidose, mieloma múltiplo</p> <p>Pamidronato associado com glomerulopatia colapsante</p> <p>Doença de depósito de cadeia leve</p> <p>Tubulointerstitial</p> <p>Necrose tubular aguda (tóxica/isquêmica)</p> <p>Infiltração linfomatosa do rim</p> <p>Doença de depósito de cadeia leve</p> <p>Drogas: cisplatina, ifosfamida</p>	<p>Contraste intravenoso</p> <p>Nefropatia de depósito do mieloma múltiplo (<i>cast nephropathy</i>)</p> <p>Vascular</p> <p>Púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica: pós-transplante de medula óssea (TMO), gencitabina, mitomicina C</p> <p>Infiltração tumoral: carcinoma de células renais com trombose de veia renal</p> <p>Pós-renal</p> <p>Obstrução intratubular</p> <p>Nefropatia do ácido úrico</p> <p>Metotrexato</p> <p>Nefropatia de depósito do mieloma múltiplo (<i>cast nephropathy</i>)</p> <p>Obstrução extra-renal</p> <p>Câncer de bexiga, ureteral (doença primária, linfadenopatia retroperitoneal, fibrose retroperitoneal)</p>
--	---

antígeno-anticorpo. Alpers et al constataram que a glomerulonefrite membranosa (GNM) é a principal glomerulopatia secundária a tumores, ocorrendo em vários tipos de carcinomas e ocasionalmente em leucemias e linfomas¹⁴. Todavia, essa associação tem sido contestada e nenhum registro mostra consistentemente isso. Burstein et al diagnosticaram câncer em 10% dos pacientes que a biópsia renal evidenciou GNM¹⁵. Devido a essa possível associação, é recomendável realizar investigação de doença oncológica em pacientes idosos em que foi diagnosticada glomerulonefrite membranosa¹⁶. O mecanismo pelo qual a doença maligna induz a GNM ainda não foi elucidado completamente, mas envolve depósito de antígenos tumorais no espaço subepitelial com a formação de imunocomplexos e subsequente ativação de complemento^{17,18}.

A associação entre glomerulonefrite de lesões mínimas e doença de Hodgkin é bem estabelecida, porém muito incomum, com incidência inferior a 1%, segundo Eagen¹² e Alpers e Cotran¹⁴. Outra associação de doença glomerular e câncer foi descrita por Bergmann et al, que descreveram um caso de doença de Hodgkin e glomerulonefrite extracapilar por IgA. A paciente foi tratada com bleomicina, etoposida, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, e prednisona, evoluindo com remissão hematológica e recuperação da função renal por mais de um ano após o diagnóstico¹⁸.

Na literatura também há referência de glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulonefrites rapidamente progressivas em pacientes com câncer¹². Pankhust et al estudaram 200 pacientes com o diagnóstico de vasculite ANCA-relacionada. Nesse grupo, houve aumento da incidência de neoplasia maligna, sendo que um terço desses receberam o diagnóstico de câncer concomitante ao diagnóstico da doença renal. Os autores concluíram que o câncer deve ser considerado na investigação de pacientes que apresentem vasculite ANCA-relacionada¹⁹. Ocorre relação entre ciclofosfamida, particularmente quando dada em doses diárias por via oral, com câncer de bexiga; entretanto, como sugerido por Edgar et al e Knight et al, ocorre uma ligação direta entre vasculite ANCA-relacionada e câncer, independente do medicamento utilizado para tratar a vasculite^{20,21}. Paydas et al relataram dois casos de câncer de pulmão (não-pequenas células) com síndrome nefrótica devido à glomerulonefrite membranoproliferativa e ao depósito de amilóide tipo AA¹³. Geralmente, a síndrome nefrótica resolve-se completamente quando a doença maligna que a ocasionou é tratada e curada por cirurgia ou em associação com quimioterapia e/ou radioterapia.

CAUSAS TUBULOINTERSTICIAIS

A necrose tubular aguda é a principal causa de IRA em pacientes hospitalizados e a associação com sepse e choque séptico é bastante freqüente. Em recente trabalho multicêntrico, o choque séptico foi apontado como o principal fator causal para o desenvolvimento da IRA²². Os pacientes com câncer apresentam várias complicações infecciosas, quer pela própria doença oncológica, quer pelo tratamento com drogas quimioterapêuticas. Assim como a IRA, a sepse tem impacto negativo no prognóstico dos pacientes oncológicos. Staudinger et al analisaram os fatores prognósticos dos pacientes oncológicos criticamente enfermos, sendo que a presença de choque séptico aumentava em duas vezes a probabilidade de óbito desses pacientes²³. Na casuística do Hospital do Câncer de São Paulo, a sepse foi a principal causa de IRA intrínseca. Além do impacto na mortalidade, a IRA resulta em aumento de morbidade em pacientes oncológicos. Vieira Jr et al demonstraram que a elevação de 85% na creatinina basal e a presença de oligúria resultaram no aumento do tempo de ventilação mecânica em pacientes com câncer internados na unidade terapia intensiva. Como consequência, o período de desmame da ventilação mecânica foi o dobro no grupo de pacientes oncológicos com IRA (Fig. 32.2)⁴.

Durante a evolução da doença oncológica os pacientes são submetidos a vários esquemas de quimioterapia que podem acarretar na disfunção renal aguda. Os agentes antineoplásicos podem ocasionar nefrototoxicidade relacionada ao tempo de uso ou à dose da droga utilizada. No quadro 32.2²⁴ estão listadas as principais drogas nefrotóxicas utilizadas nos esquemas de quimioterapia.

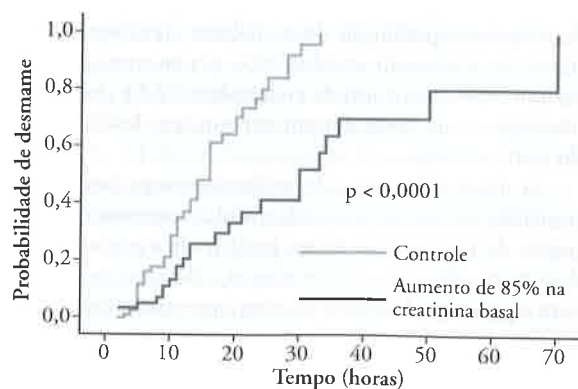


Figura 32.2 – Curva de Kaplan Mayer para o impacto do aumento da creatinina no desmame da ventilação mecânica⁴.

Quadro 32.2 – Principais antineoplásicos nefrotóxicos.

Agentes alquilantes	Antimetabólicos	Antibióticos antitumor	Agentes biológicos
Cisplatina	Metotrexato	Mitomomicina	Interleucina-2
Carboplatina	Arabinosídeo C	Mitramicina	Interferon α
Ciclofosfamida	5-Fluorouracil		Interferon γ
Nitrosuréias			
Ifosfamida			

A cisplatina talvez seja a principal droga no tratamento de tumores sólidos e, além disso, o antineoplásico nefrotóxico mais estudado. O rim acumula e retém a platina em maior grau que os outros órgãos, sendo a principal via de excreção após injeção por via intravenosa de cisplatina. Não há evidências que sustentem a reabsorção tubular da cisplatina, sugerindo que o rim acumula cisplatina por transporte peritubular²⁵. O túbulo proximal é a porção do néfron mais lesada, porém edema mitocondrial, como sinal de lesão celular, pode ocorrer também nas células do túbulo distal²⁵. A cisplatina leva à redução da filtração glomerular de maneira dose-dependente e pode ocorrer após uma única exposição. Frequentemente, essa alteração ocorre após três a cinco dias da administração do fármaco. Os pacientes podem apresentar proteinúria (< 1g/24h), glicosúria, fosfatúria e aumento da fração de excreção de magnésio. A IRA, na maioria das vezes, é não-oligúrica, associada a vários distúrbios eletrolíticos. Mais da metade dos pacientes apresenta hipomagnesemia e hipopotassemia²⁶. A medida clínica mais eficaz para evitar a nefrotoxicidade da cisplatina é a hidratação vigorosa por via intravenosa.

A carboplatina é menos nefrotóxica que a cisplatina. Entretanto, hipomagnesemia também pode ocorrer. A IRA também tem sido relatada particularmente nos pacientes com tratamento prévio utilizando cisplatina. A oxaliplatina é um derivado da platina de terceira geração, sendo os dados da literatura ainda limitados, mas apontam para a menor incidência de necrose tubular aguda em relação à cisplatina e à carboplatina²⁷.

A ciclofosfamida é convertida no fígado em metabólitos alquilantes que possuem atividade contra tumores sólidos e hematológicos. Essa droga diminui a excreção renal de água, o que parece resultar da ação direta da droga no epitélio do ducto coletor, uma vez que os níveis de hormônio antidiurético são normais. Outra complicação com o uso da ciclofosfamida é a cistite hemorrágica, que pode determinar quadro de obstrução do trato urinário.

A ifosfamida tem sido utilizada contra carcinoma testicular, sarcomas de tecidos moles, osteossarcoma e tumor de Ewing. Essa droga pode levar a pequenas reduções na filtração glomerular e a defeitos tubulares com a presença de bicarbonatúria, aminoacidúria e fosfatúria. A síndrome de Fanconi, acompanhada de raquitismo, pode aparecer no curso do tratamento com ifosfamida, especialmente em associação com a cisplatina²⁸. A ifosfamida não deve ser administrada se a creatinina sérica for maior que 3mg/dL e dose deve ser reduzida pela metade se a creatinina estiver entre 2,1 e 3mg/dL.

O uso progressivo das nitrosuréias pode resultar em nefrite intersticial crônica. A disfunção é observada com todas as nitrosuréias: BCNU (carmustina), CCNU (lomustina) e metil-CCNU (semustina). O mecanismo da nefrotoxicidade não é inteiramente compreendido. Esses agentes podem produzir alquilação das proteínas das células tubulares²⁹.

O metotrexato (MTX) é um análogo do ácido fólico e pode fazer parte dos esquemas de tratamento para tumores hematológicos e sólidos, bem como nos protocolos de citorredução em transplante de medula óssea. O MTX causa redução da filtração renal em doses elevadas, principalmente em pacientes desidratados, e pode desencadear precipitação de cristais em pacientes com pH urinário muito baixo. A hidratação e a alcalinização urinária parecem reduzir a nefrotoxicidade do metotrexato.

Outra droga utilizada em esquemas quimioterápicos e que pode ter associação com IRA é a mitomicina C. Esse quimioterápico pode ocasionar insuficiência renal aguda acompanhada de anemia hemolítica microangiopática em até 10% dos pacientes tratados.

A interleucina-2 (IL-2) é utilizada no tratamento de melanoma maligno, neoplasias renais e no câncer colorretal. A IL-2 causa intensa redução da pressão arterial associada à diminuição da filtração glomerular e da fração de excreção de sódio. O quadro clínico e laboratorial sugere IRA pré-renal; entretanto, a expansão hídrica vigorosa não ocasiona melhora na função renal³⁰. Os mecanismos da lesão renal promovida pela IL-2 ainda não estão inteiramente elucidados.

INFILTRAÇÃO TUBULOINTERSTICIAL PELO TUMOR

O envolvimento renal nas doenças linfoproliferativas é bastante freqüente. Estudos relatam mais de 30% de infiltração tumoral no parênquima renal, todavia a disfunção renal causada exclusivamente por infiltração não é habitual. Cuvello-Neto et al descreveram três pacientes com IRA originada a partir da infiltração de células tumorais. O tamanho renal estava aumentado e havia maior ecogenicidade renal nos três casos descritos. A melhora da função renal foi associada à resposta satisfatória à quimioterapia³¹. Na figura 32.3 evidencia-se a redução da creatinina após o início da quimioterapia em um dos casos relatados por Cuvello-Neto et al³¹.

Em torno de 60% dos pacientes com mieloma múltiplo (MM) excretam as proteínas de Bence Jones, que são filtradas ao nível glomerular e se relacionam com a alta incidência de comprometimento tubulointersticial. A proteinúria ocorre em 90% dos pacientes e mais de 50% apresentam insuficiência renal ao diagnóstico³². A causa do comprometimento renal é multifatorial e inclui amiloidose primária, doença por depósito de cadeias leves e o chamado rim do mieloma. Todas essas formas têm em comum a produção aumentada de imunoglobulina monoclonal pelo clone de linfócitos comprometidos. O rim do mieloma refere-se à insuficiência renal aguda ou crônica, resultado da filtração de cadeias leves tóxicas, que ocasiona lesão tubular, formação de cilindros tubulares e obstrução da luz dos túbulos renais. As cadeias leves apresentam afinidade pelas proteínas de Tamm-Horsfall, formando verdadeiros complexos. Com isso, os estados de desidratação levam à precipitação desses compostos, resultando em maior le-

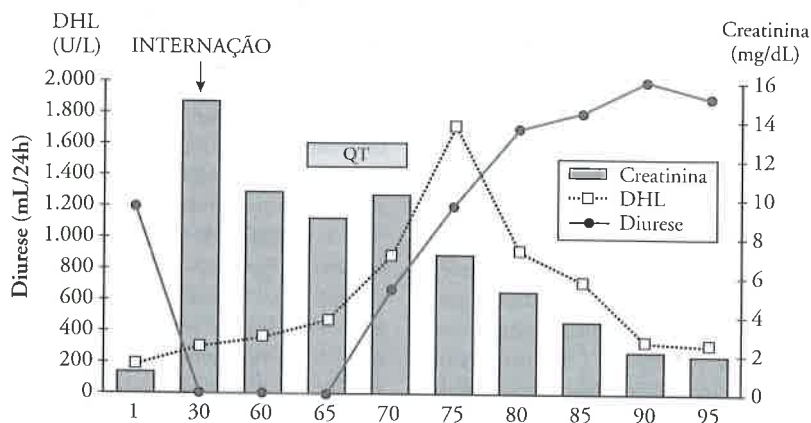


Figura 32.3 – Evolução da função renal e nível de desidrogenase láctica após o início da quimioterapia (QT).

são da célula tubular³². Alguns pacientes com MM desenvolvem disfunção tubular grave, podendo simular a síndrome de Fanconi. Outras causas do comprometimento são hiperuricemia, hipercalcemia, hipercalcúria, infecções do trato urinário e infiltração de plasmócitos no parênquima renal. A hipercalcemia é observada com relativa frequência nos pacientes com mieloma, e níveis superiores a 11 mg/dL são encontrados em mais de 15% dos pacientes no diagnóstico da doença. Os níveis elevados de cálcio ocasionam vasoconstrição renal, podendo potencializar o efeito das cadeias leves. A hipercalcemia leva a resistência periférica ao hormônio antidiurético, produzindo poliúria e polidipsia nesses pacientes. A presença de IRA torna o prognóstico sombrio dos pacientes com MM e reduz a sobrevida de 36 para 18 meses³³. O prognóstico parece ser ainda pior se o paciente desenvolve IRA durante o período da quimioterapia. Em estudo retrospectivo, Libório et al evidenciaram que a sobrevida em 30 dias dos pacientes que evoluíram com IRA durante a quimioterapia foi de 18%, enquanto os pacientes que desenvolveram IRA sem tratamento específico a sobrevida foi de 67%³⁴.

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

A síndrome de lise tumoral relaciona-se às complicações metabólicas ocasionadas pelo rápido metabolismo das células tumorais ou destruição da massa tumoral induzida pela quimioterapia. A síndrome é caracterizada por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalcemia e insuficiência renal aguda^{35,36}. Os dois principais fatores desencadeantes da IRA são o rápido aumento do ácido úrico e a elevação expressiva do fósforo plasmático. A fisiopatologia da nefropatia por ácido úrico inclui a precipitação intratubular de cristais de ácido úrico causando obstrução mecânica e toxicidade direta das células epiteliais e endoteliais, o que potencializa a ativação do sistema imune inato^{37,38}. A fisiopatologia da hiperfosfatemia relacionada com IRA envolve a precipitação de fosfato de cálcio intra-renal e toxicidade tubular direta do fósforo^{39,40}.

A síndrome de lise tumoral pode ocorrer em grande variedade de tumores, mas é relacionada principalmente com os linfomas pouco diferenciados como o linfoma de Burkitt e com as leucemias, particularmente a leucemia linfoblástica aguda⁴¹. Ocasionalmente, pacientes desenvolvem a síndrome espontaneamente, mas a maioria dos casos está associada à quimioterapia.

A profilaxia da IRA por lise tumoral consiste em reduzir o nível sérico do ácido úrico. Para tal, deve-se administrar por via intravenosa ou oral o alopurinol para bloquear a formação do ácido úrico, associada à hidratação intravenosa com ou sem alcalinização urinária. A alcalinização urinária tem sido historicamente recomendada, mas seu uso ainda é controverso⁴². Essa conduta diminuiu dramaticamente a incidência de nefropatia pelo ácido úrico, mas não a elimina. Rasis et al estudaram a evolução de 41 pacientes com leucemia aguda que receberam profilaxia somente com alopurinol antes da quimioterapia, sendo que 22 pacientes desenvolveram IRA leve; dois IRA moderada; somente uma síndrome de lise tumoral grave; e nenhum necessitou de diálise⁴³. Contudo, há de se considerar as limitações do alopurinol, que incluem reações de hipersensibilidade, interações medicamentosas, dose ajustada pela insuficiência renal e tempo de resposta prolongado em dias. Uma rara complicação da terapia com alopurinol é a nefropatia por xantina, resultante da cristalização intratubular da xantina. A inibição da xantina oxidase pelo alopurinol causa acúmulo da xantina e hiperxantínúria⁴⁴. A xantina é menos solúvel que o ácido úrico na urina e tem alto pKa (7,4 para a xantina e 5,6 para o ácido úrico), o que pode levar à precipitação intratubular apesar da alcalinização urinária⁴⁴.

Nos últimos anos, a enzima uricase, que catalisa a oxidação do ácido úrico em alantoina solúvel em água, tem sido utilizada na profilaxia da nefropatia do ácido úrico⁴⁵. Recentemente, a rasburicase, preparação de polietilenoglicol recombinante modificada, foi aprovada para a prevenção da síndrome de lise tumoral nos Estados Unidos. Outra formulação não recombinante de urato oxidase tem sido usada na Europa desde 1975, mas

tem sido associada a 5% de reações alérgicas⁴⁶. A rasburicase é efetiva e bem tolerada, com poucas reações alérgicas. Goldman et al demonstraram a redução da curva de 96h para o ácido úrico em pacientes que tiveram risco de lise tumoral com 128 + 70mg/dL no grupo com rasburicase versus 329 + 129mg/dL no grupo com alopurinol. Um paciente no grupo do alopurinol necessitou de hemodiálise, mas nenhum no grupo da rasburicase⁴⁷. Em outro estudo com 49 pacientes adultos hiperuricêmicos, o tratamento com a rasburicase, em média por três dias, resultou em diminuição dos níveis plasmáticos de ácido úrico de 11,9 para 0,7mg/dL⁴⁸. Alguns relatos de casos têm sugerido que a terapia com rasburicase pode ser benéfica mesmo após a nefropatia pelo ácido úrico e IRA já estabelecida. A enzima urato oxidase pode dissolver os cristais de ácido úrico, logo se forem filtrados pelo glomérulo, podendo reverter a obstrução intratubular⁴⁹. Entretanto, a rasburicase não modifica os níveis plasmáticos de fósforo na síndrome de lise tumoral. Outra medida referida por Oluwu et al no tratamento de pacientes pediátricos portadores de linfoma de Burkitt seria a infusão lenta de ciclofosfamida em dias alternados em associação às medidas citadas como profilaxia da lise tumoral. Essa abordagem apresentou melhor resultado em comparação com aquela utilizando regimes de quimioterapia com altas e múltiplas doses⁵⁰.

O tratamento da síndrome de lise tumoral estabelecida consiste em hidratação vigorosa e manejo das anormalidades eletrolíticas. A evolução da IRA é habitualmente favorável com reversão do quadro sem a necessidade de diálise¹. Porém, em casos de maior gravidade, a diálise faz-se necessária. Não existe diferença entre os métodos dialíticos, e a opção pode ser tanto para a hemodiálise intermitente quanto para os métodos contínuos. A escolha irá depender do catabolismo do paciente e do estado hemodinâmico. A diálise tem como objetivo a depuração do ácido úrico e fósforo.

INSUFICIÊNCIA RENAL APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) é indicado para várias doenças hematológicas e para alguns tumores. No mundo são realizados 50.000 TCH, anualmente. Embora a necessidade de diálise na evolução do TCH seja incomum, a redução da função renal acarreta piora expressiva no prognóstico desses pacientes⁵¹. Nas primeiras três semanas após o transplante, a metade dos pacientes pode dobrar a creatinina. Nesse período, as causas mais comuns de IRA são necrose tubular aguda, tipicamente observada nos pacientes sépticos, nefrotoxicidade por anfotericina B, aminoglicosídeos e aciclovir. Outra causa de IRA na fase precoce do TCH é a doença venoclusiva hepática, que pode ocorrer isolada ou em associação com a necrose tubular aguda⁵².

A IRA associada ao transplante de medula óssea depende em parte da técnica utilizada no transplante. O TCH pode ser autólogo mieloablativo ou alogênico mieloablativo ou ainda alogênico não-mieloablativo. Em geral, ocorre menor risco de disfunção renal nos proce-

dimentos não-mieloablativos, os quais são associados com menores doses de ciclofosfamida e de radiação durante o período do pré-condicionamento. Em estudo retrospectivo, desenvolvido na Universidade de Washington, comparando dois regimes de TCH, a disfunção renal foi cinco vezes mais freqüente no transplante com a técnica mieloablativa⁵³.

A necessidade de diálise no pós-transplante piora bastante o prognóstico, pois, freqüentemente, a insuficiência renal está associada à disfunção múltipla de órgãos. Parikh et al estudaram a evolução de 88 pacientes que foram submetidos a transplante alogênico e necessitaram de diálise, sendo constatado que a mortalidade desse grupo foi de 83%⁵⁴.

Outra causa muito freqüente do comprometimento renal no TCH mieloablativo é a síndrome hepatorenal. Mais de 90% dessa disfunção tem como causa a doença venoclusiva (DVO). A DVO está associada ao uso de ciclofosfamida, bussulfan e radiação de corpo total. Os demais fatores de risco são pacientes idosos, do sexo feminino, em uso de anfotericina B, vancomicina e aciclovir⁵⁵. As características clínicas da DVO incluem ganho de peso, hepatomegalia dolorosa, icterícia e oligúria nos primeiros 30 dias após o transplante. A característica histológica mais marcante da DVO é a microangiopatia hepática, uma vez que nos rins não são evidenciadas lesões estruturais, corroborando com a hipótese de somente ocorrer efeito hemodinâmico. Deve fazer parte do tratamento a retirada dos fatores desencadeantes, e os métodos dialíticos contínuos possuem vantagens da abordagem terapêutica da DVO pela menor incidência de alterações na pressão intracraniana e pela remoção de líquidos que deve ser lenta e gradual.

A disfunção renal crônica pode ocorrer na evolução do transplante de medula óssea. Leblond et al estudaram uma coorte de 60 pacientes durante dois anos e encontraram disfunção renal, caracterizada por redução de 20% da filtração glomerular, em 57% dos pacientes. Os autores relacionaram a redução da função renal com maiores doses de radiação utilizadas no período de pré-condicionamento⁵⁶. A elevação da creatinina, também, está associada ao uso dos inibidores de calcineurina, utilizados na fase de manutenção dos TCH. A nefrotoxicidade crônica causada pela ciclosporina e pelo tacrolimus é caracterizada por proteinúria, elevação da creatinina e fibrose em faixas na biópsia renal.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

O termo microangiopatia trombótica descreve uma série de alterações patológicas vistas em várias síndromes clínicas, incluindo púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, esclerodermia, pré-eclâmpsia, síndrome de anticorpo antifosfolípideo e nefropatia por radiação^{57,58}. Essas características patológicas incluem trombo microvascular intra-renal ou sistêmico com edema endotelial e obstrução microvascular⁵⁷. Por esse propósito, nessa revisão utiliza-se o termo de síndromes com microangiopatia trombótica, como Humphreys et al⁷, para descrever as várias síndromes

clínicas com essas alterações patológicas. Não há nenhum consenso nos critérios diagnósticos necessários para a síndrome de microangiopatia trombótica, mas as características laboratoriais incluem a anemia hemolítica microangiopática e a trombocitopenia. A insuficiência renal, as anormalidades neurológicas e os sintomas gastrointestinais também são comuns⁵⁷⁻⁶⁰.

As síndromes com microangiopatia trombótica são conhecidas como complicação do tumor por si próprio ou de alguns tipos de regimes terapêuticos⁶¹. Microangioplastia trombótica mais freqüentemente associada com carcinomas. Lohrmann et al observaram que 5,7% dos pacientes com carcinomas metastáticos tiveram anemia hemolítica microangiopática⁶². No estudo realizado por Antman et al, o carcinoma gástrico foi o responsável por mais da metade dos casos, seguidos de carcinomas de mama e pulmão⁶³.

Na ausência de quimioterapia, a insuficiência renal é incomum na evolução de pacientes com síndromes que cursam com microangiopatia trombótica, pois as drogas antineoplásicas têm estreita relação com essa doença. A mitomicina C⁶⁴⁻⁶⁶ é o agente mais típico, com um risco de 2 a 10%, que aumenta significativamente após a dose acumulativa de 40mg/m². A bleomicina, a cisplatina e o 5-fluoruracil estão menos freqüentemente relacionados. A gencitabina, utilizada no tratamento de carcinoma de pâncreas, bexiga e carcinoma de pulmão de pequenas células, segundo Humphreys et al⁶⁷, tem incidência cumulativa de 0,31%, significativamente mais alta do que previamente citada por Fung et al, estimada em 0,015%⁶⁸. Nessas séries, a hipertensão recém-diagnosticada ou exacerbada foi a característica da microangiopatia trombótica, que precedia o diagnóstico^{64,69}. O mecanismo pelo qual a microangiopatia trombótica induz a hipertensão é semelhante à isquemia glomerular induzida pela obstrução capilar⁷⁰. Segundo Humphreys et al, visitas semanais na unidade de quimioterapia nos

pacientes utilizando gencitabina determinam uma maior probabilidade de detectar nova ou exacerbação da hipertensão⁶⁷. Isso pode levar à identificação precoce da microangiopatia trombótica associada à gencitabina.

Gillett et al referiram a associação extremamente rara de microangiopatia trombótica e feocromocitoma, que evoluiu com IRA. Nesse caso, a biópsia renal apresentava necrose arteriolar e isquemia glomerular típica da lesão tecidual da hipertensão maligna⁷¹.

NEFROPATIA OBSTRUTIVA

A nefropatia obstrutiva pode manifestar-se com a insuficiência renal aguda. A IRA obstrutiva ou pós-renal é diagnosticada, em geral, quando a obstrução acomete, de forma usualmente rápida e completa, ambos os rins, ou quando um rim é obstruído e o contralateral é ausente ou gravemente comprometido. A perda de função renal na IRA obstrutiva é potencialmente reversível quando o tratamento é instituído precocemente⁷². Na casuística do Grupo de Insuficiência Renal Aguda do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a IRA obstrutiva correspondia a 4,7% de quase 3.000 casos acompanhados entre 1997 e 2000⁷³. Nos pacientes oncológicos, a presença de IRA obstrutiva é freqüentemente encontrada, como na casuística do Hospital do Câncer, em que 10% das insuficiências renais eram pós-renais. As neoplasias apresentaram-se também como causa importante da IRA obstrutiva na análise realizada por Pereira et al, que encontraram de 133 casos de IRA obstrutiva, as causas oncológicas como as mais freqüentes (Tabela 32.1). No sexo feminino, as neoplasias malignas eram 75,2% dos casos, sendo o câncer de colo uterino o mais prevalente. Entre os homens ocorreu distribuição mais homogênea da amostra, 46,7% eram causas neoplásicas e 53,3% das etiologias não eram relacionadas à neoplasia⁷³.

Tabela 32.1 – Etiologia da insuficiência renal aguda obstrutiva, categorizada por sexo, em 133 pacientes atendidos no HC-FMUSP.

		Masculino n = 76 (57%)	Feminino n = 57 (43%)
Neoplasia do aparelho reprodutor	Câncer de colo uterino		29 (22%)
	Câncer de próstata	13 (10%)	
	Câncer de útero e ovário		3 (2%)
Outras neoplasias malignas	Linfoma	2 (2%)	6 (5%)
	Câncer de bexiga	15 (11%)	1 (1%)
	Câncer de cólon	5 (4%)	5 (4%)
	Câncer de reto	7 (5%)	
	Câncer renal	1 (1%)	
Causas não-neoplásicas	Litíase	9 (7%)	10 (8%)
	Hiperplasia prostática benigna	18 (14%)	
	Bexiga neurogênica		1 (1%)
	Estenose de vias urinárias	2 (%)	1 (%)
	Miomatose uterina	3 (%)	
	Extrofia de bexiga		1 (%)
	Tuberculose de vias urinárias	1 (%)	

O diagnóstico de nefropatia obstrutiva deve ser suscitado, nos casos de anúria, em pacientes oncológicos ou com história pregressa de litíase renal. Na presença de dados clínicos de obstrução do trato urinário baixo, como disúria, dor suprapúbica, repleção vesical e bexiga palpável, está indicada a cateterização vesical para o diagnóstico, assim como para o tratamento. A ultra-sonografia tem sido o método de escolha para confirmar, localizar a causa e definir a gravidade da obstrução. Além disso, a ultra-sonografia de rins e vias urinárias é um exame simples, com baixo custo, pouco invasivo e evita a nefrotoxicidade do contraste radiológico utilizado na urografia excretora. A ultra-sonografia tem sensibilidade de 98% e especificidade de 75% para o diagnóstico de obstrução crônica⁷⁴. O tratamento da nefropatia obstrutiva consiste em reverter a obstrução e é orientado pela causa de base, mas também pela localização. A urgência e a agressividade do tratamento são determinadas pela gravidade dos sintomas, pela presença de infecção e pela possibilidade de tratamento da doença de base. No caso de obstrução urinária causada por câncer, a impossibilidade de tratamento da doença de base ou o estado terminal do paciente podem levar à opção de não se abordar a obstrução⁷⁵.

A recuperação da função renal no período após a desobstrução depende da duração da obstrução, da intensidade (parcial ou completa) e pelo fato de ser uni ou bilateral. Lutaif et al estudaram os fatores que interferem na recuperação da função renal após a nefrostomia em pacientes com IRA obstrutiva por câncer de colo de útero. Os autores encontraram nas pacientes que não recuperaram a função renal após 30 dias, idade mais avançada (52 ± 10 versus 43 ± 9 , $p = 0,002$), menor diurese no sétimo dia pós-nefrostomia e menor espessura do córtex do rim submetido a nefrostomia ($13,2 \pm 0,8$ versus 17 ± 1 mm, $p = 0,009$)⁷⁶.

CONCLUSÕES

A insuficiência renal aguda é uma importante complicação do câncer e de seu tratamento. O modo com que as doenças renais associadas ao câncer têm-se manifestado nos últimos anos está relacionado em parte com os novos regimes terapêuticos. O reconhecimento de que algumas doenças podem apresentar-se mais comumente nesse grupo de pacientes permite maior atenção ao surgimento das possíveis complicações. Uma abordagem sistemática e atenciosa para acessar e tratar as causas de IRA nesses complexos pacientes pode ser vital no acompanhamento, na diminuição da morbidade e da mortalidade dessa complicação e pode preparar as equipes de nefrologia em cooperação com as equipes de oncologia para as descobertas terapêuticas e a profilaxia da IRA nos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LAMEIRE NH, FLOMBAUM CD, MOREAU D, RONCO C: Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med* 37:13-25, 2005.
- BENOIT DD, HOST EA, DEPUYDT PO, et al: Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 20:552-558, 2005.
- CHAWLA LS, ABELL L, MAZHARI R, et al: Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney Int* 68:2274-2280, 2005.
- VIEIRA Jr JM, CASTRO I, CUVELLO-NETO A, et al: Impact of acute renal failure on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 16:539A, 2005.
- HINGORANI SR, GUTHRIE K, BATCHELDER, A et al: Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int* 67:272-277, 2005.
- HUO TI, WU JC, LEE PC et al: Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. *Liver Int* 24:210-215, 2004.
- HUMPHREYS BD, SOIFFER RJ, MAGEE CC: Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 16:151-161, 2005.
- MUNKER R, HILL U, JEHN U, et al: Renal complications in acute leukemias. *Haematologica* 83:416-421, 1998.
- SINGAL PK, ILISKOVIC N: Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 339:900-905, 1998.
- MAESAKA JK, MITTAL SK, FISHBANE S: Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncol* 24:373-381, 1997.
- APPEL GB, RADHAKRISHNAN J, D'AGATI V: Secondary glomerular disease, in *The Kidney* edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp 1350-1448.
- EAGEN JW: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11:297-303, 1977.
- PAYDAS S, SOYDAS B, PAYDAS S, et al: Different Glomerulopathies Accompanying Non-Small-Cell Lung Cancer. *M Sinai J Med* 72:279-281, 2005.
- ALPERS CE, COTRAN RS: Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 30:465-473, 1986.
- BURSTEIN DM, KORBET SM, SCHWARTZ MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 22:5-10, 1993.
- COUSER WG, WAGONFELD JB, SPARGO BH, LEWIS EJ: Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med* 57:962-970, 1974.
- ROBINSON WL, MITAS JA, HAERR RW, et al: Remission and exacerbation of tumor-related nephrotic syndrome with treatment of the neoplasm. *Cancer* 54:1082-1084, 1984.
- BERGMANN J, BUCHHEIDT D, WALDHERR R, et al: IgA nephropathy and hodgkin's disease: a rare coincidence. Case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 45:16-19, 2005.
- PANKHURST T, SAVAGE CO, GORDON C, et al: Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 43:1532-1535, 2004.
- EDGAR JD, ROONEY DP, MCNAME B, et al: An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 40:22-25, 1993.
- KNIGHT A, ASKING J, EKBOMA A: Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 100:82-85, 2002.
- UCHINO S, KELLUM JA, BELLOMO R, et al: Beginning and ending supportive therapy for the kidney (Best Kidney) investigators: acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818, 2005.
- STAUDINGER T, STOISER B, MULLNER M, et al: Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 28:1322-1328, 2000.
- SAFIRSTEIN RL: Renal diseases induced by antineoplastic agents, in *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, edited by Schrier RW, Philadelphia, Lippincott, 2001, pp 1175-1188.
- SAFIRSTEIN R, MILLER P, GUTTENPLAN JB: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 25:753-758, 1984.
- BUCKLEY JE, CLARK VL, MEYERTJ, PEARLMAN NW: Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med* 144:2347-2348, 1984.
- LABAYE J, SARRET D, DUVIC C, et al: Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrol Dial Transplant* 20:1275-1276, 2005.

28. ROSSI RM, KIST C, WURSTER U, et al: Estimation of ifosfamide/cisplatin-induced renal toxicity by urinary protein analysis. *Pediatr Nephrol* 8:151-156, 1994.
29. SCHACHT RG, FEINER HD, GALLO GR, et al: Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 48:1328-1334, 1981.
30. PONCE P, CRUZ J, TRAVASSOS J, et al: Renal toxicity mediated by continuous infusion of recombinant interleukin-2. *Nephron* 64:114-118, 1993.
31. CUVELLO-NETO AL, OMAIS WK, YU L, et al: Insuficiência renal aguda infiltrativa causada por doenças linfoproliferativas. *J Bras Nefrol* 19:390-397, 1997.
32. COHEN DJ, SHERMAN WH, OSSERMAN EF, APPEL GB: Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 76:247-256, 1984.
33. KNUDSEN LM, HJORTH M, HIPPE E, for the NORDIC MYELOMA STUDY GROUP: Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 65:175-181, 2000.
34. LIBORIO AB, ABDULKADER RCRM, YU L: Timing of acute renal failure in multiple myeloma: two distinct outcomes? *Nephrol Dial Transplant* 19:3207-3208, 2004.
35. JEHA S: Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 38(Suppl 10):4-8, 2001.
36. DAVIDSON MB, THAKKAR S, HIX JK, et al: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 116:546-554, 2004.
37. CONGER JD: Acute uric acid nephropathy. *Med Clin North Am* 74:859-871, 1990.
38. JEROME KR, COREY L: The danger within. *N Engl J Med* 350:411-412, 2004.
39. BOLES JM, DUTEL JL, BRIERE J, et al: Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 53:2425-2429, 1984.
40. ZAGER RA: Hyperphosphatemia: a factor that provokes severe experimental acute renal failure. *J Lab Clin Med* 100:230-239, 1982.
41. ALTMAN A: Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 28(Suppl 5):3-8, 2001.
42. CAIRO MS, BISHOP M: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127:3-11, 2004.
43. RAZIS E, ARLIN ZA, AHMED T, et al: Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 91:171-174, 1994.
44. HANDE KR, HIXSON CV, CHABNER BA: Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol. *Cancer Res* 41:2273-2279, 1981.
45. RONCO C, BELLOMO R, INGUAGGIATO P, et al: Rasburicase therapy in acute hyperuricemic renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 144:158-165, 2004.
46. PATTE C, SAKIROGLU O, SOMMELET D: European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol* 38(Suppl 10):9-12, 2001.
47. GOLDMAN SC, HOLCENBERG JS, FINKLESTEIN JZ, et al: A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 97:2998-3003, 2001.
48. PUI CH, JEHA S, IRWIN D, et al: Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 15:1505-1509, 2001.
49. WOLF G, HEGEWISCH-BECKER S, HOSSFELD DK, et al: Hyperuricemia and renal insufficiency associated with malignant disease: urate oxidase as an efficient therapy? (abstract) *Am J Kidney Dis* 34:E20, 1999.
50. OLOWU WA, ELUSIYAN JBE, BADEJO SA, et al: Acute renal failure in african children with Burkitt's lymphoma: a comparison of two treatment regimens. *Pediatr Blood Cancer* 46:446-453, 2006.
51. COHEN, EP: Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet* 357:6-7, 2001.
52. ZAGER, RA: Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 46:1443-1458, 1994.
53. HINGORANI SR, GUTHRIE K, BATCHELDER A, et al: Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: incidence and risk factors. *Kidney Int* 67:272-277, 2005.
54. PARIKH CR, McSWEENEY PA, KORULAR D, et al: Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 62:566-573, 2002.
55. WADLEIGH H, HO V, MOMTAZ P, RICHARDSON P: Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 10:451-462, 2003.
56. LEBLOND V, SUTTON L, JACQUIAUD C, et al: Evaluation of renal function in 60 long-term survivors of bone marrow transplantation. *J Am Soc Nephrol* 6:1661-1665, 1995.
57. MOAKE JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589-600, 2002.
58. GEORGE JN, SELBY GB: Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* 33:1073-1074, 2004.
59. HALEVY D, RADHAKRISHMAN J, MARKOWITZ G, et al: Thrombotic microangiopathies. *Crit Care Clin* 18:309-320, 2002.
60. RUGGENENTI P, NORIS M, REMUZZI G: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 60:831-846, 2001.
61. KWAAN HC, GORDON LI: Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol* 106:52-56, 2001.
62. LOHRMANN HP, ADAM W, HEYMER B, et al: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med* 79:368-375, 1973.
63. ANTMAN KH, SKARIN AT, MAYER RJ, et al: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine* (Baltimore) 58:377-384, 1979.
64. MURGO AJ: Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 24:161-177, 1987.
65. VALAVAARA R, NORDMAN E: Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 55:47-50, 1985.
66. MEDINA PJ, SIPOLS JM, GEORGE JN: Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8:286-293, 2001.
67. HUMPHREYS BD, SHARMAN JP, HENDERSON JM, et al: Gemcitabine associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 100:2664-2670, 2004.
68. FUNG MC, STAMIOLO AM, NGUYEN B, et al: A review of hemolytic uremia syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 85:2023-2032, 1999.
69. MOREL-MAROGER L, KANFERA, SOLEZ K, et al: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 15:548-558, 1979.
70. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BERTANI T: Thrombotic microangiopathy, in *Renal Pathology* edited by Tisher CC, (2nd ed), Brenner BM, Philadelphia, Lippincott, 1994, vol 2, pp 1154-1184.
71. GILLET MJ, ARENSON RV, YEW MK, et al: Diagnostic challenges associated with a complex case of cystic pheochromocytoma presenting with malignant hypertension, microangiopathic hemolysis and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20:1014, 2005.
72. PENA CJM, SHOR N: Insuficiência renal aguda pós-renal, em *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Santos OFP, São Paulo, Sarvier, 1997, pp 93-108.
73. PEREIRA BJ, CUVELLO NETO AL, LUTAIF NA: Insuficiência renal aguda obstrutiva: aspectos clínicos e fisiopatológicos, em *Atualidades em Nefrologia* 7, editado por Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, 2004, pp 465-476.
74. KORBET SM: Obstructive urinary, in *Primer on Kidney Diseases* (3rd ed), edited by Greenberg A, Orlando, Academic Press Inc, 2001, pp 336-344.
75. FEUER GA, FRUCHTER R, SERURI E, et al: Selection for percutaneous nephrostomy in gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol* 42:60-63, 1991.
76. LUTAIF NA, YU L, ABDULKADER RC: Factors influencing the non-recovery of renal function after the relief of urinary tract obstruction in women with cancer of cervix. *Ren Fail*:215-223, 2003.

CONDUTA PRÉ, PER E PÓS-OPERATÓRIA NO PACIENTE NEFROPATA

José Augusto Meneses da Silva
Nildo Medeiros Dantas



INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças renais apresentam várias anormalidades clínicas, que podem causar complicações no per e pós-operatórios. Por essa razão, esses pacientes devem ser cuidadosamente avaliados no período pré-operatório para que tais complicações sejam prevenidas, o máximo possível.

O termo nefropata é muito amplo, devendo, portanto, ser classificado em relação ao grau de função renal. Uma maneira prática para essa classificação pode ser por meio da medida do *clearance* de creatinina, que é estimado pela dosagem sérica da creatinina. Atualmente, existem várias fórmulas para se estimar a função renal, com resultados bem próximos ao *clearance* de creatinina convencional. Assim sendo, tais fórmulas são usadas, com maior freqüência, devido à sua rapidez e simplicidade.

A classificação da função renal apresenta cinco estágios: o primeiro apresenta *clearance* de creatinina maior que 90mL por minuto, por 1,73m² de superfície corporal, e albuminúria persistente; o segundo varia de 60mL por minuto a 89mL por minuto, por 1,73m²; o terceiro varia de 30mL por minuto a 59mL por minuto, por 1,73m²; o quarto varia de 15mL por minuto a 29mL por minuto, por 1,73m²; e o quinto, também conhecido como estágio terminal, com *clearance* abaixo de 15mL por minuto, por 1,73m² de superfície corporal.

A partir dessa classificação, podemos avaliar aquele grupo de pacientes com maior probabilidade de desenvolver complicações cirúrgicas devido tanto a razões renais como não-renais: hipercalcemia, infecções, arritmias, hemorragias. Comumente, essas complicações ocorrem nesses pacientes no período per e pós-operatórios. Essa população apresenta mortalidade cirúrgica

elevada e alta morbidade; portanto, são fundamentais monitorização e cuidados específicos nos períodos pré, per e pós-operatórios.

Os pacientes com doença renal até o segundo estágio apresentam menos risco cirúrgico. Já os pacientes que se encontram a partir do estágio três apresentam, progressivamente, maior risco cirúrgico, sendo necessário maior controle, monitorização e cuidados mais intensivos.

O período peroperatório resulta em alterações fisiológicas importantes com múltiplos efeitos colaterais. Distúrbios hidreletrolíticos, exposição a toxinas, alterações hormonais e hemodinâmicas podem causar perda da função renal agudamente. Os pacientes com doença renal em estágios mais avançados apresentam risco aumentado das referidas complicações, devido à inabilidade renal de se adaptar aos tais fatores causados pelo ato cirúrgico.

O objetivo deste capítulo será discutir a prevenção, o manejo e o tratamento dessa população específica, principalmente dos pacientes com doença renal no quinto, já em tratamento de terapia renal substitutiva (TRS).

MORBIDADE E MORTALIDADE CIRÚRGICA

A mortalidade cirúrgica entre os pacientes com doença renal em TRS é aproximadamente 4%, podendo variar entre zero e 47% em casos de emergência. A taxa de morbidade é de, em média, 54%, variando de 12 a 64%¹. A mortalidade e morbidade entre os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca são 10% e 46%, respectivamente. A causa dessas elevadas morbidade e mortalidade deve-se a vários fatores, como alta incidência de coro-

nariopatia e disfunção miocárdica, difícil controle hidreletrolítico e ácido básico, dificuldade de excretar e/ou metabolizar anestésicos e analgésicos, aumento de complicações hemorrágicas, difícil controle pressórico, incluindo hipertensão e hipotensão arterial.

CONTROLE CLÍNICO

Para se fazer um bom controle clínico no pré, per e pós-operatório, são necessárias, avaliações laboratorial completa e nutricional, controle hidreletrolítico e da pressão arterial sistêmica, avaliação e controle cardiovascular, administração adequada de antibióticos, controle metabólico da glicose, bom acesso intravenoso e considerações anestésicas específicas.

TESTES LABORATORIAIS

Os testes laboratoriais de rotina no pré-operatório são: ionograma, glicemia de jejum, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, magnésio, albumina, hemograma completo e coagulograma. Outros testes devem ser realizados, dependendo das necessidades individuais de cada paciente, como, por exemplo, os anêmicos que necessitam de avaliação específica como dosagem de ferro, ferritina etc. Se o paciente usa drogas cuja concentração sérica é importante, como a digoxina, essas devem ser dosadas.

NUTRIÇÃO

A recuperação e a cicatrização do paciente dependem do seu estado nutricional. Assim sendo, a avaliação nutricional no período pré-operatório torna-se fundamental. Tal avaliação pode ser feita por meio da antropometria, avaliação subjetiva global, taxa de catabolismo protéico e concentração sérica da albumina. Em caso de desnutrição, várias condutas podem ser usadas para melhorar o estado nutricional, como eliminar drogas que diminuem o apetite, tratar gastroparesias, usar suplementos nutricionais e, nos pacientes em TRS, adequar e intensificar a diálise.

DIÁLISE INTENSIVA

Acredita-se que, em pacientes submetidos a TRS, intensificar as doses de diálise pode melhorar a evolução e prevenir complicações no período per e pós-operatório. Portanto, alguns autores preconizam diálise diária por alguns dias antes da cirurgia cardíaca e em alguns casos também durante o peroperatório^{2,3}. Entretanto, apesar desses benefícios, uma melhora importante na mortalidade não tem sido observada com a diálise intensiva. Em geral, preconiza-se uma sessão de diálise no dia anterior ao da cirurgia.

CONTROLE HIDRELETROLÍTICO

Um bom controle hidreletrolítico é fundamental para prevenir ou atenuar as possíveis complicações no per e pós-operatórios. Avaliação adequada do volume extracelular antes da cirurgia é necessária para se estimar a

quantidade de líquidos que deve ser administrada. Se o paciente recebe grande quantidade de líquidos durante a cirurgia, hipervolemia, e possível edema pulmonar podem ocorrer, sendo necessário medidas adequadas para seu tratamento imediato, incluindo diálise de emergência sem heparina para evitar hemorragia. Deve-se observar e tratar hipercalcemia e/ou hipocalcemia na pós-diálise, ajustando a concentração do dialisado. Se muito líquido é removido, há risco de hipotensão arterial, principalmente durante a anestesia, que induz uma vasodilatação sistêmica, o que causa várias complicações, incluindo trombose da fístula arteriovenosa do paciente em hemodiálise.

Portanto, uma discussão com o cirurgião e o anestesologista em relação ao volume peroperatório desejável torna-se importante. O tipo e a quantidade do líquido a ser administrados devem ser constantemente revistos. Em pacientes nefropatas até o segundo estágio, pode ser administrado o Ringer-lactato, uma solução que contém potássio. Já nos pacientes nefropatas em estágios mais avançados, a partir do terceiro estágio, a solução a ser administrada deve ser a salina isotônica. Entretanto, pacientes com anormalidades acidobásica e hidreletrolíticas específicas necessitam de diferentes tipos de soluções.

Em casos de cirurgia de emergência, não há tempo para uma avaliação e tratamento adequado do estado hidreletrolítico e acidobásico do paciente. Nesses casos, hipercalcemia é a anormalidade mais comum e importante que ocorre como complicação no período per e pós-operatórios. Assim sendo, em avaliação pré-operatória imediata, deve-se avaliar a concentração de potássio sérico, incluindo eletrocardiograma, cujas alterações são vistas quando o potássio sérico excede 6 a 6,5 mEq/L. Essas alterações resultam do gradiente transcelular do potássio; por essa razão, pacientes em diálise frequentemente não demonstram as alterações eletrocardiográficas porque o potássio corporal total e intracelular está quase sempre mais elevado. Portanto, o julgamento clínico nesse grupo de pacientes é mais importante que os exames complementares.

Se não há alterações eletrocardiográficas e o paciente encontra-se estável com potássio até 6 a 6,2 mEq/L, a cirurgia pode ser iniciada com monitorização rigorosa peroperatória pelo anestesologista. Se há alterações eletrocardiográficas de hipercalcemia e a diálise não pode ser realizada antes da cirurgia, o tratamento clínico deve ser iniciado, incluindo cálcio por via intravenosa nos casos de hipercalcemia grave. Glicose e insulina, agonista beta-adrenérgicos, bicarbonato de sódio e resinas trocadoras de cátions podem ser usados.

A administração de glicose e insulina é o método mais efetivo para mobilizar potássio extracelular para dentro da célula em pacientes com doença renal. Agonistas beta-adrenérgicos, tais como albuterol, são menos efetivos. Bicarbonato de sódio produz pouca redução do potássio sérico e pode induzir a uma sobrecarga de volume. Sua indicação principal seria nos casos de acidose metabólica grave. Um estudo mostrou as mu-

danças no potássio sérico em pacientes com hipercalemia após uma hora de iniciado cada tipo de terapia, em particular nos pacientes com doença renal no quinto estágio. Nenhuma mudança foi observada com o bicarbonato de sódio, com pouca ou nenhuma acidose metabólica. Verificam-se redução de 0,3mEq/L de potássio com a epinefrina; uma resposta similar ao uso do albuterol, que não tem atividade alfa-adrenérgica; redução de 0,85mEq/L de potássio com o uso de insulina e glicose; e redução de 1,3mEq/L com a hemodiálise⁴.

CONTROLE PRESSÓRICO

Hipertensão arterial é muito comum entre os pacientes com doença renal; portanto, a terapia específica no período pré-operatório é importante.

Terapia anti-hipertensiva pode ser necessária se a pressão arterial persiste alta, mesmo após controle da volemia. Nesses casos, principalmente em operações de emergência, a terapia parenteral está indicada, sendo os agentes mais usados o enalapril, o labetalol, a hidralazina (que deve ser usada com bloqueadores beta-adrenérgicos para minimizar o efeito da ativação simpática reflexa), o diltiazem e/ou a nitroglicerina. Se o paciente for monitorizado em unidade de terapia intensiva, o nitroprussiato por via intravenosa também pode ser utilizado.

Uma vez tolerada a ingestão por via oral, o regime anti-hipertensivo habitual pode ser iniciado. É importante salientar que essas medicações devem ser gradualmente introduzidas porque as necessidades medicamentosas no período pós-operatório podem ser diferentes das habituais.

Hipotensão em pacientes nefropatas pode resultar de uma série de fatores, como remoção excessiva de líquidos pela diálise ou uso de diuréticos; disfunção do ventrículo esquerdo; disfunção do sistema nervoso simpático devido à neuropatia autonômica diabética; disautonomia adquirida, comum em pacientes com doença renal; uso de medicações simpaticolíticas; tamponamento do pericárdio e vasodilatação devido ao uso de analgésicos narcóticos, ou outras medicações usadas para aliviar a dor ou ansiedade.

AValiação Cardiovascular

Coronariopatia e disfunção miocárdica são as comorbidades mais frequentes entre os pacientes com doença renal, principalmente em estágios mais avançados. Em alguns estudos, aproximadamente 50% dos pacientes em diálise que se submetem a algum tipo de cirurgia apresentam doença cardiovascular^{5,6}.

A cardiopatia resulta em importante morbidade e mortalidade nos pacientes com doença renal no quarto e quinto estágios, mesmo naqueles não submetidos a operações. Em um estudo prospectivo entre 305 pacientes em diálise seguidos por quatro anos, 114 apresentaram eventos cardiovasculares e 89 faleceram por essa causa. A mortalidade é dez vezes maior que na população geral e 44 vezes mais alta entre os pacientes com doença renal diabética⁷.

A avaliação dos pacientes com suspeita ou conhecida cardiopatia antes de cirurgias não-cardíacas requer a individualização de cada paciente com relação ao seu estado clínico, a presença de outros fatores de risco e o tipo de cirurgia que irá se submeter. Em geral, a força-tarefa do Colégio de Cardiologia e a *American Heart Association* têm publicado guias práticos para a avaliação peroperatória de cirurgias não-cardíacas. Elas enfatizam que a estimativa do risco peroperatório deve integrar determinantes clínicos de risco, incluindo capacidade funcional, risco específico cirúrgico e resultados dos testes de esforço, quando são realizados^{8,9}.

Em outro estudo utilizando o risco clínico estratificado para pacientes com doença renal no quinto estágio, eles foram, primeiramente, estratificados com base na idade (menor ou maior que 50 anos), história de angina, portador de diabetes tipo I, ou insuficiência cardíaca congestiva, e presença de eletrocardiograma anormal (excluindo presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo). Entre os pacientes, aproximadamente 50% não apresentavam nenhuma das características acima citadas sendo classificados como grupo de baixo risco, sem nenhum outro teste cardíaco realizado. O outro grupo de pacientes que apresentou um ou mais dos fatores de risco citados acima foi submetido ao teste de cintilografia miocárdica com tálcio (grupo de alto risco). A mortalidade cardíaca total foi de 17% e 1% nos pacientes de alto risco e nos de baixo risco, respectivamente. Os pacientes do grupo de alto risco com o teste do tálcio positivo apresentavam mortalidade cardíaca mais elevada que aqueles sem alterações ao teste cintilográfico com tálcio¹⁰.

Assim sendo, critérios clínicos podem estratificar pacientes de acordo com seu risco. Pacientes com baixo risco geralmente não requerem avaliações mais detalhadas antes da operação. Pacientes com alto risco requerem testes mais específicos.

Existem, atualmente, vários testes não invasivos para avaliar a presença de coronariopatia. Todos esses testes podem ser utilizados, dependendo da experiência de cada serviço para interpretá-los adequadamente. É importante salientar que pode haver problemas na realização e interpretação de alguns testes devido à própria doença renal. Isso inclui anormalidades no eletrocardiograma e na cintilografia com tálcio, induzidas pelas anormalidades metabólicas da própria doença e também pela incapacidade do paciente de tolerar adequadamente o teste de esforço. Os testes atualmente em uso e com bons resultados são cintilografia miocárdica com tálcio e uso de dipiridamol. Se houver contra-indicação, a ecocardiografia de estresse com dobutamina torna-se uma boa indicação.

Outros testes não-invasivos para avaliar a disfunção miocárdica podem ser realizados no período pré-operatório. A ecocardiografia bidimensional é preferida por fornecer detalhes de anomalias valvulares, além das alterações miocárdicas. Se houver ainda dúvida diagnóstica, pode-se realizar o ecocardiograma transesofágico ou ventriculografia cintilográfica. Esses testes, além

de identificarem pacientes que irão requerer angiografia coronariana, ou que apresentam alto risco cirúrgico, podem também indicar procedimentos que auxiliem na redução da morbidade cardíaca peroperatória. Tais procedimentos incluem terapia medicamentosa intensiva, revascularização profilática, e monitorização peroperatória rigorosa. Nos casos de cirurgia de emergência, quando não há tempo para se avaliar devidamente o paciente, é fundamental, pelo menos, identificar o risco cirúrgico cardíaco do ponto de vista clínico e avaliar os benefícios e malefícios que a operação poderá causar em termos de eventos cardiovasculares significantes.

CONTROLE DE HEMORRAGIA E COAGULAÇÃO

Uma tendência aumentada a hemorragias pode ocorrer em pacientes com doença renal¹¹. Isso freqüentemente se manifesta por sangramentos na cicatriz operatória ou mesmo hemorragias a distância. Entretanto, nem todos os pacientes com doença renal apresentam diáteses hemorrágicas, sendo que alguns podem até mesmo apresentar estados de hipercoagulabilidade¹². A hemorragia em pacientes urêmicos correlaciona-se mais com tempo de sangramento prolongado devido, principalmente, à disfunção plaquetária comum nesse grupo de pacientes. As principais razões dessa disfunção são presença de toxinas urêmicas, anemia, hiperparatireoidismo secundário e uso de ácido acetilsalicílico.

A correção da disfunção plaquetária está recomendada em pacientes com hemorragia ativa. Um grande número de modalidades terapêuticas pode ser usado, entre elas, aumento do hematócrito de 25 para 30% com o uso de transfusões sangüíneas, e de desmopressina na dose de 0,30 µg/kg por via intravenosa ou intranasal, crioprecipitados na dose de 10 unidades por via intravenosa a cada 12 a 24 horas e diálise¹³.

Alguns estudos têm demonstrado boa correlação entre hemorragia clínica e tempo de sangramento medido tanto no braço quanto no dedo^{14,15}. Entretanto, outros autores questionam o valor desse teste, uma vez que um tempo de sangramento normal não prediz com segurança a hemorragia pós-operatória, assim como um teste de sangramento prolongado não prediz hemorragia excessiva. Além disso, a técnica para se fazer o teste apresenta muita variação entre os laboratórios, tornando esse teste pré-operatório não-recomendável. As exceções seriam para os casos de biópsia renal e complicações hemorrágicas no pós-operatório, que não apresentam uma causa clara de diátese hemorrágica, tais como protrombina, tempo de tromboplastina parcial e plaquetas normais¹⁶.

Nos pacientes em hemodiálise, recomenda-se não usar heparina no dia da cirurgia. Se a heparina for usada, deve-se esperar, no mínimo, 4 horas para se normalizar os parâmetros da coagulação antes de se iniciar a cirurgia. Se a operação for de emergência, o efeito da heparina pode ser revertido com o uso de protamina. Nos casos de grandes cirurgias, a diálise com heparina deve ser evitada por 24 a 48 horas, principalmente em

casos de evidência de sangramento pós-operatório de difícil acesso ou em casos em que a hemorragia resulta em conseqüências catastróficas.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Em geral, antibióticos pré, per e pós-operatórios devem ser administrados de acordo com os princípios clínicos e cirúrgicos gerais, incluindo ajuste apropriado das doses em pacientes com doença renal¹⁷.

Pacientes que recebem antibióticos antes de cirurgia para acesso vascular ou peritoneal em TRS apresentam menos complicações infecciosas que aqueles que não recebem tais agentes^{1,18}.

METABOLISMO DA GLICOSE

Uma das principais causas de doença renal é o *diabetes mellitus*, portanto um bom controle glicêmico de pacientes diabéticos que irão submeter-se a qualquer tipo de operação é muito importante. Sabidamente, esses pacientes, quando hospitalizados, apresentam controle glicêmico mais difícil, devido principalmente à mudança na atividade física ou condições co-mórbidas agudas, tais como infecções, vômitos e diarreia, falta de apetite etc. Assim sendo, tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemias podem ser induzidas pela internação. Por essa razão, pacientes com doença renal e diabéticos devem ser cuidadosamente monitorizados com medidas da glicemia pré-prandial e noturnas, monitorização de eletrólitos séricos, observação do bicarbonato de sódio e *anion gap* séricos e cetonemia. Outras recomendações incluem soluções intravenosas contendo dextrose se o paciente está em jejum prolongado e ajuste adequado do uso de insulina.

Pacientes com doença renal não-diabéticos podem também apresentar intolerância à glicose. Como conseqüência, podem apresentar hiperglicemias nos períodos per ou pós-operatórios, especialmente quando recebem soluções parenterais contendo glicose. Portanto, um controle rigoroso da glicemia torna-se mandatório nos pacientes com doença renal, no período pré, per e pós-operatório.

ACESSO INTRAVENOSO

Freqüentes punções intravenosas são comuns em pacientes hospitalizados, podendo destruir futuros acessos vasculares para a hemodiálise em pacientes com doença renal. Também devido à possível estenose de subclávia, cirurgiões e anestesiólogistas devem evitar, sempre que possível, o implante de cateteres centrais nessa veia. Se o paciente já apresenta fístula arteriovenosa, a colocação de cateter central deve ser feita sempre no lado oposto.

A mensuração da pressão arterial ou a punção em veias periféricas no braço onde já existe acesso arteriovenoso para hemodiálise deve ser sempre evitada. A monitorização do funcionamento do acesso vascular para hemodiálise deve ser realizada periodicamente por meio de ausculta com estetoscópio e, em caso de obstrução, devem-se tomar todas as medidas necessárias para o rápido restabelecimento do fluxo nesse acesso.

EFEITOS DA ANESTESIA NA FUNÇÃO RENAL

CARDIOVASCULARES

A causa mais comum de morte nos pacientes com insuficiência renal crônica é a doença cardiovascular, sendo a hipertensão arterial a doença mais freqüente. A hipertrofia ventricular esquerda, combinada com anemia, é encontrada em até 75% dos pacientes que iniciam tratamento dialítico. A insuficiência cardíaca, como resultado de isquemia miocárdica ou hipertensão arterial, pode ser exacerbada pela uremia e *shunts* vasculares para hemodiálise. Na atualidade, a pericardite urêmica é rara^{19,20}.

Pacientes hipertensos mostram oscilação pressórica exagerada durante a indução anestésica e intubação orotraqueal. Enquanto não há evidência significativa que essa resposta pressórica é a causa de mortalidade e morbidade no pós-operatório, é prudente o controle adequado da pressão arterial, a realização de diálise pré-operatória e a adoção de técnicas que minimizem a instabilidade cardiovascular²¹. A medicação anti-hipertensiva deve ser mantida no pré-operatório.

Medicações pré-operatórias como benzodiazepínicos podem ser usadas, pois são, predominantemente, de excreção hepática. Entretanto, a duração e a atividade de seus metabolitos são prolongadas na insuficiência renal.

Pacientes em tratamento dialítico e em uso de anti-hipertensivos podem apresentar hipotensão arterial profunda, após indução anestésica, causada por depleção de volume intravascular após diálise e efeito aditivo de drogas anestésicas e drogas anti-hipertensivas ou por neuropatia autonômica. Hipotensão arterial prolongada no peroperatório é forte preditor de insuficiência renal aguda no pós-operatório²².

NEUROENDÓCRINOS

O sistema neuroendócrino é estimulado por alterações cardiovasculares durante procedimentos anestésicos e cirúrgicos, por meio de alterações nas atividades simpática renal e hormonal. Assim, o efeito vasoconstritor renal é produzido por angiotensina II, endotelinas e catecolaminas, enquanto a vasodilação renal é desencadeada por prostaglandinas, cininas e óxido nítrico. A combinação do efeito vasoconstritor renal, associado à hipotensão arterial e ao uso de drogas, é fundamental na piora da função renal nos pacientes com doença renal.

Os anestésicos inalatórios, com exceção do halotano e do óxido nítrico, são depressores cardíacos e apresentam níveis variáveis de acordo com o agente e conseqüente diminuição na resistência vascular sistêmica e pressão arterial média. Muitos agentes anestésicos também causam aumento da resistência vascular renal. Essa combinação hemodinâmica resulta em depressão do fluxo sanguíneo renal e redução do ritmo de filtração glomerular durante o período peroperatório²².

Dor, ansiedade e estresse aumentam a atividade simpática renal, que produz vasoconstrição renal, com redução do ritmo de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal com conseqüente liberação de renina. A

pressão arterial é freqüentemente mantida à custa do aumento da resistência vascular e conseqüente comprometimento da função renal. A concentração sérica de catecolaminas cai durante a anestesia geral, em uma extensão que varia conforme o agente anestésico e a dose. O estresse cirúrgico e a isquemia tecidual são poderosos estimuladores da liberação de catecolaminas. Assim, agentes inalatórios como halotano, enflurano e isoflurano, que não provocam aumento de catecolaminas, freqüentemente deprimem a função renal de forma leve²³.

O sistema renina-angiotensina pode ser estimulado por vários fatores, como pressão de perfusão renal reduzida e depleção de volume extracelular. Traumatismo cirúrgico e choque hemorrágico causam intenso estímulo nesse sistema. Na anestesia epidural, ocorre supressão do sistema renina-angiotensina, provavelmente devido à perda de tônus simpático renal. A hidratação pré-operatória adequada parece atenuar a liberação operatória de renina. A secreção de aldosterona é controlada fisiologicamente pelo sistema renina-angiotensina. A anestesia pode alterar seu controle, mas alterações na liberação de aldosterona não causam alterações significativas na função renal no peroperatório.

Prostaglandinas são produzidas pelo rim e antagonizam o efeito vasoconstritor renal do sistema renina-angiotensina. As prostaglandinas tornam-se importantes na manutenção do ritmo de filtração glomerular e função tubular, quando a função renal está comprometida. Anti-inflamatórios não-esteróides, utilizados como medicação pré-anestésica e para o tratamento de dor operatória, podem afetar a função renal dependente da síntese de prostaglandina. Como conseqüência, ocorre redução de ritmo de filtração glomerular e precipita-se falência renal.

Os efeitos diretos dos agentes anestésicos estão relacionados à auto-regulação do fluxo renal, transporte de sódio e nefrotoxicidade direta. A auto-regulação é mantida com tiopental, fentanil e halotano. O transporte de água não sofre influência direta com o uso de tiopental e halotano, embora esses agentes causem alterações dose dependentes no hormônio antidiurético e reabsorção tubular de água.

O transporte de sódio é estimulado por doses pequenas de alguns anestésicos como halotano, óxido nítrico e tiopental, mas é inibido em doses elevadas. A inibição é possivelmente um efeito direto, enquanto o estímulo pode ser causado por interação com catecolaminas, angiotensina II e aldosterona.

AVALIAÇÃO ANESTÉSICA

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A avaliação anestésica pré-operatória é essencial no paciente com déficit de função renal. A função cardiorrespiratória deve ser otimizada, assim como o balanço hídrolítico. O limite de fluido diário deve ser avaliado. Paciente com doença renal avançada ou em programa de diálise crônica deve estar, no pré-operatório, clinicamente euvolêmico, não-acidótico, com anemia corrigida e sem disfunção plaquetária.

AVALIAÇÃO PEROPERATÓRIA

A monitorização deve constar de eletrocardiograma, oximetria, capnografia. A monitorização da pressão arterial contínua, na artéria radial, deve ser evitada para preservar futuros locais de fistulas. Na maioria dos procedimentos operatórios, a monitorização da pressão arterial não-invasiva é adequada. O cateter urinário não deveria ser implantado em pacientes anúricos ou oligúricos. Acesso venoso central deve ser implantado nos casos de potencial necessidade de intensa reposição volêmica, durante o ato operatório. A cateterização de artéria pulmonar está indicada para guiar reposição volêmica nos pacientes com insuficiência cardiopulmonar e sepse²¹. No caso de acidose metabólica crônica estar presente, a ventilação-minuto deveria ser aumentada para continuar a compensação respiratória durante a anestesia. O potássio sérico deve ser monitorizado cuidadosamente durante a anestesia de pacientes renais crônicos. A reversão adequada dos bloqueadores neuromusculares deve ser assegurada no momento da extubação.

AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Nos pacientes renais crônicos em programa de diálise, a reposição de líquidos deve ser cuidadosa. A hipercalcemia pós-operatória pode ocorrer e deve ser tratada com urgência, até que a diálise possa ser realizada. Nos pacientes instáveis, os métodos dialíticos contínuos são mais adequados. A analgesia com morfina e meperidina deve ser cuidadosa, devido aos metabolitos ativos excretados pelo rim.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KELLERMAN PS: Perioperative care of the renal patient. *Arch Intern Med* 154:1674-1688, 1994.
2. OKADA H, SUGAHARA S, NAKAMOTO H, et al: Intensive perioperative dialysis can improve the hospital mortality of haemodialysis patients undergoing cardiac surgery. (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 13:2713, 1988.
3. ILSON BE, BLAND PS, JORKASKY DK, et al: Intraoperative versus routine hemodialysis in end-stage renal disease patients undergoing open heart surgery. *Nephron* 61:170-175, 1992.
4. BLUMBERG A, WEIDMANN P, SHAW S, GNADINGER M: Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 85:507-512, 1988.
5. PINSON CW, SCHUMAN ES, GROSS GF, et al: Surgery in long-term dialysis patients. Experience with more than 300 cases. *Am J Surg* 151:567-571, 1986.
6. SCHREIBER S, KORZETS A, POWSNER E, WOLLOCH Y: Surgery in chronic dialysis patients. *Isr J Med Sci* 31:479-483, 1995.
7. BROWN JH, HUNT LP, VITES NP, et al: Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9:1136-1142, 1994.
8. EAGLE KA, BOUCHER CA: Cardiac risk of noncardiac surgery. *N Engl J Med* 321:1330-1332, 1989.
9. EAGLE KA, BRUNDAGE BH, CHAITMAN BR, et al: ACC/AHA Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 27:910-948, 1996.
10. LE A, WILSON R, DOUEK K, et al: Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 24:65-71, 1994.
11. REMUZZI G: Bleeding in renal failure. *Lancet* 1:1205-1208, 1988.
12. PIVALIZZA EG, ABRAMSON DC, HARVEY A: Perioperative hypercoagulability in uremic patients: a viscoelastic study. *J Clin Anesth* 9:442-445, 1997.
13. POWER DJ, HART WELLS EA, HOOTS WK: Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. *Neurosurgery* 57:823-831, 2005.
14. LIU YK, GOLDSTEIN DM, ARORA K, et al: Thigh bleeding time as a valid indicator of hemostatic competency during surgical treatment of patients with advanced renal disease. *Surg Gynecol Obstet* 172:269-274, 1991.
15. LIVIO M, GOTTI E, MARCHESI D, et al: Uremic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 2:1013-1015, 1982.
16. ARONOFF GR, BERNS JS, BRIER ME, et al: Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis* 3:155-193, 1983.
17. ZIBARI GB, GADALLAH MF, LANDRENEAU M, et al: Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kidney Dis* 30:343-348, 1997.
18. GOLPERTA, BRIER ME, BUNKE M, et al: Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies, Academic Subcommittee of the Steering Committee of the 9 Network Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 28:428-436, 1996.
19. BURCHARDI H, KACZMARCZYK G: The effect of anesthesia on renal function. *Eur J Anaesthesiol* 11:163-168, 1994.
20. GUERIN AP, ADDA H, LONDON GM, Marchais SJ: Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nefrol* 56:279-288, 2004.
21. SLADEN RN: Anesthetic considerations for the patient with renal failure. *Anesthesiol Clin North America* 18:863-882, 2000.
22. CRANSHAW J, HOLLAND D: Anaesthesia for patients with renal impairment. *Br J Hosp Med* 55:171-175, 1996.
23. HUNTER JM: Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 102:2-5, 1994.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Maria Ayako Kamimura

Carla Maria Avesani

Lilian Cuppari



INTRODUÇÃO

A doença renal crônica e as condições impostas pelo tratamento dialítico estão associadas com uma série de alterações metabólicas e hormonais, distúrbios gastrintestinais e sintomas decorrentes do acúmulo de toxinas urêmicas que exercem um papel importante sobre a condição nutricional dos portadores dessa enfermidade.

Dentre os vários fatores que afetam adversamente esses pacientes, a desnutrição energético-protéica é um dos mais importantes. De fato, a desnutrição energético-protéica é altamente prevalente em todos os estágios da doença renal crônica. Essa situação torna-se preocupante pelo fato de existir uma forte associação entre desnutrição energético-protéica e mortalidade nessa população¹. No quadro 34.1 estão apresentadas as principais causas da desnutrição energético-protéica em pacientes com doença renal crônica. Por outro lado, o aumento da prevalência de obesidade nessa população de pacientes também tem sido observado. Os estudos sugerem que o excesso de peso, considerado um fator de risco para indivíduos saudáveis, apresenta influência positiva na sobrevida dos pacientes renais crônicos²⁻⁴. Contudo, os fatores envolvidos nessa relação ainda não foram elucidados e mais estudos são necessários para confirmar esses achados.

A avaliação nutricional de portadores de doença renal crônica tem como objetivo identificar os distúrbios nutricionais e possíveis fatores envolvidos, possibilitando assim uma intervenção adequada e monitorização da resposta ao tratamento, de forma a auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado de saúde do paciente. Como um parâmetro isolado não caracteriza a condição nutricional geral do indivíduo, é necessário utilizar uma associação de vários marcadores nutricional

Quadro 34.1 – Causas da desnutrição energético-protéica em pacientes com doença renal crônica^{5,8}.

Consumo alimentar insuficiente
Anorexia
Acúmulo de toxinas urêmicas
Dietas muito restritas ou pouco palatáveis
Alteração no paladar
Doenças gastrintestinais (úlceras, gastrite, gastroparesia)
Sobrecarga hídrica
Anemia (fadiga, desânimo)
Uso excessivo de medicamentos
Co-morbidades associadas como o diabetes e as doenças cardiovasculares
Doenças intercorrentes como infecções e inflamação
Pressão intraperitoneal (DP)
Absorção contínua de glicose (DP)
Peritonites (DP)
Fatores psicológicos (depressão etc.) e sociais (baixa renda etc.)
Fatores catabólicos e alterações metabólicas
Acidose metabólica (proteólise muscular)
Inflamação
Hiperparatireoidismo secundário
Atividade física reduzida
Resistência à ação de hormônios anabólicos como insulina, hormônio do crescimento etc.
Aumento dos hormônios catabólicos, como, por exemplo, paratormônio e glucagon
Bioincompatibilidade das membranas de diálise (HD)
Perda de nutrientes na diálise
– aminoácidos e peptídeos: 10 a 12g/sessão (HD) e 3g/dia (CAPD)
– proteínas: 1 a 3g/sessão (HD) e 5 a 15g/dia (CAPD)
– glicose: ~25g/sessão (HD)
– vitaminas (complexo B e vitamina C)

DP = diálise peritoneal; CAPD = diálise peritoneal ambulatorial contínua; HD = hemodiálise.

nais para melhorar a precisão do diagnóstico nutricional. Para tanto, métodos objetivos (antropometria, composição corporal, parâmetros laboratoriais e consumo alimentar) e subjetivos podem ser empregados na avaliação nutricional desses pacientes.

MÉTODOS OBJETIVOS

ANTROPOMETRIA

As medidas antropométricas proporcionam informações valiosas sobre o estado nutricional de forma prática, segura e com baixo custo. Permitem avaliar de forma objetiva as reservas de tecido adiposo e a massa muscular. A avaliação antropométrica inclui medidas de peso, estatura, circunferência do braço e de pregas cutâneas. Particularmente nos pacientes em hemodiálise, essas medidas devem ser realizadas logo após a sessão de diálise, momento no qual o paciente se encontra mais próximo de seu peso real.

Peso

O peso reflete a soma de todos os componentes corporais do indivíduo. Nos pacientes renais crônicos, deve-se ter muita cautela para sua análise devido aos distúrbios hídricos que são comumente observados nessa população. Nos pacientes em hemodiálise, a mensuração do peso deve ser realizada após a sessão, e naqueles em diálise peritoneal o peso corporal é obtido descontando-se o volume do líquido infundido na cavidade abdominal.

Peso ideal ou desejável

O peso ideal a ser utilizado como referência na avaliação nutricional e para estimar as necessidades de energia, proteínas e de outros nutrientes pode ser obtido a partir da tabela da *Metropolitan Life Insurance Company*⁹ ou, mais facilmente, pela utilização do índice de massa corporal (IMC), sendo: peso ideal ou desejável = $IMC \text{ desejado} \times \text{estatura (m)}^2$.

Adequação do peso

A porcentagem de adequação do peso atual em relação ao ideal ou desejável é calculada a partir da fórmula: adequação do peso (%) = $(\text{peso atual} \times 100) / \text{peso ideal}$, e o estado nutricional pode ser classificado conforme descrito na tabela 34.1.

Tabela 34.1 – Classificação do estado nutricional de acordo com a adequação do peso¹⁰.

Adequação do peso (%)	Estado nutricional
≤ 70	Desnutrição grave
70,1-80	Desnutrição moderada
80,1-90	Desnutrição leve
90,1-110	Eutrofia
110,1-120	Sobrepeso
> 120	Obesidade

Peso ajustado

Quando o valor de adequação do peso obtido for inferior a 95% ou superior a 115%, é necessário corrigir o peso ideal para a determinação da necessidade e para a prescrição de energia e de nutrientes. O peso ajustado é obtido por meio da seguinte equação proposta pelo *National Kidney Foundation*¹¹, sendo: peso ajustado = $[(\text{peso ideal} - \text{peso atual}) \times 0,25] + \text{peso atual}$

Estatura

O atraso no crescimento é evidenciado em crianças portadoras de doença renal crônica. Também persiste mesmo com o início da diálise e após o transplante renal, e é considerado a principal consequência deletéria da doença renal crônica em crianças¹². Em adultos, mesmo saudáveis, a diminuição da estatura em decorrência do avanço da idade é um fato já consolidado. Nos pacientes renais crônicos, além do citado, a presença de doença óssea (osteodistrofia renal) pode levar a uma redução da estatura. Sendo assim, recomenda-se a mensuração anual da estatura dos pacientes com doença renal crônica¹¹. A estatura pode ser obtida utilizando-se o estadiômetro, ou também ser estimada adotando métodos alternativos como altura do joelho, extensão dos braços ou estatura recumbente, na impossibilidade de utilizar o método convencional.

Índice de massa corporal

O IMC é uma forma útil e muito prática de avaliar o estado nutricional. É um índice obtido pela relação peso atual (kg)/estatura (m)², e o critério de diagnóstico nutricional para o IMC baseia-se na classificação da Organização Mundial da Saúde^{13,14} (Tabela 34.2):

Tabela 34.2 – Classificação do estado nutricional de adultos conforme o IMC.

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 16,0	Magreza grau III
16,0-16,9	Magreza grau II
17,0-18,4	Magreza grau I
18,5-24,9	Eutrofia
25,0-29,9	Pré-obeso
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

Contudo, como o IMC não distingue o peso associado à massa magra ou à gordura corporal, torna-se importante investigar a composição corporal, principalmente quando os valores de IMC estiverem nos limites ou fora da normalidade ($\leq 18,5$ ou $\geq 24,9 \text{ kg/m}^2$). Além disso, muitas vezes o IMC pode estar “mascarado” em virtude da retenção hídrica frequentemente presente nos pacientes renais crônicos. Sendo assim, é recomendável a interpretação dos pontos de corte de IMC em associação com outros parâmetros nutricionais.

Circunferências do braço e prega cutânea

A circunferência do braço (CB) representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso do braço. A CB é obtida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano. A circunferência muscular do braço (CMB) avalia a quantidade de massa muscular e é obtida pela seguinte equação: $CMB = CB \text{ (cm)} - \pi [PCT \text{ (mm)}/10]$. A prega cutânea tricípital (PCT) é o parâmetro mais utilizado na prática clínica para avaliar a reserva de gordura corporal. A avaliação da PCT deve ser feita com cuidado devido à grande variabilidade existente tanto inter como intra-avaliador. Assim, é importante a padronização e o treinamento da técnica.

As medidas de braço podem ser realizadas no lado dominante ou no não-dominante, contanto que o mesmo braço seja utilizado nas avaliações subseqüentes. Nos pacientes com acesso vascular, as medidas devem ser realizadas no lado oposto ao do acesso. Vale ressaltar que nos pacientes em hemodálise a tomada de medidas deve ser realizada após a sessão de diálise.

Apesar da utilidade e da fácil aplicabilidade dos parâmetros antropométricos na prática clínica, algumas limitações no emprego dessas medidas devem ser consideradas na avaliação de pacientes com doença renal crônica. Dentre elas vale destacar a falta de padrões de referência nacionais bem como específicos para essa população. Entretanto, essa limitação pode ser minimizada obtendo-se medidas antropométricas periódicas, o que possibilita uma análise longitudinal das possíveis alterações no estado nutricional. A periodicidade com que se recomenda a avaliação antropométrica e demais parâmetros de avaliação nutricional em pacientes com doença renal crônica está demonstrada no quadro 34.2.

COMPOSIÇÃO CORPORAL

O modelo de dois compartimentos (massa magra e gordura corporal), no qual se baseiam muitos dos métodos de avaliação da composição corporal, assume que, assim como na gordura corporal, todos os elementos que compõem a massa magra (predominantemente água, proteínas e minerais) encontram-se nas mesmas proporções para todos os indivíduos. Este último é particularmente improvável nos pacientes com doença renal crônica que apresentam, como principal conseqüência da doença, alterações hidreletrolíticas¹⁵. Além disso, a presença de osteodistrofia renal com perda da massa óssea, condição não raramente encontrada nessa população, pode representar outra fonte de erro na avaliação da composição corporal¹⁶.

Existem atualmente várias técnicas de aferição dos compartimentos corporais tais como diluição de isótopos, contagem de potássio total, *near-infrared interaction*, além de outras que se encontram resumidas na tabela 34.3. No entanto, a aplicabilidade da maioria dessas técnicas fica limitada por apresentar custo elevado e por requerer alta tecnologia, local apropriado e avaliadores especializados.

A absorptometria de raios X de dupla energia é o método recomendado pelo *National Kidney Foundation*¹¹ para a avaliação da composição corporal de pacientes renais crônicos por ser um método preciso e por sofrer menor influência das variações hídricas. No entanto, na rotina clínica desses pacientes, os métodos do somatório de pregas cutâneas e da bioimpedância elétrica têm sido adotados com maior freqüência em função da praticidade, da rapidez e pelo custo relativamente baixo.

Quadro 34.2 – Monitorização do estado nutricional na rotina clínica do paciente com doença renal crônica: parâmetros e sugestão de periodicidade para avaliação¹¹.

Parâmetro	Avaliação			
	Mensal	Quadrimestral	Semestral	Anual
Peso, IMC, adequação de peso	X e conforme necessário			
Estatuta				X
Circunferência do braço, circunferência muscular do braço, área muscular do braço, área de gordura do braço e prega cutânea			X e conforme necessário	
Composição corporal			X	
Albumina	X			
Transferrina, creatinina, colesterol e uréia			X e conforme necessário	
Equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA)		X (conservador e diálise peritoneal)	X (hemodálise)	
Consumo alimentar		X e conforme necessário		
Avaliação global subjetiva (AGS)		X		

Tabela 34.3 – Técnicas de avaliação da composição corporal¹⁷.

Técnicas	Medidas	Precisão	Reprodutibilidade	Utilidade
Ativação de nêutron	Nitrogênio e cálcio	↑↑	↑↑	↓
Tomografia computadorizada	Gordura corporal e osso	↑	↑	↓
Ressonância magnética	Gordura corporal	↑	↑	Moderada
Absortometria de raios X de dupla energia	Gordura corporal, massa magra e osso	↑	Moderada	↑
Hidrodensitometria	Gordura corporal	↑	Moderada	Moderada
Bioimpedância elétrica	Água corporal	↑↑	Moderada	↑
Pregas cutâneas	Gordura corporal	Moderada a ↑	Moderada	↑↑

Absortometria de raios X de dupla energia

A absortometria de raios X de dupla energia, que foi inicialmente desenvolvida para avaliar o conteúdo mineral ósseo na investigação de doenças como a osteoporose, atualmente é considerada um método de boa precisão para avaliar a composição corporal¹⁸. Essa técnica é baseada na atenuação de raios em diferentes níveis de energia e permite realizar a mensuração corporal total e por segmentos (cabeça, tronco e membros). O princípio básico da absortometria é a utilização de uma fonte de raios X com um filtro que converte um feixe de raios X em picos fotoelétricos de baixa e alta energias que atravessam o corpo do indivíduo. A obtenção dos compartimentos corporais é feita pela medida da atenuação desses picos fotoelétricos.

A principal limitação desse método está associada à incapacidade de detectar a quantidade de água contida na massa magra. Isso se deve ao fato de que os principais componentes da massa magra, as proteínas e os fluidos corporais, apresentam coeficientes de atenuação similares, de tal forma que não são diferenciadas pela absortometria. Sendo assim, assume-se que 73,2% da massa magra corresponde à água. As vantagens e as desvantagens do método da absortometria de raios X de dupla energia estão demonstrados no quadro 34.3.

Somatório de pregas cutâneas

Na técnica do somatório de pregas cutâneas, a composição corporal é estimada utilizando-se o somatório das pregas bicipital, tricipital, subescapular e supra-ilíaca, conforme a equação de Durnin e Womersley (1974)¹⁹: densidade corporal = $(A - B) \times \log \Sigma 4$ pregas. Onde: A e B são coeficientes elaborados de acordo com a idade e o gênero. A partir do valor de densidade corporal, o percentual de gordura corporal total é determinado utilizando a fórmula de Siri (1961)²⁰: gordura corporal (%) = $4,95/\text{densidade corporal} - 4,50 \times 100$. A massa corporal magra é obtida subtraindo-se a gordura corporal do peso total do indivíduo.

A composição corporal avaliada pelo somatório de pregas cutâneas apresenta boa correlação com as medidas obtidas pela absortometria de raios X de dupla energia nos pacientes renais crônicos²¹⁻²³. Em recente estudo com pacientes submetidos à hemodiálise, em que a absortometria de raios X de dupla energia foi utilizada como referência, o método do somatório de pregas cutâ-

Quadro 34.3 – Atributos do método da absortometria de raios X de dupla energia.

Vantagens	Desvantagens
Não é invasivo	Não mede a água corporal
Apresenta alta precisão	É necessário um local apropriado
Mede os compartimentos de gordura, massa magra e conteúdo ósseo	Requer um avaliador especializado
É de rápida execução	Alto custo
Não necessita de nenhum preparo ou requisito especial do avaliado para a realização do exame	Não é aplicável na prática clínica

Quadro 34.4 – Atributos do método do somatório de pregas cutâneas.

Vantagens	Desvantagens
Não é invasivo	Não mede a água corporal
É prático e de rápida execução	Não mede o conteúdo ósseo
Baixo custo	Sofre influência da retenção hídrica
Apresenta precisão moderada	Baixa precisão em obesos
O avaliador é facilmente treinado	Apresenta variação inter e intra-avaliador

neas mostrou-se superior à bioimpedância elétrica na mensuração da gordura corporal. O método da bioimpedância elétrica mostrou uma tendência a subestimar as medidas de gordura corporal nos homens e a superestimar os valores nas mulheres²³. O quadro 34.4 resume os principais atributos do método do somatório de pregas cutâneas.

Bioimpedância elétrica

A bioimpedância elétrica baseia-se no princípio de que os componentes corporais oferecem uma resistência diferenciada à passagem da corrente elétrica. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência. Uma corrente elétrica imperceptível de 500 a 800mA e 50kHz é introduzida pelos eletrodos distais e captada pelos eletrodos

proximais, gerando a resistência (medida de oposição pura ao fluxo de corrente elétrica através do corpo) e a reatância (oposição ao fluxo de corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular). Após identificar os níveis de resistência e reatância do organismo à corrente elétrica, esses valores são analisados em um *software* que calcula a água corporal total e, assumindo uma hidratação constante, prediz a quantidade de massa magra. Para pacientes com alterações no estado de hidratação, *softwares* específicos devem ser utilizados para o cálculo da água corporal e da massa magra. Cabe lembrar que, em pacientes em hemodiálise, a bioimpedância elétrica deve ser aplicada após a sessão de diálise e no lado contrário ao do acesso vascular.

O quadro 34.5 fornece as limitações e facilidades da utilização da bioimpedância elétrica em pacientes com doença renal crônica.

Os métodos do somatório de pregas cutâneas e da bioimpedância elétrica têm sido os mais utilizados na prática clínica do cuidado com o paciente renal crôni-

co. O primeiro tem-se mostrado um método mais confiável para avaliar o compartimento de gordura corporal, enquanto o segundo tem sido útil para averiguar as quantidades de líquido corporal e de massa magra.

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Os parâmetros bioquímicos compreendem mais uma etapa da avaliação do estado nutricional de pacientes com doença renal crônica. Por meio desses, é possível avaliar a condição da reserva de proteínas viscerais (albumina, pré-albumina, transferrina), de proteína somática (creatinina sérica) e da competência imunológica. Além disso, alguns marcadores bioquímicos, como a uréia e a creatinina plasmáticas e o colesterol total, podem auxiliar na interpretação dos resultados de consumo alimentar. No entanto, a doença renal crônica *per se* pode alterar os valores dessas medidas laboratoriais, de tal forma que sua interpretação deve ser feita com cautela. Sendo assim, os parâmetros bioquímicos constituem apenas mais um instrumento para auxiliar no diagnóstico e monitorização do estado nutricional. Portanto, não devem ser utilizados isoladamente, mas em conjunto com parâmetros antropométricos e com métodos que avaliam o consumo alimentar²⁴. Além disso, para a detecção precoce de mudanças no estado nutricional é fundamental a monitorização longitudinal dos marcadores bioquímicos do paciente e não apenas se restringir à comparação com os valores de normalidade.

Nos pacientes em hemodiálise, os parâmetros bioquímicos são rotineiramente obtidos pré-diálise (imediatamente antes) e naqueles em diálise peritoneal após a estabilização da diálise em determinada dose.

A tabela 34.4 mostra os limites de normalidade de cada parâmetro para indivíduos saudáveis, os valores desejados para renais crônicos e suas respectivas limitações.

Quadro 34.5 – Atributos do método da bioimpedância elétrica.

Vantagens	Desvantagens
Não é invasivo	É influenciada pelo estado de hidratação
É prático e de rápida execução	Não mede o conteúdo ósseo
Apresenta alta acurácia e reprodutibilidade	O instrumento de frequência simples não detecta as variações do volume hídrico da cavidade abdominal
O custo é relativamente baixo	A técnica não é validada em amputados
Estima água intra e extracelular	
Deriva valores de resistência e reatância	
Fácil treinamento do avaliador	
Apresenta mínima variação intra e interavaliador	

Tabela 34.4 – Parâmetros bioquímicos mais utilizados na avaliação nutricional do paciente com doença renal crônica: respectivos limites de normalidade, valores desejados na doença renal crônica e principais limitações²⁴.

Parâmetro	Limites de normalidade	Valores desejados na DRC	Limitações
Albumina (g/dL)	3,5-5,0 (método VBC)	> 4,0	Vida média longa (17 a 19 dias) Aumenta na desidratação Reduz na hipervolemia Reduz na presença de inflamação
Pré-albumina (mg/dL)	19-38	> 30	Reduz na inflamação Pode estar aumentada por catabolismo renal reduzido
Transferrina (µg/dL)	250-450	DLN	Reduz na inflamação Aumenta na deficiência de ferro Reduz na sobrecarga de ferro
Creatinina (mg/dL)	0,6-1,2	Diálise: >9	Estágio não-dialítico da DRC
Contagem total de linfócitos (mm ³)	1.500-4.000	DLN < 1.200 pode ser significativo para DEP	Aumenta em infecções agudas Diminui em doenças relacionadas à deficiência do sistema imune e com o uso de corticosteróides
Uréia (mg/dL)	10-45	Não determinado	Aumenta em estados hiper-catabólicos
Colesterol (mg/dL)	< 200	DLN < 150 pode ser significativo para DEP	Diminui na inflamação

VBC = método colorimétrico verde de bromocresol; DLN = dentro dos limites de normalidade; DEP = desnutrição energético-protéica.

Albumina sérica

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e tem como função manter a pressão oncótica e servir como o principal carreador protéico de drogas, hormônios, enzimas e de elementos traços. A hipoalbuminemia ocorre em vários tipos de desnutrição e é indicativa de um prognóstico ruim. Por essa razão, passou a ser utilizada para auxiliar na avaliação nutricional clínica de pacientes hospitalizados e, subsequentemente, de renais crônicos. No entanto, a albumina sérica apresenta vida média longa, de 17 a 19 dias, o que a torna um marcador tardio de desnutrição²⁵.

Na doença renal crônica, a presença de hipoalbuminemia está associada com o aumento das taxas de morbidade e mortalidade, como já demonstrado em estudos anteriores que incluíram pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal¹. No entanto, a hipoalbuminemia pode estar associada tanto a fatores nutricionais quanto a outros não-nutricionais. A ingestão alimentar reduzida, frequentemente presente nesses pacientes, é um fator nutricional que pode levar a pequenas reduções nos níveis séricos de albumina. Já a presença de infecção e/ou inflamação, o estado de hidratação, a perda urinária e peritoneal de albumina e a acidemia constituem fatores não-nutricionais que também levam à redução na concentração sérica dessa proteína. Recentemente, tem sido demonstrado que os fatores não-nutricionais parecem exercer um papel mais importante que os fatores nutricionais sobre os níveis de albumina sérica²⁶. Conseqüentemente, a hipoalbuminemia não necessariamente caracteriza um estado de desnutrição energético-protéica, sendo que o estado clínico do paciente também deve ser considerado²⁶.

A inflamação constitui o fator não-nutricional capaz de influenciar a concentração sérica de albumina que mais tem merecido destaque na literatura. A razão para tal consiste no fato de pacientes com doença renal crônica apresentarem vários fatores capazes de iniciar um processo inflamatório. Tem sido sugerido que a toxicidade urêmica, a presença de co-morbidades (*diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares etc.), a bioincompatibilidade com as membranas ou soluções de diálise e o acesso vascular constituem os fatores mais comuns capazes de iniciar a resposta inflamatória. Na vigência de quadros inflamatórios agudos ou crônicos, ocorre um aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda positivas como proteína C reativa (PCR), amilóide A-séica, fibrinogênio e outras, em detrimento da síntese hepática de proteínas de fase aguda negativa, como albumina, transferrina, pré-albumina e outras²⁷. De fato, alguns estudos têm observado uma relação inversa entre níveis séricos de albumina e proteínas de fase aguda positivas, como, por exemplo, a PCR^{26,28}. Como consequência desses achados, alguns autores têm sugerido que a medida da PCR pode tornar-se mais um componente da avaliação nutricional de pacientes em diálise, na tentativa de identificar a causa da hipoalbuminemia (por desnutrição ou em razão de alguma lesão inflamatória) e de auxiliar na intervenção (aumento da inges-

tão alimentar ou tratamento do distúrbio clínico presente, ou ambos)²⁴. Com base nessas informações, é importante ressaltar que, na concomitância de quadros de inflamação, a especificidade da albumina sérica como um marcador nutricional encontra-se comprometida^{11,29}.

Apesar das limitações mencionadas anteriormente, a albumina continua sendo um bom marcador de morbidade e mortalidade de pacientes em diálise. Por essa razão, o comitê de *experts* do *National Kidney Foundation*¹¹ recomenda que a concentração sérica de albumina de pacientes com doença renal crônica seja igual ou maior que o limite inferior da normalidade (aproximadamente 4g/dL, se mensurado pelo método colorimétrico verde de bromocresol) e que seja avaliada mensalmente nos pacientes em diálise¹¹.

Pré-albumina (transtiretina)

É uma proteína que faz parte do complexo de proteínas carreadoras do retinol e tem sido utilizada como um marcador do estado nutricional em indivíduos com e sem doença renal crônica. Embora a pré-albumina apresente uma vida média menor que a da albumina (cerca de 2 a 3 dias *versus* 17 a 19 dias, respectivamente), não há evidências suficientes para concluir que a pré-albumina é mais sensível que a albumina para detectar estado de desnutrição em pacientes renais crônicos¹¹.

Na doença renal crônica, a utilização da pré-albumina como marcador do estado nutricional apresenta algumas limitações semelhantes àquelas encontradas para a albumina. Sabe-se que, assim como a albumina, a pré-albumina também é uma proteína de fase aguda negativa e, na vigência de um processo inflamatório, sua síntese hepática encontra-se reduzida, independente do estado nutricional do paciente. Além disso, pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida tendem a apresentar um aumento nos níveis séricos de pré-albumina, ocasionado por redução do seu catabolismo renal³⁰. Nesse contexto, fica claro que vários fatores não-nutricionais promovem alteração na concentração sérica de pré-albumina, o que reforça a importância de não utilizá-la como único marcador do estado nutricional de pacientes com doença renal crônica.

Os níveis séricos de pré-albumina também estão relacionados com a sobrevida de pacientes em diálise. Alguns estudos têm demonstrado que valores séricos inferiores a 30mg/dL estão associados com o aumento do risco de mortalidade³¹. Por essa razão, têm sido recomendado que os valores de pré-albumina sérica se mantenham iguais ou maiores que 30mg/dL¹¹. O comitê de *experts* do *National Kidney Foundation* recomenda que a pré-albumina seja utilizada quando houver necessidade de se confirmar o diagnóstico de desnutrição energético-protéica¹¹. No entanto, o alto custo envolvido na dosagem dessa proteína inviabiliza seu uso na rotina clínica.

Transferrina

Apresenta vida média entre 8 e 12 dias e, portanto, responde mais rapidamente que a albumina diante de mudanças no estado protéico. Tem como principal função

transportar o ferro para a medula óssea, de tal forma que sua concentração está diretamente ligada à reserva de ferro no organismo. Esse ponto merece atenção especial, já que pacientes renais crônicos em diálise frequentemente apresentam alterações no *status* de ferro. Nessas situações, o fígado pode aumentar ou diminuir a síntese de transferrina, razão pela qual seu uso como marcador do estado nutricional nessa população de pacientes merece cautela²⁴.

A concentração de transferrina também está sujeita a alterações diante de enteropatias, quadros inflamatórios, estados catabólicos agudos, terapia com reposição de ferro e uso de desferroxamina. Com base nessas informações, o uso da transferrina como marcador do estado nutricional merece cautela e deve limitar-se apenas aos pacientes com reserva de ferro estável, dentro da faixa de normalidade e que não apresentem nenhuma das alterações mencionadas anteriormente²⁴.

Creatinina sérica

Em pacientes em diálise, com pouca ou nenhuma função renal residual, os baixos níveis séricos de creatinina são sugestivos de massa muscular diminuída e de ingestão protéica de carnes reduzida. O nível de creatinina sérica também é um preditor de evolução clínica nesses pacientes. De fato, pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal com creatinina sérica inferior a 9mg/dL apresentam maior risco de mortalidade¹. Dessa forma, pacientes em diálise que não apresentam função renal residual importante e que apresentam nível sérico de creatinina inferior a aproximadamente 10mg/dL devem ser avaliados para averiguar a presença de desnutrição energético-protéica e a redução de massa muscular¹¹. Vale ressaltar a necessidade de cautela na consideração desses pontos de corte em indivíduos com pequena compleição física.

Competência imunológica

A competência imunológica é avaliada principalmente por meio da contagem total de linfócitos (% linfócitos x leucócitos/100) e pela resposta à sensibilidade a testes cutâneos. Esses testes são utilizados para avaliar de maneira superficial a competência imunológica momentânea, indicando as condições de defesa celular do organismo. No entanto, pacientes com doença renal crônica apresentam uma condição crônica de deficiência do sistema imunológico, a despeito da condição nutricional. Por essa razão, a aplicação desses testes deve ser criteriosa e sempre utilizada em conjunto com outros marcadores nutricionais²⁴.

Uréia plasmática

A uréia plasmática pode ser utilizada como um coadjuvante na avaliação da ingestão protéica de pacientes renais crônicos. Em pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal, os níveis reduzidos de uréia plasmática são sugestivos de ingestão protéica diminuída e estão correlacionados com o aumento da taxa de mortalidade³². Por essa razão, pacientes com uréia plasmática di-

minuída necessitam de uma avaliação mais criteriosa da condição nutricional¹¹. Por outro lado, situações que promovem aumento do catabolismo protéico podem levar a um aumento da uréia plasmática, mesmo que o paciente apresente ingestão protéica reduzida. Sendo assim, é importante que a concentração de uréia seja analisada em conjunto com os resultados da avaliação do consumo alimentar, de forma que a ingestão protéica do paciente seja mais bem caracterizada.

Colesterol total

Níveis de colesterol sérico muito reduzidos podem ser indicativos de ingestão alimentar insuficiente. Em pacientes em hemodiálise, o colesterol sérico é considerado um preditor independente de mortalidade¹. De fato, o risco de mortalidade quando a concentração sérica de colesterol de jejum é inferior a 150mg/dL é significativamente maior¹. Em vista desses achados, pacientes com doença renal crônica com níveis de colesterol plasmático abaixo de 150mg/dL e/ou que apresentem redução gradual e persistente, devem ser avaliados para detectar deficiência do estado nutricional e presença de outras co-morbidades¹¹.

AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

De forma geral, os estudos mostram que o consumo alimentar de pacientes com doença renal crônica é frequentemente inferior ao recomendado para atender suas necessidades, particularmente no que diz respeito à energia e à proteína³³. O consumo alimentar reduzido nessa população de pacientes é um fator importante que contribui para o desenvolvimento de desnutrição energético-protéica e conseqüentemente para as elevadas taxas de morbimortalidade²⁴. Assim, a monitorização do consumo alimentar, tanto quantitativo como qualitativo, é de fundamental importância na prevenção da desnutrição e na avaliação da adequação das intervenções dietéticas.

Dentre os métodos frequentemente empregados, estão o recordatório alimentar de 24 horas, o registro alimentar e o questionário de frequência alimentar. Os critérios de escolha, a forma de utilização desses métodos e suas vantagens e desvantagens para a aplicação na população de pacientes com doença renal crônica são semelhantes ao da população em geral. Entretanto, em função de peculiaridades do tratamento de pacientes com doença renal crônica, alguns cuidados devem ser tomados, especialmente na escolha dos dias a serem avaliados. No quadro 34.6 estão descritos os principais aspectos a serem considerados.

Especificamente em se tratando do consumo protéico, a utilização da excreção da uréia como marcador bioquímico permite estimar a ingestão desse nutriente nessa população de pacientes em qualquer fase da doença. As fórmulas para o cálculo do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio – *protein equivalent of total nitrogen appearance* (PNA) – ou como anteriormente denominado PCR (*protein catabolic rate*) estão apresentadas no quadro 34.7 e a interpretação dos resultados encontra-se no quadro 34.8.

Quadro 34.6 – Aspectos importantes que devem ser considerados na utilização de métodos de avaliação do consumo alimentar em pacientes com doença renal crônica²⁴.

Recordatório 24 horas	Para pacientes em hemodiálise três a quatro dias de recordatório devem ser obtidos em um período de duas semanas. Esses dias devem incluir um ou dois dias da semana, um dia do final de semana e pelo menos um dia no qual o paciente é submetido a tratamento hemodialítico A entrevista pode ser feita durante a sessão de hemodiálise para recordar o consumo alimentar do dia anterior. Porém, dessa forma, o dia da diálise não será incluído. Para incluir esse dia, o entrevistador pode recordar com o paciente o que ele já ingeriu até aquele momento e terminar a entrevista na próxima sessão de diálise
Registro alimentar	O período de tempo do registro deve ser de no mínimo três dias e no máximo cinco dias. Para pacientes em hemodiálise, pelo menos um dos dias da sessão de hemodiálise deve ser incluído O registro detalhado da quantidade de líquido ingerido é particularmente importante para esses pacientes
Questionário de frequência alimentar	É muito útil para avaliar a frequência de consumo de grupos de alimentos fontes de nutrientes importantes na dieta de pacientes com insuficiência renal, tais como fósforo, proteína, sódio e potássio. Porém, não existe até o momento instrumento validado para essa população de pacientes

Quadro 34.7 – Fórmulas para o cálculo do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA)¹¹.

<p>Fase não-dialítica ou tratamento conservador $PNA \text{ (g proteína/dia)} = (NUU \text{ (g)} + 0,031 \text{ g N/kg}) \times 6,25$ Onde: $NUU = \text{nitrogênio uréico urinário} = \text{volume urinário 24h (L)} \times [\text{uréia urinária (g/L)} + 2,14]$</p>
<p>Hemodiálise <i>PNA da primeira sessão da semana</i> $PNA \text{ (g/kg/dia)} = NUS \text{ pré-díálise} + \{[36,3 + (5,48 \times Kt/V)] + (53,5 \div Kt/V)\} + 0,168$ Onde: $NUS = \text{nitrogênio uréico sérico (mg/dL)} = \text{uréia sérica (mg/dL)} + 2,14$ Para pacientes com função renal residual significativa o nitrogênio uréico sérico pré-díálise (NUS) deve ser ajustado (NUS_a): $NUS_a = NUS \{1 + [0,79 + (3,08 \div Kt/V)] \times Kt/V\}$ Onde: $Kr = \text{clearance de uréia em mL/min}$ $V = \text{volume corporal em litros}$</p>
<p>Cálculo do Kt/V $Kt/V = -\text{Ln} (R - 0,008 \times t) + [4 - (3,5 \times R)] \times UF \div P$ Onde: $\text{Ln} = \text{logaritmo natural}$ $R = NUS \text{ pós-díálise} \div NUS \text{ pré-díálise}$ $t = \text{duração da sessão de HD em horas}$ $UF = \text{volume de ultrafiltração em litros}$ $P = \text{peso pós-díálise em kg}$</p>
<p>Diálise peritoneal $PNA \text{ (g proteína/dia)} = 10,76 (0,69 \times UNA + 1,46)$ Onde: $UNA = (Vd \times DUN) + [(Vu \times UUN) \div t]$ $Vd \text{ e } Vu = \text{volume de dialisato drenado e volume de urina em litros}$ $DUN \text{ e } UUN = \text{concentração do nitrogênio uréico do dialisato e da urina em mg/L}$ $t = \text{tempo de coleta em minutos}$</p>

Quadro 34.8 – Interpretação do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA).

1. O PNA pode ser usado como estimativa da ingestão de proteína somente quando o paciente estiver em balanço nitrogenado neutro. Uma forma prática de avaliar essa condição é investigar se o paciente não apresenta nenhum processo infeccioso, inflamatório e catabólico. Se não faz uso de medicamentos que aumentem o catabolismo (por exemplo, glicocorticóides) e se o peso ou outros parâmetros antropométricos estão estáveis
2. Em pacientes catabólicos, o PNA excederá a ingestão de proteína de acordo com o grau de catabolismo de proteínas endógenas
3. Em pacientes em anabolismo, o PNA subestimar a verdadeira ingestão de proteína
4. O PNA medido em um só dia pode não refletir a ingestão protéica habitual
5. Quando a ingestão protéica é muito elevada, o PNA subestima a verdadeira ingestão de proteína, provavelmente pelo aumento da excreção de nitrogênio não medido (por exemplo, pele e respiração)
6. Para os pacientes com função renal residual, é importante que a urina tenha sido colhido corretamente, caso contrário o resultado do PNA fica comprometido

MÉTODOS SUBJETIVOS

As informações sobre a história do paciente, incluindo as queixas relacionadas ao estado nutricional, a presença de enfermidades e sintomas, os medicamentos em uso, a história familiar e os fatores econômicos e psicossociais, são componentes importantes para a avaliação nutricional do paciente com doença renal crônica. Quanto ao exame físico, os sinais e os sintomas associados à desnutrição desenvolvem-se apenas em estágios mais avançados de depleção nutricional, sendo que pele, cabelos, lábios, olhos e língua têm maior probabilidade de refletir deficiências nutricionais mais precocemente por serem tecidos de rápida proliferação. Além disso, os sinais físicos relacionados à doença renal podem confundir a avaliação. Sendo assim, o diagnóstico de deficiência nutricional não deve basear-se exclusivamente nos achados físicos. A avaliação global subjetiva é um método amplamente utilizado na avaliação do estado nutricional de pacientes com doença renal crônica e realizada por meio da combinação de parâmetros subjetivos para a identificação da desnutrição.

AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA DO ESTADO NUTRICIONAL (AGS)

A AGS foi inicialmente desenvolvida para avaliar o estado nutricional de pacientes hospitalizados no pós-operatório e vem sendo largamente utilizada em diversas condições clínicas. Essa avaliação baseia-se na história clínica e no exame físico do indivíduo. A história clínica consiste em abordar aspectos como a redução de peso nos últimos seis meses, alterações na ingestão dietética, presença de sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e anorexia) e capacidade funcional relacionada ao estado nutricional. Assim, cada item é classifi-

cado em A, B ou C, de acordo com a gravidade. O exame físico inclui aspectos como a diminuição de gordura subcutânea (na região abaixo dos olhos, tríceps e bíceps), diminuição de massa muscular (na região das têmporas, ombros, clavícula, escápula, costelas, músculos interosseos do dorso da mão, joelho, panturrilha e quadríceps), presença de edema resultante da desnutrição e ascite, que são definidos como normal, leve, moderado ou grave. Pela combinação desses parâmetros subjetivos de avaliação nutricional, os pacientes são classificados em bem nutrido, desnutrido leve/moderado ou desnutrido grave³⁴. Mais recentemente, vários modelos adaptados da AGS vêm sendo desenvolvidos. O formulário original da AGS proposto por Detsky et al³⁴ encontra-se na figura 34.1.

A AGS apresenta a vantagem de ser um método de baixo custo, rápido, com boa reprodutibilidade e com boa correlação com métodos objetivos. Além disso, oferece um diagnóstico global do estado nutricional do paciente e pode ser realizada por qualquer profissional da saúde, desde que receba treinamento adequado. Cabe salientar que nos pacientes em hemodiálise a AGS deve ser realizada sempre após a sessão de diálise, momento no qual o paciente se encontra mais próximo do seu "peso seco".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOWRIE EG, HUANG WH, LEW NL: Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison. *Am J Kidney Dis* 26:220-228, 1995.
2. FLEISCHMANN E, TEAL N, DUDLEY J, et al: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:1560-1567, 1999.
3. JOHNSON DW, HERZIG KA, PURDIE DM, et al: Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 20:715-721, 2000.
4. KALANTAR-ZADEH K, BLOCK G, HUMPHREYS MH, KOPPLE JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63:793-808, 2003.
5. APARICIO M, CHAUVEAU P, COMBE C: Nutrition therapy and the progression of renal disease, in *Handbook of Nutrition and the Kidney* (4th ed), edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 214-232.
6. JOHNATHAN DL, GOODSHIP THJ: Nutrition requirements of hemodialysis patients, in *Handbook of Nutrition and the Kidney* (4th ed), edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 118-125.
7. VYCHYTL A, HÖRL W: Nutrition and peritoneal dialysis, in *Handbook of Nutrition and the Kidney* (4th ed), edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 253-271.
8. CUPPARI L, AVESANI CM, MENDONÇA COG, et al: Doenças renais, in *Nutrição Clínica no Adulto* (1^a ed), Cuppari L, São Paulo, Manole, 2002, pp 167-199.
9. METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY: Metropolitan life insurance company. *Stat Bull Metropol Insur Co*, 64:2-9, 1983.
10. BLACKBURN GL, THORNTON PA: Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am* 63:1103-1112, 1979.
11. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION – KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE: Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35:17-37, 2000.

NOME: _____ DATA: _____

1ª PARTE: HISTÓRIA MÉDICA

1. Mudança de peso

A) Peso de 6 meses atrás: _____ Peso atual: _____ Mudança de peso: _____ kg _____ %

A	B	C

B) Porcentagem de mudança: _____ ganho ou redução < 5%
 _____ 5-10% redução
 _____ > 10% redução

A	B	C

C) Mudança de peso nas últimas duas semanas: _____ aumento
 _____ sem alterações
 _____ diminuição

A	B	C

2. Ingestão dietética

A) _____ não mudou (adequado)
 _____ não mudou (inadequado)

B) _____ houve mudança

Tipo de mudança: _____ dieta sólida com quantidade insuficiente
 _____ dieta líquida normocalórica
 _____ dieta líquida hipocalórica
 _____ jejum

A	B	C

3. Sintomas gastrointestinais

Sintomas: Frequência*/Duração*

() nenhum _____

() náuseas _____

() vômitos _____

() diarreia _____

() anorexia _____

4. Capacidade funcional (relacionada com o estado nutricional)

A) _____ sem alteração
 _____ com alteração _____ duração

Tipo:

_____ moderado (dificuldade para trabalhar, andar e fazer as atividades normais)
 _____ grave (acamado ou o tempo todo sentado)

A	B	C

B) Mudança nas últimas duas semanas: _____ apresentou melhora
 _____ não modificou
 _____ piorou

A	B	C

2ª PARTE: EXAME FÍSICO

5. Evidência de:

Diminuição de tecido adiposo subcutâneo (abaixo dos olhos, tríceps, bíceps):
 () algumas áreas () todas as áreas

Redução da massa muscular (fonte, clavícula, ombro, escápula, costelas, quadríceps, panturrilha, joelho, entre os ossos, na mão entre o polegar e o dedo indicador):
 () algumas áreas () todas as áreas

Edema (relacionado com desnutrição):
 () sim () não

Ascite
 () sim () não

normal	leve	moderado	grave

3ª PARTE: CLASSIFICAÇÃO DA AGS (marque apenas um)

A) () Bem nutrido B) () Desnutrido leve/moderado C) () Desnutrido grave

Bem nutrido: classificação "A" na maioria das categorias ou melhora significativa.

Desnutrido leve/moderado: nem a classificação "A" nem a "C" estão claramente indicadas.

Desnutrido grave: classificação "C" na maioria das categorias, principalmente ao exame físico.

* Diário; 1 a 2 vezes/semana; 2 a 3 vezes/semana • > 2 semanas ou < 2 semanas

Figura 34.1 – Avaliação global subjetiva do estado nutricional.

12. PEREIRA AM, MARTINS C: Nutrição na criança com insuficiência renal crônica, in *Nutrição e o Rim* (1ª ed), Riella MC, Martins C, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 240-253.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, WHO, 1995.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Geneva, WHO, 1997.
15. BRENNAN BL, YASUMURA S, LETTERI JM, COHN SH: Total body electrolyte composition and distribution of body water in uremia. *Kidney Int* 17:364-371, 1980.
16. WOODROW G, OLDROYD B, SMITH MA, TURNEY JH: Measurement of body composition in chronic renal failure: comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance with dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 50:295-301, 1996.
17. CHUMLEA WC, GUO SS, VELLAS B: Assessment of protein-calorie nutrition, in *Nutritional Management of Renal Disease*, edited by Kopple JD, Massy SG, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 203-228.
18. MAZESS RB, BARDEN HS, BISEK JP, HANSON J: Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 51:1106-1112, 1990.
19. DURNIN JVGA, WOMERSLEY J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32:77-97, 1974.
20. SIRI WE: Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods, in *Techniques for Measuring Body Composition*, edited by Brozek J, Henschel A, Washington, National Research Council, 1961, pp 223-244.
21. STALL SH, GINSBERG NS, DE VITA MV, et al: Comparison of five body-composition methods in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 64:125-130, 1996.
22. AVESANI CM, DRAIBE SA, KAMIMURA MA, et al: Assessment of body composition by dual energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and creatinine kinetics in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:2289-2295, 2004.
23. KAMIMURA MA, AVESANI CM, CENDOROGLO M, et al: Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 18:101-105, 2003.
24. GOLDSTEIN-FUCHS, D: Assessment of nutritional status in renal diseases in *Handbook of Nutrition and the Kidney* (4th ed), edited by Mitch WE, Klahr S, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 42-92.
25. WICHER J, SPENCE C: When is serum albumin worth measuring? *Ann Clin Biochem* 24:572-580, 1987.
26. KAYSEN GA, STEVENSON FT, DEPNER TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:658-668, 1997.
27. BISTRIAN BR: Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 32(Suppl 4):S113-S117, 1998.
28. HAN DS, LEE SW, KANG SW, et al: Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 12:288-292, 1996.
29. SANTOS NSJ, DRAIBE AS, KAMIMURA MA, et al: Is serum albumin a marker of nutritional status in hemodialysis patients without evidence of inflammation? *Artif Organs* 27:681-686, 2003.
30. CANO N, DI COSTANZO-DUFETEL J, CALAF R, et al: Prealbumin-retinol-binding-protein-retinol complex in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 47: 664-667, 1988.
31. SREEDHARA R, AVRAM MM, BLANCO M, et al: Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28:937-942, 1996.
32. HAKIM RM, LEVIN N: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21:125-137, 1993.
33. KOPPLE, JD: Dietary protein and energy requirements in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 32:97-104, 1998.
34. DETSKY AS, MCLAUGHLIN JR, BAKER JP, et al: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 11:8-13, 1987.

SÍNDROME DA ANEMIA CARDIORRENAL

Hugo Abensur
 Marcus Gomes Bastos
 Maria Eugênia Canziani



INTRODUÇÃO

A síndrome da anemia cardiorenal (CRAS, sigla inglesa) é definida como a concomitância de anemia, insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC). Essa associação não ocorre ao acaso, pois existe inter-relação fisiopatológica entre as três entidades clínicas que compõem a síndrome (Fig. 35.1). Esse conceito foi introduzido por Donald Silverberg et al¹. Seu grupo² demonstrou que 52,4% dos 338 pacientes internados com o diagnóstico de IC apresentavam níveis de hemoglobina à admissão < 12g/dL e que a creatinina sérica média era de $1,7 \pm 1,1$ mg/dL, sendo a prevalência de DRC (creatinina sérica > 1,5mg/dL) de 47,6%. O objetivo deste capítulo é detalhar as relações de causa e efeito entre cada um dos componentes da CRAS, ressaltando o benefício do tratamento da anemia com reposição intravenosa de ferro e eritropoetina na evolução da IC e da DRC.



Figura 35.1 – Síndrome da anemia cardiorenal: conceito e fisiopatologia.

IMPACTO DA ANEMIA NA IC

Vários estudos têm documentado correlação inversa entre níveis de hemoglobina e gravidade da IC⁴⁻⁷. A anemia tem sido associada com maior tempo de permanência hospitalar e com maior morbimortalidade em pacientes com IC com ou sem DRC⁵. Em um coorte de 1.061 pacientes com insuficiência cardíaca classe III ou IV segundo a *New York Heart Association*, Horwich et al⁶ observaram que, para cada 1g/dL de queda do nível de hemoglobina, ocorreu um aumento do risco de morte de 16%.

Os mecanismos pelos quais a anemia piora a IC não estão definitivamente esclarecidos. Sabe-se que a anemia causa isquemia tecidual, a qual se associa com vasodilatação periférica e queda na pressão arterial. Sequencialmente, ocorre queda do fluxo renal com ativação do sistema renina-angiotensina, retenção de sódio e água, aumento do volume plasmático e do diâmetro do ventrículo esquerdo e piora da IC. Também, devido à vasodilatação periférica e à hipotensão arterial, presentes na anemia, ocorre ativação do sistema simpático com conseqüente taquicardia, aumento do trabalho cardíaco e piora da IC. A figura 35.2 sintetiza essa seqüência fisiopatológica.

IMPACTO DA IC NA ANEMIA

A prevalência da anemia associada à IC varia de 9,9⁹ a 61%¹⁰, sendo essa grande variabilidade possivelmente relacionada às diferentes definições de anemia nos estudos ou ao tipo de pacientes examinados (ambulatoriais, internados, IC leve ou grave, DRC concomitante ou não e pacientes de diferentes idades). Em análise de 1.124.302 pacientes com idade ≥ 65 anos, escolhidos de uma amostra randômica de 5% de todos os pacientes

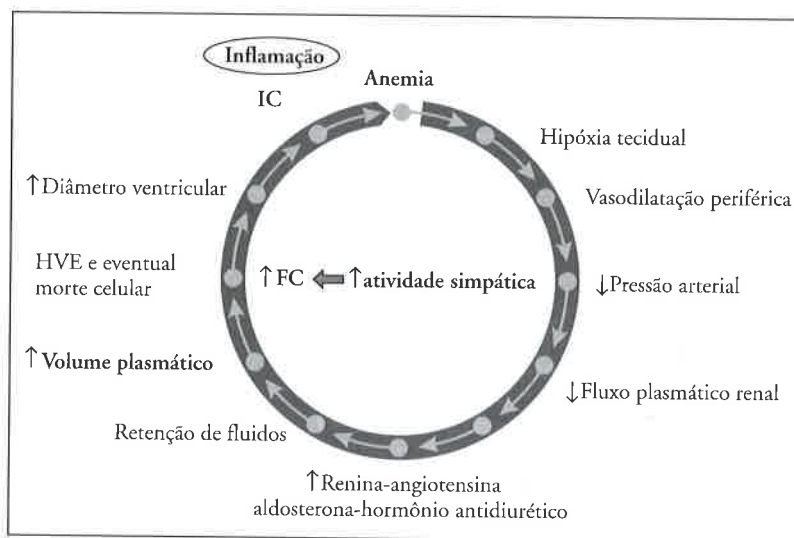


Figura 35.2 – Fisiopatologia da anemia na insuficiência cardíaca⁸.

do sistema de saúde dos Estados Unidos da América, Herzog et al¹¹ encontraram 13,7% casos de IC, dos quais 33,7% eram anêmicos. Em outro estudo, Ezekowitz et al¹² observaram, em coorte de 12.065 pacientes com diagnóstico de IC, que 17% tinham anemia, 58% dos quais o diagnóstico era de anemia de doença crônica.

São descritas várias causas de anemia na IC: 1. redução da hemoglobina decorrente das conseqüências da IC, tais como hemodiluição associada à sobrecarga de volume, desnutrição secundária à caquexia cardíaca e/ou presença de DRC concomitante; 2. inibição da proliferação das células hematopoiéticas pelo uso concomitante de altas doses das drogas que bloqueiam o eixo renina-angiotensina, freqüentemente prescritas nos pacientes com IC; 3. finalmente, a IC poderia causar a anemia da doença crônica pela produção aumentada de citocinas tais como fator de necrose tumoral α (TNF- α)¹³. O TNF- α pode causar anemia por diversos mecanismos: diminuindo a produção renal de eritropoetina (EPO), suprimindo a hematopoiese na medula óssea e inibindo a liberação de ferro do sistema reticuloendotelial e assim dificultando sua utilização na produção de hemoglobina¹⁴⁻¹⁶.

Birks et al¹⁷ demonstraram produção de TNF- α , IL-1 β (interleucina-1-beta) e IL-6 por cardiomiócitos de portadores de IC descompensados, assim como níveis séricos elevados de TNF- α e IL-6. Essas citocinas, como será discutido mais adiante, estimulam a produção hepática de hepcidina que interfere na absorção intestinal de ferro, assim como na mobilização de ferro dos estoques, contribuindo para a deficiência absoluta e funcional de ferro¹⁸.

IMPACTO DA DRC NA IC

Vários estudos¹⁹⁻²² evidenciam que a principal causa de mortalidade nos pacientes com DRC é decorrente de doenças cardiovasculares. A freqüência dessas com-

plicações torna relevante a questão do papel da uremia no desencadeamento, manutenção e progressão das lesões cardiovasculares. Fatores relacionados à insuficiência renal, tais como anemia, sobrecarga de volume, fistula arteriovenosa, aumento de homocisteína, estado inflamatório, distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo, alterações do sono, podem agravar as lesões cardiovasculares preexistentes ou mesmo induzir seu aparecimento. Além desses aspectos, os portadores de DRC apresentam alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais como diabetes, hipertensão arterial, obesidade, sedentarismo e dislipidemia. A maioria dos pacientes com DRC apresenta hipertrofia do ventrículo esquerdo, que é considerado um passo anterior ao desenvolvimento de IC. A tabela 35.1 resume esses aspectos.

Quadro 35.1 – Prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular na DRC.

Tradicionais	Não-tradicionais
Idade avançada	Hipervolemia
Hipertensão arterial	Inflamação
Diabetes	Estresse oxidativo
Tabagismo	Distúrbio metabólico mineral
Dislipidemia	Hiper-homocisteinemia
	Alterações do sono
	Anemia

IMPACTO DA IC NA DRC

Silverberg et al¹ observaram que 50% dos pacientes com IC apresentam creatinina sérica > 1,5mg/dL e depuração de creatinina < 60mL/min/1,73m². A perda de função renal associada à IC seria parcialmente explicada pela hipoperfusão tecidual que acompanha essa condição²³. De fato, Fine et al²⁴ defendem a hipótese da importância da hipóxia crônica na progressão da DRC em geral. Segundo esses autores, a privação crônica de oxigênio é

a causa determinante do processo de formação de escaras na região tubulointersticial renal. Essa isquemia é conseqüente a um comprometimento da circulação pós-capilar glomerular, causado por diversas doenças ou mesmo por uma situação funcional como a falta de perfusão renal oriunda da situação de falência cardíaca. Esses autores acreditam que o papel renoprotetor dos inibidores de enzima de conversão seria o de aumentar o fluxo renal intersticial devido à dilatação da arteríola eferente. Portanto, conforme essa teoria, a melhora da função cardíaca estaria associada a uma melhor perfusão renal e menor geração de fibrose intersticial.

IMPACTO DA ANEMIA NA DRC

A anemia pode ser um fator de risco independente para progressão da DRC. Existem evidências epidemiológicas, fisiopatológicas e de alguns pequenos estudos de intervenção que comprovam essa possibilidade.

Uma reanálise dos dados do estudo RENAAL²⁵ (*Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), que empregou losartan em pacientes diabéticos do tipo II com DRC, demonstrou que a anemia foi um fator de risco independente para a progressão da DRC. Quando se assumiu que hemoglobina superior a 13,8g/dL era risco igual a 1, os pacientes com hemoglobina inferior a 11,2g/dL apresentaram risco de cursar com declínio da filtração glomerular (FG) de 4,2.

É possível que a anemia, por meio da hipóxia e o estresse oxidativo, contribua para a piora do processo de fibrose tubulointersticial das nefropatias crônicas²⁶. Adicionalmente, a anemia decorrente da redução do número de néfrons diminui o potencial antioxidante do sangue na vigência de geração aumentada de espécies reativas de oxigênio, acarretando efeitos deletérios às células tubulares²⁶. Finalmente, pode-se especular que a correção da anemia com EPO, a qual possui atividade antiapoptótica, proteja contra a destruição das células tubulares decorrentes da apoptose, como demonstrado em outros tecidos em animais²⁷.

Nos últimos anos, alguns estudos com casuística pequena têm sugerido que a correção da anemia da DRC pode associar-se com evolução mais favorável da doença. Vários autores²⁸⁻³⁰ observaram que a correção da anemia com EPO aumentou a sobrevida funcional renal de pacientes com DRC, retardando o início da terapia renal substitutiva.

Gouva et al³¹ avaliaram 88 pacientes não-diabéticos com creatinina sérica entre 2 e 6mg/dL com níveis sanguíneos de hemoglobina entre 9 e 11,6g/dL. Esses pacientes foram subdivididos em dois grupos: no grupo 1, com 45 pacientes, a eritropoetina e a reposição por via endovenosa de ferro foram iniciadas precocemente, objetivando níveis sanguíneos de hemoglobina superiores a 13g/dL, e no grupo 2, com 43 pacientes, o emprego de eritropoetina e ferro por via intravenosa foi iniciado tardiamente, apenas quando os níveis sanguíneos de hemoglobina eram inferiores a 9g/dL. Após 22,5

meses de acompanhamento, verificou-se que os pacientes do grupo 2 permaneceram anêmicos e apresentaram maior velocidade de perda da função renal.

IMPACTO DA DRC NA ANEMIA

A anemia é uma complicação precoce do processo de perda de filtração glomerular (FG). Dados obtidos do banco de dados NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) evidenciam que a diminuição do nível da hemoglobina ocorre a partir de FG inferior a 70mL/min/1,73m² nos homens e inferior a 50mL/min/1,73m² nas mulheres. Segundo esse mesmo estudo, a prevalência da anemia aumentou de 1% nos indivíduos com FG de 70mL/min/1,73m² para 9% e 33% naqueles com FG de 30mL/min/1,73m² e 15mL/min/1,73m², respectivamente³².

A anemia da DRC decorre principalmente da deficiência de EPO, embora possa ser secundária a outras causas. A EPO é um hormônio produzido predominantemente por fibroblastos peritubulares corticais renais e é responsável pela manutenção da proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides na medula óssea. A perda dos fibroblastos peritubulares corticais renais, secundária a lesão tubulointersticial que acompanha as nefropatias crônicas, determina um estado de deficiência da EPO circulante e, conseqüentemente, anemia³³. Além do mais, estudos recentes têm demonstrado um efeito antiapoptótico da EPO, que, em situações de deficiência, favorece a apoptose das hemácias jovens³⁴. Os outros fatores que podem causar anemia na DRC são: deficiência absoluta ou funcional de ferro; perda sangüínea; presença de "toxinas" urêmicas, hiperparatireoidismo; diminuição da meia-vida das hemácias e deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B₁₂³³.

A DRC *per se* e em conjunto com outras situações clínicas associadas (co-morbidades) é considerada uma situação inflamatória com elevação sérica de inúmeros marcadores de inflamação, como, por exemplo, proteína C reativa, haptoglobina, α 1-glicoproteína ácida e de diversas interleucinas pró-inflamatórias. Essa condição inflamatória, como será demonstrado a seguir, interfere na síntese e na ação de eritropoetina, assim como na absorção intestinal de ferro e na mobilização de ferro dos estoques³⁵.

A eritropoetina, que é produzida por fibroblastos próximos às células tubulares renais, atua na medula óssea nas células precursoras de hemácias por meio de um efeito antiapoptótico, inibindo as vias das caspases. Porém, as interleucinas pró-inflamatórias desempenham papel oposto nessas células, ativando a via das caspases e conduzindo-as à morte. De modo que, na presença de inflamação seja própria da uremia ou relacionada às outras situações clínicas associadas, o que se verifica é uma resistência à ação da eritropoetina e piora do quadro de anemia³⁴. Allen et al³⁵ demonstraram, *in vitro*, que soro de pacientes urêmicos e com inflamação provoca maior inibição de unidades formadoras de colônias eritróides que o soro de pacientes urêmicos e sem inflamação.

Além disso, existem evidências de que o estado inflamatório contribui para uma menor produção renal de eritropoetina. Tanto a IL-1 β quanto o TNF- α por meio da ativação de GATA-2 e NF-KappaB (fator nuclear-kappa B), suprimem a expressão do gene da eritropoetina e conseqüentemente sua secreção³⁶.

Por outro lado, o estado inflamatório também interfere na disponibilidade de ferro para eritropoese. Os mediadores inflamatórios atuam sobre o fígado estimulando a produção de um peptídeo chamado hepcidina¹⁸ (Fig. 35.3). A hepcidina bloqueia a absorção duodenal de ferro, propiciando uma situação de deficiência absoluta de ferro, caracterizada por ausência de ferro nos estoques (índice de saturação de transferrina baixo e níveis séricos diminuídos de ferritina). Além desse efeito, a hepcidina atua no sistema reticuloendotelial, impedindo a mobilização de ferro dos depósitos contidos nos macrófagos, criando aqui uma situação de deficiência funcional de ferro, caracterizada pelo não aproveitamento de ferro presente nos estoques (níveis séricos de ferritina elevados).

A presença de hiperparatireoidismo é freqüente na DRC. Essa complicação também contribui para o advento de anemia na DRC, devido ao fato de ocorrer substituição da medula óssea por fibrose na osteíte fibrosa cística, que é a manifestação óssea do hiperparatireoidismo. Ainda tem sido verificado que na medula de portadores de hiperparatireoidismo existe elevada concentração de interleucinas e que essa alteração desaparece após a paratireoidectomia, conforme demonstrado por Santos et

al³⁷. Pode-se especular que essa elevada concentração de interleucinas na medula de pacientes com DRC e hiperparatireoidismo contribua para o advento de anemia por aumento da apoptose dos precursores eritróides.

INTERVINDO NA SÍNDROME DA ANEMIA CARDIORRENAL

Vários estudos mostraram que a concomitância de anemia, DRC e IC provoca um efeito multiplicador de risco de mortalidade. De fato, estudo realizado com pacientes idosos evidenciou que o risco de mortalidade para IC isolada foi de 2,9; para IC e anemia, de 4; e quando existia IC, anemia e DRC, de 6²².

Existem evidências de que a correção da anemia pela reposição de ferro e/ou EPO associou-se à melhora da função cardíaca, à diminuição do tempo internação e à redução na velocidade de queda da FG em estudos controlados e não-controlados em pacientes com insuficiência cardíaca refratária^{1,38}. Desse modo, recomenda-se que no tratamento da IC, além do uso de diuréticos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina e dos bloqueadores beta-adrenérgicos, também se corrija a anemia.

A correção da anemia deverá ser feita com o emprego de eritropoetina. Porém, antes do uso de eritropoetina é necessária a correção dos estoques de ferro do organismo, que deve ser feita preferencialmente com a administração de ferro por via intravenosa, pois o ferro por via oral é pouco absorvido em situações de inflamação devido à hepcidina¹⁸. Em muitos casos, a anemia é corrigida apenas com a readequação dos estoques orgânicos de ferro^{39,40}.

As diretrizes de DRC publicadas pela *National Kidney Foundation* em seu documento *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) recomendam níveis de hemoglobina-alvo entre 11 e 12g/dL⁴¹. O documento *European Best Practice Guidelines* (EBPG) recomenda que 85% dos pacientes com DRC deveriam manter os níveis de hemoglobina superiores a 11g/dL⁴². Com relação a CRAS, as evidências, ainda com estudos com pequena casuística, mostram benefício com níveis de hemoglobina superiores a 12g/dL^{1,38}.

Silverberg et al³⁸ mostraram em estudo aleatorizado e controlado que a correção da anemia na CRAS, diferentemente do verificado no grupo controle, associou-se a estabilização da função renal, diminuição das internações hospitalares, consumo menor de diuréticos e melhora da fração de ejeção. Concluíram com a seguinte frase: "Para salvar o coração, salve os rins; para salvar os rins, salve o coração e para salvar ambos trate a anemia associada".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SILVERBERG DS, WEXLER D, BLUM M, et al: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations? *J Am Coll Cardiol* 35:1737-1744, 2000.

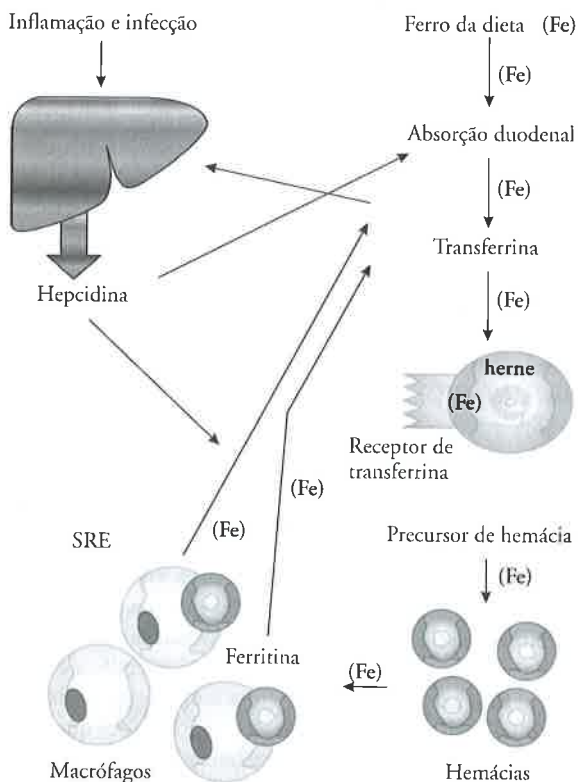


Figura 35.3 – Hecpidina. SER = sistema reticuloendotelial⁴³.

2. WEXLER D, SILVERBERG D, SHEPS D, et al: Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Intern J Cardiol* 96:79-87, 2004.
3. SILVERBERG DS, WEXLER D, BLUM M, et al: Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int* 64(Suppl 87):S40-S47, 2003.
4. LEVIN A, THOMPSON C, EITHER J, et al: Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34:125-134, 1999.
5. MCCLELLAN WM, FLANDERS WD, LANGSTON RD, et al: Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 13:1928-1936, 2002.
6. HORWICH TB, FONARIW GC, HAMITON MA, et al: Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39:1780-1786, 2002.
7. ANAND IS, CHANDRASHEKHAR Y, FERRARI R, et al: Pathogenesis of edema in chronic anemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 70:357-362, 1993.
8. OKONKO DO, ANKER SD: Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanism. *J Card Fail* 10(1 Suppl):S5-S9, 2004.
9. MAGGIONI AP, LANTINI R, ANAND I, et al: Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHF registry and the Val-HeFT trial (abstract). *Eur Heart J* 4(Suppl):1480, 2002.
10. ANDRONE AS, KATZ SD, LUND L, et al: Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 107:226-229, 2003.
11. HERZOG CA, LI S, COLLINS AJ: The impact of congestive heart failure (CHF), Chronic Kidney Disease (CKD) and anemia on survival in the medicare population (abstract). *Circulation* 106(Suppl):2333, 2002.
12. EZEKOWITZ J, MCALISTER FA, ARMSTRONG PW: Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 107:223-225, 2003.
13. TORRE-AMIONE G, BOZKURT B, DESWAL A, MANN DL: An overview of tumor necrosis factor alpha and failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 14:206-210, 1999.
14. LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323:236-241, 1990.
15. MEANS RT: Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 70:7-12, 1999.
16. IVERSEN PO, WOLDBAEK PR, TONNESSEN T, CHRISTENSEN G: Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R166-R172, 2002.
17. BIRKS EJ, LATIF N, OWEN V, et al: Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices. *Circulation* 104(12 Suppl 1):I233-1240, 2001.
18. WEISS G, GOODNOUGH LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352:1011-1023, 2005.
19. TONELLI M, BOHM C, PANDEYA S, et al: Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 37:484-489, 2001.
20. COLLINS AJ: Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 325:163-167, 2003.
21. COLLINS AJ: Impact of congestive heart failure and other cardiac diseases on patient outcomes. *Kidney Int* 62(Suppl 81):S3-S7, 2002.
22. AMANN K, RITZ C, ADAMCZAK M, RITZ E: Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 18:631-640, 2003.
23. AL-AHMAD A, RAND WM, MANJUNATH G, et al: Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 38:955-962, 2001.
24. FINE LG, ORPHANIDES C, NORMAN JT: Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 53(Suppl 65):S74-S78, 1998.
25. KEANE WF, BRENNER BM, DE ZEEUW D, et al: RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 63:1499-1507, 2003.
26. ROSSERT JA, MCCLELLAN WM, ROGER SD, et al: Contribution of anemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 1):60-66, 2002.
27. SIREN AL, FRATELLI M, BRINES M, et al: Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4044-4049, 2001.
28. KURIYAMA S, TOMONARI H, YOSHIDA H, et al: Reversal of anaemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77:176-185, 1997.
29. JUNGERS P, CHOUKROUN G, OUALIM Z, et al: Beneficial influence of recombinant human erythropoietin for anaemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:307-312, 2001.
30. TAPOLYAI M, KADOMATSU S, PERERA-CHONG M: r.hu-Erythropoietin (EPO) treatment of pré-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. *BMC Nephrol* 4:3, 2003.
31. GOUVA C, NIKOLOPOULOS P, IOANNIDIS JP, SIAMOPOULOS KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66:753-760, 2004.
32. HSU C, MCCULLOCH CE, CURHAN GC: Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 13:504-510, 2002.
33. ECKARDT K-U: Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 53(Suppl 1):S2-S8, 2000.
34. DE MARIA R, ZEUNER A, ERAMO A, et al: Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature* 401:489-493, 1999.
35. ALLEN DA, BREEN C, YAQOOB MM, MACDOUGALL IC: Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease, role of IFN-gamma and TNF-alpha. *J Investig Med* 47:204-211, 1999.
36. LA FERLA K, REIMANN C, JELKMANN W, HELLMIG-BURGEL T: Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB. *FASEB J* 16:1811-1813, 2002.
37. SANTOS FR, MOYSES RM, MONTENEGRO FL, et al: IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney Int* 63:899-907, 2003.
38. SILVERBERG DS, WEXLER D, SHEPS D, et al: The effect of correction of mild anemia in severe resistant heart using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 37:1775-1780, 2001.
39. STEVENS P, FLOSSMANN O: Clinical management of anaemia pre-endstage renal failure. *Clin Med* 3:503-508, 2003.
40. SILVERBERG DS, BLUM M, AGBARIA Z, et al: The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol* 55:212-219, 2001.
41. K/DOQI clinical practice guidelines of chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(Suppl 1):S1-S238, 2002.
42. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of anaemia in Patients with Chronic renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 5):1-50, 1999.
43. SCHWARTZ AB, PRASAD V, GARCHA J: Anemia of chronic kidney disease: a combined effect of marginal iron stores and erythropoietin deficiency. *Dial Transplant* 33:758-766, 2004.

CALCIFICAÇÃO VASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Daniela Veit Barreto
Maria Eugênia F Canziani



INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise¹. O risco de óbito por DCV nessa população chega a ser 10 a 30 vezes maior que aquele observado na população geral. É interessante notar que, mesmo naqueles pacientes submetidos a transplante renal com enxerto funcionante, a mortalidade cardiovascular mantém-se entre 2,5 e 5 vezes maior que a da população geral¹. Mais intrigante, no entanto, é que esse aumento de mortalidade também ocorre em fases precoces da DRC. De fato, em estudo recente, no qual foram avaliados mais de um milhão de indivíduos atendidos no sistema de saúde americano (*Medicare*), observou-se que quanto mais baixa a taxa de filtração glomerular maior o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, hospitalização e mortalidade².

A alta prevalência de DCV nos pacientes com DRC deve-se, em parte, à alta incidência de fatores de risco tradicionais para DCV nessa população, tais diabetes, hipertensão, dislipidemia, idade avançada e sedentarismo. Entretanto, alguns estudos demonstraram que a ocorrência desses fatores não é suficiente para explicar a extensão da associação entre DCV e DRC^{3,4}. Fatores relacionados à uremia, tais como anemia, sobrecarga de volume, distúrbios do metabolismo mineral ósseo, inflamação, aumento do estresse oxidativo, podem servir para precipitar uma descompensação funcional de lesões cardiovasculares preexistentes ou induzir seu aparecimento.

Dentre as complicações cardiovasculares da DRC, a calcificação vascular tem recebido grande destaque na literatura médica na última década, o que se deve, essencialmente, ao fato de estar associada a um aumento de mortalidade⁵.

A calcificação vascular é um achado freqüente em pacientes submetidos à diálise^{6,7}. Recentemente, Spie-

gel et al⁸ observaram que 57% dos pacientes que iniciam diálise já apresentavam calcificação coronariana, sugerindo que essa complicação é precoce na evolução da DRC. De fato, alguns estudos têm demonstrado a ocorrência de calcificação coronariana em pacientes já na fase pré-dialítica⁹. Em nosso meio, Tomiyama et al¹⁰ observaram calcificação coronariana em 61/96 (63%) pacientes com DRC em tratamento conservador (*clearance* de creatinina 39 ± 17 mL/min). Além disso, em pacientes diabéticos¹¹ e hipertensos¹², a presença de qualquer disfunção renal está associada à maior progressão da calcificação vascular.

FISIOPATOLOGIA DA CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A calcificação vascular em pacientes com DRC se dá em dois locais diferentes, na íntima e na camada média do vaso, com diferentes conseqüências, conforme pode ser observado na figura 36.1.

A calcificação localizada na íntima do vaso é considerada um marcador de aterosclerose, sendo sua extensão diretamente relacionada à gravidade e à extensão da lesão aterosclerótica observada à angiografia¹³. Vários fatores, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e tabagismo estão associados ao seu desenvolvimento. Adicionalmente, na última década, tem-se evidenciado que o processo inflamatório que ocorre na célula endotelial é um elemento fundamental no desenvolvimento e progressão das lesões ateroscleróticas. Recentemente, estudos histoquímicos evidenciaram a presença da proteína C reativa na placa aterosclerótica, reforçando o papel da inflamação nesse processo¹⁴.

Já a calcificação localizada na camada média do vaso é extremamente prevalente em pacientes com DRC e parece estar associada aos distúrbios do metabolismo mineral ósseo¹⁵. Na presença de osteodistrofia renal de

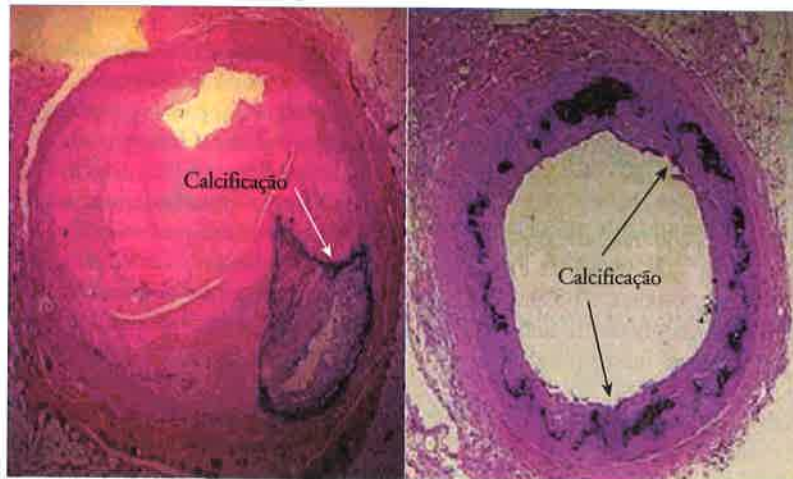


Figura 36.1 – Tipos de calcificação vascular (adaptada de Giachelli et al²²).

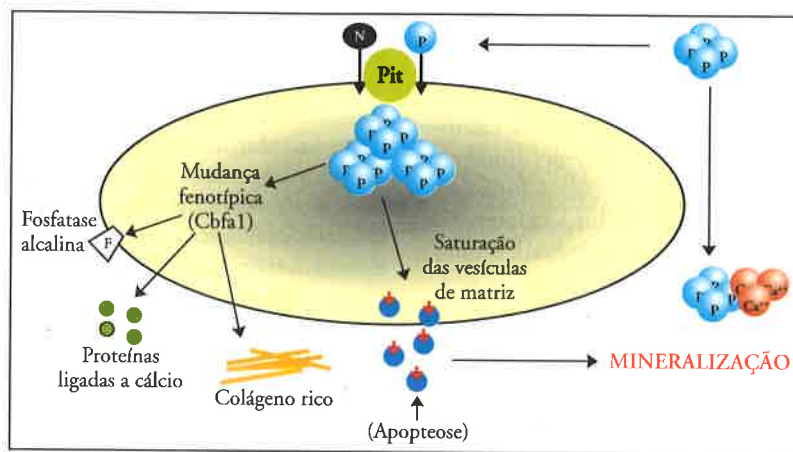


Figura 36.2 – Papel do fósforo na calcificação vascular (adaptada de Giachelli et al²²).

alta ou baixa remodelação, quer por aumento da reabsorção óssea, quer por impedimento de mineralização, ocorre aumento da disponibilidade de íons de cálcio e fosfato que se associa à calcificação tecidual, principalmente nos vasos. Vários estudos relacionaram o aumento das concentrações séricas de cálcio e fósforo com a presença de calcificação vascular em pacientes com DRC^{16,17}.

Até recentemente, acreditava-se que a calcificação vascular era um processo passivo de depósito mineral: Entretanto, estudos de biologia celular com células da musculatura lisa vascular têm mostrado a importância do dano celular, que leva à liberação de vesículas de matriz e à perda da função inibitória de algumas proteínas, eventos fundamentais no processo de calcificação¹⁸. Essas descobertas mostraram que esse processo é ativo e ocorre de forma semelhante à ossificação, já que se observa expressão de várias proteínas, como osteopontina, MGP (*matrix Gla protein*), fosfatase alcalina, osteocalcina e colágeno tipo I em células vasculares em cultura¹⁹. Especificamente na população renal crônica, Moe et al²⁰ avaliaram indivíduos no momento do transplante renal e mostraram que o grau de calcificação de-

tectada por meio de tomografia espiral e análise histológica de artérias epigástricas foi proporcional à expressão de proteínas reguladoras de ossificação nos segmentos estudados.

Quando se inicia o processo de calcificação/ossificação, as células da musculatura lisa vascular passam a exibir características fenotípicas de células especificamente associadas ao metabolismo ósseo, os osteoblastos. Na verdade, esses dois tipos celulares (osteoblasto e célula da musculatura lisa vascular) têm origem na mesma célula precursora²¹. A peça chave na transformação da célula mesenquimal em osteoblasto parece ser o fator ligador do núcleo alfa-1 (Cbfa1). Demonstrou-se que o fósforo é um dos fatores capazes de induzir a mineralização da célula da musculatura lisa vascular: ao entrar na célula através de um transportador sódio-dependente (Pit-1), o fósforo promove o aumento da expressão de proteínas reguladoras do osso, como fosfatase alcalina, osteopontina, e redução dos marcadores de linhagem muscular (Fig. 36.2). O cálcio contribui nesse processo aumentando a expressão dos transportadores de fosfato Pit-1, facilitando a entrada de fósforo na célula²². Adicionalmente, em estudo experimental, de-

monstrou-se que o soro urêmico, mesmo quando destituído de fósforo, é capaz de aumentar a transcrição de *Cbfa1*, osteopontina e fosfatase alcalina em células da musculatura lisa vascular bovina²³. Portanto, parece que a calcificação vascular é acelerada por toxinas presentes no soro urêmico e que esse processo é, pelo menos em parte, independente do fósforo.

Observa-se, ainda, associação evidente entre ossificação ectópica e inflamação²⁴. As citocinas e radicais livres promovem peroxidação lipídica e podem modular os genes reguladores da osteogênese, levando à diferenciação de células progenitoras mesenquimais em osteoblastos.

Mas é preciso notar que uma parcela de pacientes, em torno de 20% na maioria dos estudos, não tem e não desenvolve calcificação ao longo do tempo. Esse dado sugere a presença de inibidores de calcificação. De fato, algumas proteínas, como a MGP, a fetuína-A, a osteopontina e a osteoprotegerina (OPG) parecem estar envolvidas nesse processo.

A MGP é um potente inibidor endógeno da calcificação vascular. Modelos animais *knockout* para MGP desenvolvem osteoporose, fraturas patológicas e calcificação vascular difusa²⁵. Essa proteína tem alta afinidade com a hidroxiapatita e é fundamental para a formação óssea. Além disso, a MGP parece inibir localmente a calcificação vascular por modular a ação da BMP-2, proteína que induz calcificação²⁶.

A fetuína-A é uma glicoproteína produzida no fígado. Em modelos animais deficientes de fetuína observa-se extensa calcificação ectópica (miocárdio, rins, pulmão, pele e língua)²⁷. *In vitro*, a fetuína inibe a calcificação induzida pela sobrecarga de fosfato de cálcio por formar um complexo fetuína-Ca-fosfato, impedindo a precipitação desses íons²⁸. Alguns estudos têm evidenciado a presença de fetuína nas áreas de calcificação. Reynolds et al²⁹, ao avaliarem o papel da fetuína na calcificação, observaram que essa proteína é internalizada pelas células musculares lisas e se concentra em vesículas intracelulares que, quando secretadas, modulam a calcificação. A fetuína também impede células musculares lisas apoptóticas de liberar vesículas essenciais ao processo de mineralização, por meio da inativação da via das caspases²⁹. Vale ressaltar que a liberação dessas vesículas na presença de elevadas concentrações de cálcio e fósforo favorece a rápida mineralização da matriz vascular. Alguns estudos têm demonstrado que na inflamação as concentrações de fetuína diminuem³⁰. Em pacientes submetidos à diálise, observa-se uma associação entre baixas concentrações de fetuína e aumento de mortalidade, sugerindo que a diminuição da fetuína poderia estar envolvida na progressão da calcificação nessa população³¹.

A osteopontina é um importante modulador da mineralização óssea. Alguns estudos demonstram que essa proteína age como um inibidor de calcificação em culturas de células da musculatura lisa vascular, sugerindo que a osteopontina possa ter um papel protetor no processo de calcificação vascular³².

Finalmente, OPG, uma glicoproteína secretora que pertence à família do receptor do fator de necrose tumoral, identificada inicialmente como um regulador de reabsorção óssea, parece participar da modulação da calcificação vascular. Observou-se que modelos experimentais *knockout* para OPG desenvolvem osteoporose grave e calcificação da camada média vascular e que tais efeitos são prevenidos pela restauração do gene³³. Entretanto, em estudos realizados em humanos, observa-se correlação positiva entre a concentração da OPG e a progressão da calcificação vascular^{34,35}. Uma possível explicação para esses dados controversos seria que a elevação da OPG representa um mecanismo de defesa, uma resposta do organismo na tentativa de reduzir a calcificação³⁶.

É provável que todos esses mecanismos atuem em conjunto e a compreensão de cada um dos aspectos envolvidos nessa complexa via fisiopatogênica é essencial para que se estabeleçam ações preventivas e terapêuticas específicas em relação à calcificação vascular.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

Como dito anteriormente, na população geral a calcificação vascular normalmente se traduz em calcificação da placa aterosclerótica. Aparentemente, nesses indivíduos a calcificação está associada à doença coronariana sintomática crônica e não a eventos agudos, que se relacionam à ruptura da placa e/ou trombose do vaso. Não obstante, é importante notar que as placas sujeitas à ruptura são aquelas submetidas a maior estresse. Como o estresse se concentra nas áreas de interface entre placas calcificadas não distensíveis e placa/vaso distensível, o risco de ruptura aumenta proporcionalmente ao grau de calcificação, até que as placas coalesçam, conferindo, a partir daí, estabilidade.

Nos indivíduos urêmicos, a calcificação da placa aterosclerótica parece ocorrer mais precocemente e de forma mais intensa que na população geral e, portanto, pode não refletir estenose crítica do vaso. Nesses pacientes, a progressão da doença aterosclerótica resulta em isquemia crônica e fibrose miocárdica, que se refletem em arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita³⁷.

Já a calcificação da camada média das artérias leva a uma redução da complacência das grandes artérias de condução, o que provoca diminuição da pressão de pulso, barotrauma, redução da perfusão coronariana e disfunção vasomotora endotelial.

Mesmo considerando que a calcificação vascular decorre de processos fisiopatológicos diferentes, com consequências clínicas diversas, estudos recentes com indivíduos submetidos à hemodiálise mostram que a calcificação vascular confere valor prognóstico negativo, independentemente de sua localização (íntima ou média)³⁸.

ESTUDOS CLÍNICOS

Braun et al³⁹, utilizando tomografia coronariana, evidenciaram que os escores de calcificação dos pacientes hemodialisados eram 2,5 a 5 vezes maiores que os de

pacientes coronariopatas com a mesma idade. A partir desse achado, na última década, vários estudos procuraram avaliar possíveis fatores associados à calcificação vascular e sua progressão na população com DRC.

Assim como na população geral, a idade é um fator fortemente associado à calcificação em pacientes renais crônicos^{17,40,41}. Alterações no metabolismo mineral ósseo e seu tratamento também estão intimamente ligados à calcificação nessa população^{16,17,42}. Goodman et al¹⁶, ao estudarem pacientes jovens em hemodiálise, observaram que a calcificação coronariana foi freqüente e progressiva e que aumentou com a idade e o tempo em programa dialítico. As concentrações séricas de fósforo, do produto cálcio-fósforo e a quantidade de quelantes de fósforo contendo cálcio correlacionaram-se positivamente com os escores de cálcio na tomografia. Chertow et al⁴³ avaliaram a progressão da calcificação coronariana em pacientes hemodialisados em estudo randomizado, que comparou quelantes de fósforo contendo ou não sais de cálcio. Esses autores observaram que o grupo de pacientes que recebeu quelante livre de cálcio teve menor progressão da calcificação. Em nosso meio, observamos uma correlação negativa entre o escore de cálcio e o volume ósseo medido em biópsia óssea⁴⁴.

Por outro lado, a presença de inflamação e dislipidemia também está associada à progressão da calcificação. Tamashiro et al⁴⁵, ao compararem os fatores de risco para a progressão de calcificação coronariana em dois grupos de pacientes em hemodiálise, observaram que os pacientes com rápida progressão da placa apresentavam concentrações de triglicérides mais altas e de HDL-colesterol mais baixas que aqueles com progressão lenta, sugerindo que alterações lipídicas induzem aumento da placa aterosclerótica e, como consequência, maior calcificação. Oh et al⁴² observaram associação entre os valores de PCR e infecção por *Chlamydia* com a presença de calcificação. Outros estudos também apontaram para a associação entre marcadores de inflamação e a presença de calcificação⁴¹.

MÉTODOS DE DETECÇÃO

1. Radiografia simples – é um método simples e barato, que permite detectar a calcificação vascular, porém não possibilita análise quantitativa ou diferenciação entre calcificação da camada íntima ou média, além de ter pouca sensibilidade.
2. Radiografia associada a ultra-sonografia – confere especificidade ao método anterior, já que permite detectar estenoses lúminais. Limitado em relação à quantificação do cálcio.
3. Ultra-sonografia endovascular – permite boa detecção e diferenciação de ambas as formas de calcificação, além do diagnóstico de estenoses críticas.
4. Tomografia computadorizada por feixe de elétrons ou tomografia computadorizada *multislíce* – são métodos não-invasivos, que permitem quantificação da carga de cálcio em cada segmento estudado. Não possibilitam distinção entre calcificação da íntima e da média.

CONCLUSÕES

A calcificação vascular é um processo de ossificação ativo, extremamente freqüente na uremia, e está associado à alta morbimortalidade cardiovascular observada nessa população. Sua fisiopatologia é multifatorial e medidas terapêuticas atualmente empregadas parecem ter impacto em sua progressão. É imprescindível a realização de novos estudos prospectivos que permitam investigar essas interações. Apesar de novas medidas terapêuticas terem-se mostrado promissoras no controle de fósforo, ainda é um desafio determinar estratégias que possam regular esse processo fisiopatológico complexo, como, por exemplo, aumentar a expressão e a eficiência das proteínas inibidoras da calcificação. Ainda há muito a ser esclarecido para que se possam estabelecer recomendações específicas em relação à prevenção e ao tratamento dessa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FOLEY RN, PARFREY OS, SARNAK MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998.
2. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004.
3. LONGENECKER JC, CORESH J, POWE NR, et al: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13:1918-1927, 2002.
4. CULLETON BF, HEMMELGARN BR: Is chronic kidney disease a cardiovascular risk factor? *Semin Dial* 16:95-100, 2003.
5. BELLASI A, RAGGI P: Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. *Curr Opin Cardiol* 20:375-380, 2005.
6. IBELS L, ALFREY A, HUFFER W, et al: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 66:790-769, 1979.
7. BRAUN J, OLDENDORF M, MOSHAGE W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401, 1996.
8. SPIEGEL DM, RAGGI P, MEHTA R, et al: Coronary and aortic calcifications in patients new to dialysis. *Hemodialysis International* 8:265-272, 2004.
9. KRAMER H, TOTO R, PESHOCK R, et al: Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification. the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 16:507-513, 2005.
10. TOMIYAMA C, HIGA A, DALBONI MA, et al: The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 (in press).
11. MERJANIAN R, BUDOFF M, ADLER S, et al: Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialysed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 64:263-271, 2003.
12. BURSZTYN M, MOTRO M, GROSSMAN E, SHEMESH J: Accelerated coronary artery calcification in mildly reduced renal function of high-risk hypertensives: a 3-year prospective observation. *J Hypertens* 21:1953-1959, 2003.
13. DETRANO R, HSAI T, WANG S, et al: Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 27:285-290, 1996.
14. BURKE AP, TRACY RP, KOLODGIE F, et al: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 105:2019-2023, 2002.
15. LONDON GM, MARTY C, MARCHAIS SJ, et al: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15:1943-1951, 2004.

16. GOODMAN WG, GOLDIN J, KUIZON BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-1483, 2000.
17. RAGGI P, BOULAY A, CHASAN-TABER S, et al: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients – a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39:695-701, 2002.
18. TANIMURA A, MCGREGOR DH, ANDERSON HC: Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 172:173-177, 1983.
19. BOSTROM K, WATSON KE, HORN S, et al: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91:1800-1809, 1993.
20. MOE SM, O'NEILL KD, DUAN D, et al: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61:638-647, 2002.
21. MOE SM, CHEN NX: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 95:560-567, 2004.
22. GIACHELLI C: Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15:2959-2964, 2004.
23. MOE SM, DUAN D, DOEHLE BP, et al: Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 63:1003-1011, 2003.
24. ABEDIN M, TINTUT Y, DEMER LL: Vascular calcification – mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1161-1170, 2004.
25. LUO G, DUCY P, MCKEE MD, et al: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81, 1997.
26. BOSTROM K, TSAO D, SHEN S, et al: Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein 2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 276:14044-14052, 2001.
27. HEISS A, DUCHESNE A, DENECKE B, et al: Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 278:13333-13341, 2003.
28. SCHAFER C, HEISS A, SCHWARZ A, et al: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-366, 2003.
29. REYNOLDS JL, SKEPPER JN, McNAIR R, et al: Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 16:2920-2930, 2005.
30. KETTELER M, BONGARTZ P, WESTENFELD R, et al: Association of fetuin-A concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis. a cross-sectional study. *Lancet* 361:827-833, 2003.
31. STENVINKEL P, WANG K, QURESHI AR, et al: Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death. impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 67:2383-92, 2005.
32. WADAT, MCKEE MD, STEITZ S: Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 84:166-178, 1999.
33. BUCAY N, SAROSI I, DUNSTAN CR, et al: Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12:1260-1268, 1998.
34. JONO S, IKARI Y, SHIOI A, et al: Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 106:1192-1194, 2002.
35. NITTA K, AKIBA T, UCHIDA K, et al: The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42:303-309, 2003.
36. BROWNER WS, LUI LY, CUMMINGS SR: Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:631-637, 2001.
37. GOLDSMITH D, RITZ E, COVIC A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist – does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66:1315-1333, 2004.
38. LONDON GM, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, et al: Arterial medial calcification in end-stage renal disease. impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-1740, 2003.
39. BRAUN J, OLDENDORF M, MOSHAGE W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401, 1996.
40. MERJANIAN R, BUDOFF M, ADLER S, et al: Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 64:263-271, 2003.
41. STOMPOR T, PASOWICZ M, SULLOWICZ W, et al: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 41:203-211, 2003.
42. OH J, WUNSCH R, TURZER M, et al: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100-105, 2002.
43. CHERTOW GM, BURKE SK, RAGGI P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245-252, 2002.
44. BARRETO DV, BARRETO FC, CARVALHO AB, et al: Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int* 67:1576-1582, 2005.
45. TAMASHIRO M, ISEKI K, SUNAGAWA O, et al: Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 38:64-69, 2001.

HIPERFOSFATEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Aluizio Barbosa de Carvalho
 Felype Carvalho Barreto
 Lilian Cuppari



INTRODUÇÃO

O fósforo é um elemento fundamental no metabolismo celular, no processo de mineralização óssea e na manutenção do equilíbrio acidobásico. Sua homeostase é mantida pelo sistema digestório, remodelação óssea e rins. Uma das principais alterações no metabolismo do fósforo, a hiperfosfatemia, pode tornar-se uma situação de grave morbidade para pacientes com doença renal crônica (DRC), sendo considerada atualmente responsável indireta pela alta taxa de mortalidade dessa população.

METABOLISMO DO FÓSFORO

Cerca de 85% do fósforo do organismo encontra-se no tecido ósseo, estando os 15% restantes presentes nos tecidos moles (14%) e no fluido extracelular (1%). O fósforo é o ânion mais abundante do espaço intracelular, com concentrações em torno de 100mM, estando a maior parte ligada a proteínas e lipídeos. No sangue, cerca de 70% se apresenta sob a forma de fosfolipídeos (fósforo inorgânico), estando os outros 30% na forma inorgânica. Nesta última, 15% está ligado a proteínas e 75% circula livremente no plasma. As formas livres são compostas por fosfato mono e divalente, além de sais formados com cálcio, magnésio e sódio¹. O fósforo intracelular e plasmático exerce importante papel em vários processos metabólicos que envolvem transporte de energia, composição da membrana celular e do material genético (DNA e RNA), mineralização óssea e, até mesmo, a disponibilidade de oxigênio aos tecidos. As concentrações séricas de fósforo sofrem variação diurna, apresentando um pico por volta do meio-dia. Sua con-

centração é geralmente maior em crianças que em adultos e também varia com a idade, jejum e estações do ano, sendo influenciada pela dieta, por hormônios sistêmicos e fatores físico-químicos como o pH².

As fontes dietéticas mais importantes de fósforo são os produtos lácteos, grãos, sementes oleaginosas e carnes. Aproximadamente 60% da ingestão de fósforo, que pode variar de 800 a 1.500mg/dia em dieta normal, é absorvida pelo intestino (duodeno e jejuno), e uma quantidade equivalente é excretada pelo rim, mantendo-se, assim, o balanço neutro. A absorção intestinal de fósforo é regulada de maneira muito menos rígida que a de cálcio, e, portanto, só em raras situações o suprimento sistêmico de fósforo é um fator limitante para sua homeostase. A absorção intestinal depende de um processo ativo, estimulado pela vitamina D e por co-transportador sódio-dependente, presente na borda em escova da membrana da célula intestinal³. Já o transporte passivo, que ocorre no jejuno, está diretamente relacionado à concentração luminal de fósforo. Sabe-se que sais de cálcio, magnésio e alumínio, quando em altas concentrações no trato digestório, formam complexos insolúveis com o fósforo.

O rim exerce um papel fundamental na regulação do fósforo cuja excreção renal, no indivíduo adulto normal, varia diretamente com sua ingestão. A capacidade renal de reabsorver o fósforo é saturável, sendo conhecida como TmP, ou transporte máximo de fósforo. O limiar para a reabsorção de fósforo no túbulo proximal representa o nível de P sérico, abaixo do qual sua maior parte filtrada será reabsorvida e acima do qual a porção filtrada será excretada. Esse limiar de reabsorção, regulado pelo PTH (hormônio da paratireóide), define a porção sérica de fósforo. Logo, a maioria das alterações

associadas com hipofosfatemia crônica resulta de alterações intrínsecas (raquitismo hipofosfatêmico familiar) ou extrínsecas (hiperparatireoidismo primário) desse limiar renal. De maneira similar, a maioria dos estados de hiperfosfatemia resulta de alterações intrínsecas (insuficiência renal) ou extrínsecas (hipoparatiroidismo) do limiar renal de fósforo. Diferentemente do cálcio, o fósforo é quase que completamente filtrado pelo glomérulo, havendo uma pequena fração (< 10%) ligada às proteínas, que não é filtrada. Do total de fósforo inorgânico filtrado, 70% é reabsorvido no túbulo contornado proximal, 20% na alça de Henle e, em torno de 5 a 10%, nos túbulos distal e coletor.

O produto das concentrações de cálcio e de fósforo séricos (produto $Ca \times P$) tende a ser constante, já que o aumento de um desses íons acarreta redução recíproca do outro, e vice-versa. Esse ajuste, realizado pelo PTH, permite que o aumento agudo na concentração de fósforo sérico produza queda transitória na concentração de cálcio ionizado, com conseqüente estímulo da secreção de PTH. Esse, por sua vez, reduz o limiar para a reabsorção tubular de fósforo, reajustando as concentrações séricas de ambos os íons. Outros hormônios, além do PTH, interferem no manuseio renal de fósforo, induzindo fosfatúria. O PTHrP, peptídeo relacionado ao PTH, responsável pela hipercalcemia que acompanha as doenças malignas, também produz fosfatúria, por interagir com o receptor do PTH. Apesar da controvérsia quanto aos efeitos dos metabolitos da vitamina D na excreção de fósforo, parece que a administração crônica de vitamina D, por estimular a absorção intestinal de fósforo, termina por inibir a reabsorção tubular, levando à fosfatúria. Os glicocorticóides e a calcitonina também são fosfatúricos devido à ação no túbulo proximal. Recentemente, um regulador fisiológico da homeostase do fósforo, o fator de crescimento de fibroblastos (FGF23 ou fosfatona), foi descrito como um agente fosfatúrico⁴. O FGF23 mostrou também uma ação inibitória sobre a síntese de 1,25-diidroxivitamina D₃ (calcitriol). A atividade excessiva do FGF23 na vigência de função renal normal resulta em hipofosfatemia, reduzidos níveis de calcitriol e raquitismo/osteomalacia. Ao contrário, diante da função renal deteriorada, o excesso de FGF23 não é capaz de excretar a sobrecarga de fósforo adequadamente e, reduzindo os níveis de calcitriol, contribui para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo.

O fósforo tem papel indireto e direto no processo de mineralização óssea. De maneira indireta, o fósforo controla a secreção de PTH e de vitamina D. Sobre as paratireóides, o fósforo tem ação estimulatória tanto na secreção de PTH, como na proliferação das células paratireoideanas, ação bastante evidente na DRC⁵. Com relação à vitamina D, o fósforo diminui a produção renal de calcitriol por meio da inibição da enzima 1 α -hidroxilase presente no túbulo contornado proximal. De maneira direta, o fósforo participa, além da produção de colágeno, da maturação e mineralização da matriz óssea.

O FÓSFORO E A DOENÇA RENAL CRÔNICA

A retenção do fósforo faz parte da história natural da DRC. A perda progressiva da função renal acarreta a diminuição da capacidade de excreção do fósforo, a qual pode iniciar-se, embora seja difícil precisar com exatidão, a partir de valores do *clearance* de creatinina inferior de 30 mL/min/1,73 m². Várias respostas, inicialmente compensatórias, são desencadeadas, visando manter a homeostase do fósforo. Dentre essas, a principal é o aumento da secreção de PTH, cuja finalidade seria o aumento da fosfatúria, por meio da inibição da reabsorção tubular proximal e distal de fósforo, com conseqüente diminuição da fosfatemia. A efetividade e a inocuidade dessa resposta são, porém, limitadas. A partir do esgotamento desse sistema compensatório, surge uma das principais complicações da DRC, a hiperfosfatemia. Em nosso meio, um estudo demonstrou que a hiperfosfatemia ocorre em uma fase mais tardia da DRC (*clearance* de creatinina em torno de 15 mL/min/1,73 m²)⁶. As intervenções terapêuticas e nutricionais, e mesmo outros mecanismos fisiopatológicos, não totalmente compreendidos, interferem no desenvolvimento da hiperfosfatemia. Não obstante, cerca de 60% dos pacientes em diálise apresentam níveis de fósforo elevados⁷. O quadro 37.1 lista as principais causas de hiperfosfatemia no paciente com DRC. A seguir são abordadas as principais conseqüências da hiperfosfatemia, resumidas no quadro 37.2, assim como seu tratamento.

Quadro 37.1 – Principais causas de hiperfosfatemia na DRC.

Ingestão protéica recomendada de 1,2g/kg/dia
<i>Clearance</i> de fósforo limitado pela HD convencional e diálise peritoneal
Uso de vitamina D
Não-aderência do paciente à dieta e/ou ao quelante de fósforo
Limitações do uso de quelantes (efeitos colaterais, custo)
Osteodistrofia renal

Quadro 37.2 – Conseqüências da hiperfosfatemia.

Hipocalcemia
Diminuição dos níveis de calcitriol
Hiperparatireoidismo secundário
Calcificação de tecidos moles
Calcificação cardiovascular (vasos periféricos, coronarianos, miocárdio e valvas cardíacas)
Calcifilaxia
Aumento da morbidade e mortalidade

HIPERFOSFATEMIA E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

A hiperfosfatemia desempenha papel fundamental na gênese do hiperparatireoidismo secundário. Inicialmente, acreditava-se que o estímulo da secreção do PTH pela hiperfosfatemia ocorria apenas indiretamente devido à diminuição da calcemia. De fato, a hiperfosfatemia induz a hipocalcemia por pelo menos três mecanis-

mos principais: efeito físico-químico, no qual o fósforo elevado causa a precipitação do cálcio; inibição da atividade da 1 α -hidroxilase, resultando em diminuição dos níveis de calcitriol e menor absorção intestinal de cálcio; e a chamada resistência óssea à ação calcêmica do PTH, para a qual a hiperfosfatemia seria um dos fatores contribuintes⁸.

Mais recentemente, estudos experimentais e clínicos demonstraram que o fósforo também exerce um efeito direto sobre as glândulas paratireoideanas⁹⁻¹². Esse efeito do fósforo sobre a síntese e secreção do PTH é pós-transcricional¹³. Assim, níveis elevados de fósforo estabilizariam o RNA mensageiro (RNAm) do PTH ao promover maior ligação entre proteínas protetoras citosólicas e a região 3'-UTR (*untranslated region*) do RNAm, diminuindo sua taxa de degradação pelas endonucleases¹⁴. O fósforo também estimularia a secreção de PTH por meio da diminuição dos níveis de cálcio e prostaglandinas intracelulares¹⁵. Além desse efeito sobre a síntese do PTH, o fósforo estimula a proliferação das células paratireoideanas¹³ independentemente de alterações no cálcio e calcitriol séricos¹⁸. O efeito proliferativo do fósforo sobre as células paratireoideanas ocorre de maneira rápida¹⁷, em torno de três a cinco dias, e está possivelmente relacionado a uma ação negativa do fósforo sobre os inibidores do ciclo celular¹⁸. Adicionalmente, a hiperfosfatemia pode acarretar uma subexpressão dos receptores de cálcio (CaSR) e de vitamina D (VDR), interferindo na resposta das paratireóides a seus fatores reguladores¹⁹. Ao longo do tempo, a exposição continuada do paciente urêmico a esse conjunto de fatores resultará em produção crescente de PTH e hiperplasia das glândulas paratireoideanas, que se tornam, então, funcionalmente autônomas.

O conhecimento da fisiopatogenia do hiperparatireoidismo secundário reforça a necessidade da intervenção precoce no controle do metabolismo mineral, em especial no da hiperfosfatemia, para prevenir uma das principais complicações de pacientes com DRC.

HIPERFOSFATEMIA E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os pacientes em diálise, respondendo por cerca de 50% dos óbitos desses indivíduos²⁰. A hiperfosfatemia é um fator de risco independente de mortalidade geral e cardiovascular na DRC⁷. Dentre os possíveis mecanismos fisiopatológicos que interligam fósforo elevado e mortalidade cardiovascular na DRC, a calcificação cardiovascular parece ocupar um dos principais papéis. De fato, ela tem sido associada a um maior risco de eventos cardiovasculares e pode ocorrer em artérias como aorta, carótidas e coronárias, em valvas cardíacas e miocárdio²¹. De particular interesse é a calcificação de artérias coronarianas, por ser um preditor de doença coronariana. Vejamos, então, quais evidências implicam o fósforo na patogênese da calcificação vascular.

A associação entre fósforo e calcificação coronariana não é um achado universal entre os estudos clínicos.

Alguns deles, utilizando a tomografia coronariana, não identificaram nenhuma associação entre as alterações do metabolismo mineral, inclusive hiperfosfatemia, e calcificação coronariana em pacientes em hemodiálise^{22,23}. Já outros estudos demonstraram que níveis elevados de fósforo, além do produto Ca x P e da ingestão de cálcio, estavam associados a uma maior prevalência de calcificação coronariana^{24,25}. Além da calcificação coronariana, estudos sobre calcificação valvar em pacientes com DRC reportam uma associação entre esse tipo de calcificação e níveis elevados de fósforo ou de produto Ca x P^{26,27}. Adicionalmente, importantes estudos epidemiológicos demonstraram que um controle rigoroso do metabolismo mineral, em especial dos níveis de fósforo e de produto Ca x P, associa-se à melhor sobrevida do paciente com DRC^{28,29}. Níveis anteriormente considerados ideais para o controle desses parâmetros foram recentemente revisados⁷. A partir de então, novas metas foram estabelecidas e, fósforo sérico menor que 5,5mg/dL e produto Ca x P menor que 50mg²/dL² passaram a ser considerados valores ideais para os pacientes com DRC no estágio 5.

A calcifilaxia é um outro tipo de calcificação vascular bem menos freqüente, porém mais agressiva, cuja gênese, outrora creditada ao hiperparatireoidismo, é atualmente atribuída ao fósforo^{30,31}. Assim, a hiperfosfatemia tem sido relacionada a maior risco de calcifilaxia. Adicionalmente, especula-se que o efeito benéfico da paratireoidectomia na evolução da calcifilaxia seria secundário à diminuição dos níveis de fósforo devido à fome óssea³².

Corroborando com esses últimos estudos, experimentos *in vitro* apontam para um papel do fósforo na calcificação vascular. Jono et al demonstraram que a adição de altas concentrações de fósforo (2mmol/L) no meio de cultura intensificam o processo de calcificação de células musculares lisas de aorta de humanos^{33,34}. Além disso, níveis elevados de fósforo induzem a diferenciação osteoblástica das células musculares lisas por meio da ativação de genes específicos, *osf2/cbfa-1*, ativando o processo de calcificação por essas células³⁵. Moe et al demonstraram a expressão de *cbfa-1* e osteopontina em células musculares lisas de vasos de pacientes urêmicos, caracterizando a transformação osteoblásticas dessas células³⁶. Esses estudos evidenciam que a calcificação vascular envolve não somente um processo passivo de depósito de cálcio e fósforo, mas também ativo, de "ossificação" das estruturas vasculares, sendo o fósforo uma das peças-chave desse processo. Uma abordagem mais detalhada sobre calcificação cardiovascular é objeto de discussão no Capítulo 36 deste livro. Finalmente, a hiperfosfatemia pode exercer outros efeitos negativos sobre o sistema cardiovascular, como, por exemplo, a hipertrofia miocárdica, independentemente de causar hiperparatireoidismo e calcificação vascular³⁷.

HIPERFOSFATEMIA E PROGRESSÃO DA DRC

A interferência do fósforo na progressão da DRC é aventada há muito tempo. No final da década de 1970, es-

tudos clínicos e experimentais reportaram que uma dieta pobre em fósforo era um fator protetor para a progressão da DRC³⁸⁻⁴⁰. Dentre os possíveis mecanismos, sugeriu-se que esse efeito decorreria de menor calcificação do parênquima renal e/ou de alteração na hemodinâmica renal, semelhante ao observado com a restrição protéica. Devemos ressaltar, no entanto, que esses estudos, em sua maioria, envolvem múltiplas intervenções no tratamento do paciente, como controle pressórico mais rigoroso, restrição protéica, uso de aminoácidos e cetoanálogos, tornando-se difícil determinar se o fósforo, de fato, é um fator responsável pelo efeito benéfico observado.

TRATAMENTO DA HIPERFOSFATEMIA

O tratamento da hiperfosfatemia do paciente com DRC torna-se sempre um dilema ao nefrologista, dada a dificuldade de se controlar uma alteração sérica, cuja gênese é multifatorial. De fato, para se tratar a hiperfosfatemia do paciente com DRC, principalmente daqueles em terapia dialítica, há que se bem compreender sua origem. Diferentemente da abordagem feita no passado, quando a hiperfosfatemia era atribuída quase exclusivamente ao excesso de ingestão de fósforo e ao uso inadequado de seus quelantes, hoje, os aspectos referentes à adequação dialítica e ao estado da remodelação óssea são tão ou mais importantes causas de hiperfosfatemia grave no paciente com DRC.

ASPECTOS NUTRICIONAIS

O fósforo é um nutriente amplamente distribuído nos alimentos, tanto como um componente natural, quanto como aditivo. Por essa razão é relativamente fácil aten-

der às necessidades de fósforo do organismo, alcançando e, até muitas vezes ultrapassando a quantidade dietética proposta para indivíduos adultos saudáveis, que é de 700mg/dia, para ambos os sexos⁴¹. Dados populacionais a respeito da ingestão de fósforo nos Estados Unidos da América (EUA) mostram uma média de 1.000mg/dia a 1.500mg/dia, respectivamente para mulheres e homens⁴². No Brasil, dados sobre a ingestão de fósforo da população são escassos. Um dos poucos estudos que analisou o consumo de fósforo mostrou que a adequação desse nutriente, na alimentação da família, variava de 71 a 110% nas faixas de renda mais baixas, e de 154 a 235% nas faixas mais elevadas, demonstrando a grande facilidade na obtenção desse nutriente por meio da alimentação⁴³. Além disso, a absorção de fósforo através de todo intestino delgado é bastante eficiente, chegando a aproximadamente a 60 a 70% do ingerido com dietas mistas. A absorção do fósforo de alimentos lácteos é bastante elevada, podendo chegar a até 90%. De forma semelhante, o fósforo proveniente das carnes de qualquer animal também tem elevada biodisponibilidade, estimando-se que a absorção seja superior a 70%. Já uma grande parte do fósforo presente nos alimentos de origem vegetal está na forma de fitato. O intestino delgado de animais e seres humanos não produz a enzima fitase que é necessária para degradar fitato e liberar fósforo. Assim, o fósforo do fitato não está disponível, a não ser que o alimento seja processado com fitase, como ocorre com o fermento utilizado na produção de pães⁴¹.

Na sua forma natural, o fósforo está presente em quantidades significativas nos alimentos fonte de proteínas (Tabela 37.1). No entanto, alimentos não são considerados fonte protéica também contêm quantidade considerável de fósforo (Tabela 37.2). Além disso,

Tabela 37.1 – Principais alimentos fontes de fósforo e de proteína⁴⁷.

Alimento	Quantidade (g)	Medida caseira	P (mg)	Proteína (g)	Relação P/proteína (mg/g)
Carne de frango	80	1 filé de peito médio	150	23,0	6,5
Carne de porco	80	1 bisteca média	147	21,2	6,9
Carne bovina	85	1 bife médio	209	26,0	8,0
Pescada branca	84	1 filé médio	241	20,6	11,7
Ovo Inteiro	50	1 unidade	90	6,0	15
Clara de ovo	30	1 unidade	4,3	3,3	1,3
Fígado de boi	85	1 bife médio	404	22,7	17,8
Sardinha	34	1 unidade	170	8,4	20,2
Presunto	48	2 fatias médias	136	14	9,7
Queijo-prato	30	2 fatias finas	153	7,5	20,4
Iogurte	120	1 pote pequeno	159	6,3	25,2
Leite	150	1 copo americano	140	4,9	28,6
Soja cozida	54	5 colheres de sopa	130	9	14,5
Feijão cozido	154	1 concha média	133	6,9	19,3
Amendoim	50	1 pacote pequeno	253	13	19,5
Chocolate	40	1 barra pequena	92	3	30,7

Tabela 37.2 – Conteúdo de fósforo em alimentos não considerados fonte de fósforo⁴⁷.

Alimento	Quantidade (g)	Medida caseira	P (mg)
Pão francês	50	1 unidade	43
Bolacha tipo água e sal	42	6 unidades	38
Bolo simples	60	1 fatia média	60
Pão de forma	35	1 fatia	33
Refrigerante à base de cola	200	1 copo	34
Cerveja	200	1 copo	60
Sorvete cremoso	60	1 porção	60

mais recentemente, a ampliação na utilização de alimentos processados, que freqüentemente contêm aditivos à base de fósforo (alimentos semiprontos, embutidos, queijos processados, alimentos instantâneos, biscoitos, pães, cereais matinais, refrigerantes e bebidas), faz com que uma série muito maior de alimentos seja fonte de fósforo. Nos EUA, estima-se que até 1.000mg de fósforo/dia sejam ingeridos sob a forma de aditivos⁴². A forma na qual o fósforo se encontra nesses alimentos (ácido fosfórico, polifosfatos e pirofosfatos) faz com que a absorção seja de quase 100% da quantidade ingerida. Vale ainda ressaltar que não existe obrigatoriedade dos fabricantes de alimentos em apresentar a quantidade de fósforo nos rótulos dos alimentos, o que dificulta muito a orientação alimentar quando da necessidade de restrição desse nutriente. Nos EUA, tem havido um grande esforço para a obtenção da quantidade de fósforo desses alimentos, e algumas listas têm sido publicadas⁴⁴. Porém, a maioria dos alimentos listados não faz parte dos produtos comercializados no Brasil.

TRATAMENTO DIETÉTICO

O tratamento dietético bem-sucedido no controle da hiperfosfatemia consiste da ingestão adequada de fósforo e da terapia segura e eficiente com quelantes de fósforo. O controle na quantidade ingerida de fósforo é o primeiro passo na prevenção e/ou no tratamento da hiperfosfatemia. Na fase não-dialítica, a restrição de fósforo é mais facilmente implementada, já que normalmente os pacientes são orientados a planos dietéticos com quantidade reduzida de proteína, o que, conseqüentemente, acarreta diminuição no conteúdo de fósforo. Já na fase de diálise, em função da elevada necessidade protéica, a restrição significativa de fósforo quase nunca pode ser empregada, o que, na maioria das vezes, implica a utilização de quelantes de fósforo.

Na fase não-dialítica da DRC, o primeiro passo é a orientação de dieta com restrição na quantidade de proteínas (0,6 a 0,8g/kg/dia), o que já implica uma oferta de fósforo freqüentemente ao redor de 800mg/dia, quantidade que tem sido recomendada pelas diretrizes americanas ou KDOQI⁴⁵ (Quadro 37.3). Caso isso não seja suficiente para manter a fosfatemia inferior a 4,6mg/dL (estágios 3 e 4 da DRC) ou 5,5mg/dL (estágio 5), deve-se primeiramente avaliar a adesão do paciente à proposta alimentar. Isso pode ser feito por meio de inquéritos

alimentares e/ou pelo cálculo do equivalente protéico do nitrogênio uréico (PNA) que, em situação de equilíbrio nitrogenado, fornece uma boa estimativa da ingestão protéica (ver Capítulo 34). Ainda em relação à alimentação, deve-se tentar identificar se não há um consumo excessivo de alimentos que contêm quantidades razoáveis de fósforo e que não são fontes de proteínas (Tabela 37.2). Caso alguma dessas situações esteja presente, o paciente deve ser reorientado. No entanto, quando essas abordagens não surtem os efeitos desejados, a utilização de quelantes de fósforo faz-se necessária. A escolha do quelante, assim como a forma de utilização, está descrita no tópico seguinte. Já para pacientes em tratamento dialítico, a maior dificuldade em se obter uma redução na ingestão de fósforo está no fato de que a necessidade protéica é bastante elevada. Recomenda-se que a ingestão protéica seja ao redor de 1,2g/kg/dia⁴⁶ e que pelo menos 50% dessas proteínas sejam de alto valor biológico, ou seja, aquelas provenientes de alimentos de origem animal, como laticínios (exceto manteiga), carnes em geral e ovos. Isso, conseqüentemente, acarreta maior oferta de fósforo de alta biodisponibilidade (Tabela 37.1). Dessa forma, bons resultados dificilmente serão obtidos, em relação ao controle da hiperfosfatemia, sem a utilização de quelantes de fósforo. Independentemente disso, o paciente deve receber uma orientação alimentar com a menor quantidade possível de fósforo (em torno de 800 a 1.000mg/dia). Na elaboração do plano alimentar, deve-se calcular inicialmente a quantidade de proteínas a ser oferecida, que deve ser entre 1 a 1,2g/kg/dia. O peso usado para o cálculo deve ser o ideal ou ajustado (ver Capítulo 34). Do total de proteína obtido, cerca de 50% deve ser de alto valor biológico (origem animal). Uma forma de oferecer a quantidade necessária de proteína, com o menor teor possível de fósforo, é selecionar os alimentos que têm a menor relação fósforo/proteína, conforme demonstrado na tabela 37.1 No entanto, para que se obtenha uma boa adesão, é importante sempre considerar hábitos e preferências alimentares do paciente. Alimentos ricos em fósforo como fígado e vísceras em geral, sardinha, refrigerantes à base de cola, cerveja, embutidos, castanhas (nozes, castanha-de-caju ou do pará, amendoim ou subprodutos) e chocolate podem ser excluídos sem prejuízo da qualidade da alimentação. Pequenas porções de feijões podem ser utilizadas, já que a absorção

Quadro 37.3 – Exemplo de plano alimentar para pacientes na fase não dialítica e em diálise.

Fase não-dialítica	Hemodiálise
Sexo: feminino Peso: 65kg/estatura: 1,62m/IMC: 24,8kg/m ² Energia: 30kcal/kg/dia Proteínas: 46g ou 0,7g/kg/dia (50% PAVB) Fósforo: 700mg/dia Café da manhã Leite – ½ copo (125mL) Café Açúcar – 1 colher da de sobremesa Pão francês – 1 unidade Margarina ou manteiga Fruta Almoço e Jantar Arroz – 8 colheres das de sopa Feijão – 4 colheres das de sopa (somente 1 das refeições) Carne – ½ bife (45g) (almoço) 1 ovo (jantar) Mandioca – 2 a 3 pedaços Verduras e legumes Óleo Fruta Lanche da tarde Chá ou café Açúcar Pão francês – 1 unidade Margarina ou manteiga	Sexo: masculino Peso: 69kg/estatura: 1,73m/IMC: 23,1kg/m ² Energia: 30kcal/kg/dia Proteínas: 74g ou 1,1g/kg/dia (60% PAVB) Fósforo: 900mg/dia Café da manhã Leite – ½ copo (125mL) Café Açúcar – 1 colher da de sobremesa Pão francês – 1 unidade Margarina ou manteiga Fruta Almoço e Jantar Arroz – 10 colheres das de sopa Feijão – 1 concha pequena (somente 1 das refeições) Carne – 1 bife médio (85g) (almoço) Sobrecoxa de frango (50g) (jantar) Mandioca – 2 a 3 pedaços Verduras e legumes Óleo Fruta ou doce de fruta Lanche da tarde Chá ou café Açúcar Pão francês – 1 unidade Margarina ou manteiga

IMC = índice de massa corporal; PAVB = proteína de alto valor biológico.

Quadro 37.4 – Sugestões para substituição de alimentos ricos em fósforo.

Evite	Prefira
Sardinha	Frango ou ovo
Fígado	Bife bovino/frango/ovo
Sorvete cremoso	Picolé de fruta
Chocolate	Doce de fruta, bala
Refrigerante à base de cola	Guaraná, soda
Queijos	Requeijão
Amendoim	Pipoca

do fósforo desses alimentos é provavelmente pequena. Na orientação alimentar, é importante que o paciente receba também informações sobre alimentos que ele possa ingerir mais livremente, além de sugestões quanto a substituições mais adequadas (Quadro 37.4). É importante ainda salientar que a prescrição dietética sempre leve em conta as necessidades de energia do paciente, cuja recomendação varia de 30 a 35kcal/kg/dia⁴⁷.

QUELANTES DE FÓSFORO

Considerando-se as limitações associadas com a restrição de fósforo e com sua remoção pela diálise, os quelantes de fósforo são necessários para quase todos os pacientes submetidos à diálise. Em teoria, os quelantes de fósforo deveriam prevenir ou tratar a hiperfosfemia. No entanto, na prática clínica, observa-se que o

efeito dos quelantes é limitado. Os principais quelantes de fósforo utilizados em nosso meio, bem como suas características, estão listados no quadro 37.5.

A escolha do tipo de quelante e a dose a ser prescrita dependerão de alguns fatores:

1. Quantidade de fósforo presente na alimentação e distribuição dos alimentos fonte de fósforo ao longo do dia. Nas refeições em que a quantidade de fósforo é maior, o quelante deve ser prescrito em maior quantidade, e naquelas refeições em que não há alimentos ricos em fósforo, não há necessidade de quelante. Lanches ou alimentos com elevada quantidade de fósforo, ingeridos fora dos horários habituais de refeições e especialmente durante a hemodiálise, devem ser sempre associados com os quelantes. Não existem doses estabelecidas para a prescrição de que-

Quadro 37.3 – Principais quelantes de fósforo com suas respectivas características.

Quelante	Poder quelante	Vantagens	Efeitos adversos
Hidróxido de alumínio	Alto	Quelante mais potente disponível	– Elevada toxicidade (acúmulo no tecido ósseo, hematopoiético e nervoso) – Seu uso deve ser restrito a situações em que todos os outros recursos tenham sido empregados e ainda assim por curto período de tempo
Carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar)	Baixo	Baixo custo	– Constipação
Acetato de cálcio (25% de cálcio elementar)	Moderado	Maior poder quelante com menor oferta de cálcio que o carbonato de cálcio	– Hipercalemia e calcificação metastática – Constipação e náuseas – Hipercalemia e calcificação metastática
Cloridrato de Sevelamer	Moderado	Não contém alumínio ou cálcio	– Diarréia ou constipação, flatulência náuseas e dispepsia

lantes baseadas na quantidade de fósforo da alimentação. Dessa forma, o acompanhamento freqüente é a melhor maneira de avaliar a adequação da prescrição, fazendo ajustes quando necessário. Os quelantes devem ser ingeridos junto com a alimentação, de forma a permitir a melhor mistura com os alimentos. É importante que o paciente compreenda como agem os quelantes, para que se obtenha a melhor adesão e, conseqüentemente, os melhores resultados.

- Nível sérico de cálcio – pacientes com hipercalemia não devem utilizar quelantes que contêm cálcio e, para aqueles com calcemia no limite superior da normalidade, a dose prescrita de quelantes à base de cálcio deve ser bastante cautelosa. Se essa for a única opção, usar acetato de cálcio. A dose de cálcio elementar proveniente de quelantes não deve exceder a 1.500mg/dia. Caso haja contra-indicação ao uso de quelantes à base de cálcio, o cloridrato de sevelamer deve ser sempre empregado.
- Terapia com vitamina D – antes de prescrever algum tipo ou dose de quelante de fósforo, deve-se observar se o paciente recebe ou receberá vitamina D ou análogos, já que esse hormônio promove aumento na absorção intestinal de cálcio e fósforo.

A observação e o acompanhamento dos níveis de PTH ao longo do tratamento também são necessários, pois muitas vezes o hiperparatireoidismo secundário mostra-se resistente ao tratamento clínico, situação essa que inviabiliza a diminuição do fósforo sérico, mesmo com a restrição dietética e a utilização maciça de quelantes. Além disso, na situação oposta, ou seja, no hiperparatireoidismo relativo, quando a remodelação óssea está diminuída, a incorporação reduzida de fósforo pelo osso faz com que a hiperfosfatemia se mantenha. Nesses dois casos, outras opções de tratamento devem ser consideradas, sendo importante que o paciente seja informado quanto às razões da falha no tratamento. A avaliação do tratamento proposto deve acontecer periodicamente para que ajustes dietéticos e medicamentosos possam ser realizados.

Finalmente, o sucesso da terapia depende fundamentalmente da participação do paciente. Assim, as

orientações devem ser claras e objetivas e toda a equipe multiprofissional deve estar envolvida e, em especial, o nutricionista.

TRATAMENTO DIALÍTICO

O tratamento dialítico convencional é insuficiente para manter um balanço negativo de fósforo na maioria dos pacientes em hemodiálise. Torna-se óbvia tal insuficiência quando comparamos a capacidade de depuração de fósforo de uma sessão de 4 horas de hemodiálise, que é de aproximadamente 900mg de fósforo⁴⁸, com a quantidade diária ingerida, que é de 800 a 1.400mg/dia, contida em uma dieta preconizada com 1 a 1,2g de proteína/kg/dia⁴⁶. Mesmo alterações na composição e fluxo do dialisato, assim como no tipo de membrana capilar, não se mostram efetivas na melhora do *clearance* de fósforo^{49,50}. Já a diálise peritoneal é capaz de prover um controle do fósforo pouco melhor que a hemodiálise, porém ainda insuficiente⁵¹.

A remoção inadequada do fósforo pela hemodiálise convencional decorre de sua própria cinética. Primeiramente, é fundamental sabermos que o fósforo é um elemento predominantemente intracelular. Durante a primeira hora de uma sessão de hemodiálise ocorre rápida remoção de fósforo, que atinge seu pico por volta dos 120 minutos. A partir daí, a taxa de remoção cai e mantém-se em torno da metade daquela da fase inicial, porém sem que haja alteração do fósforo sérico⁴⁸. Finalmente, pode haver um rebote pós-dialítico no qual os níveis de fósforo podem até mesmo exceder os do início da sessão de diálise^{48,52}. Portanto, a cinética da remoção do fósforo obedece a um modelo de duas fases. Inicialmente, ocorre a remoção do fósforo do compartimento extracelular, seguida por um fluxo de fósforo do meio intra para o extracelular, o que mantém seu nível sérico constante ao longo do restante do tratamento. São justamente a velocidade de efluxo de fósforo para o dialisato durante as primeiras horas de diálise e a velocidade de mobilização entre os compartimentos intra e extracelulares que limitam a remoção do fósforo. Daí, a duração e a freqüência das sessões de diálise correlacionarem-se diretamente com o controle adequado da fosfatemia.

Os efeitos de novos padrões de hemodiálise, como a diária e a prolongada noturna, sobre o controle do fósforo têm sido estudado⁵³⁻⁵⁶. Um achado universal desses estudos é o melhor controle do fósforo, com redução ou mesmo interrupção do uso de seus quelantes. Além disso, obtém-se melhor controle do PTH e do produto $Ca \times P^{56,57}$. Embora promissoras, essas modalidades dialíticas ainda não fazem parte de nossa prática diária. Nos casos de hiperfosfatemia grave, podemos sempre considerar o aumento no número de sessões semanais de diálise ou de sua duração, embora, às vezes, haja resistência do paciente, em razão da interferência direta em seu cotidiano. Além disso, uma vez que a hemodiálise convencional é um método limitado para o controle do fósforo, são de extrema importância a assiduidade do paciente e a manutenção da adequação de diálise, evitando-se a redução do tempo de tratamento, prática que vem tornando-se freqüente em nosso meio.

TRATAMENTO DA OSTEODISTROFIA RENAL

Conforme visto anteriormente (Quadro 37.1), a osteodistrofia renal é uma das causas de hiperfosfatemia na DRC. Por vias distintas, tanto a doença de alta quanto as de baixa remodelação óssea, especialmente se associadas à intoxicação alumínica, podem acarretar a elevação dos níveis de fósforo. Na primeira condição, há maior efluxo de fósforo a partir do tecido ósseo para o sangue, secundário a uma reabsorção óssea aumentada¹⁸. Já nas doenças de baixa remodelação ocorre menor incorporação de fósforo no tecido ósseo devido à formação reduzida de matriz óssea mineralizada⁵⁸. Assim, o tecido ósseo torna-se uma fonte geradora e, por vezes, mantenedora da hiperfosfatemia, independentemente da dieta e da diálise. Portanto, os diferentes tratamentos da osteodistrofia renal, como, por exemplo, o uso de vitamina D, de dialisato com baixas concentrações de cálcio, de desferoxamina – para intoxicação alumínica –, constituem medidas que visam normalizar a taxa de remodelação óssea e, indiretamente, auxiliar no manuseio da hiperfosfatemia.

Em conclusão, o controle adequado do fósforo na DRC apóia-se em um tripé formado pelos tratamentos dietético, dialítico e da própria osteodistrofia renal. Uma abordagem multidisciplinar e integrada do paciente com hiperfosfatemia é fundamental para o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NASCIMENTO MM, RIELLA MC, VIEIRA MA: Metabolismo do cálcio, fósforo e magnésio, em *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos* (4ª ed), editado por Riella MC, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan SA, 2003, pp 213-237.
- PORTALE AA: Blood calcium, phosphorus, and magnesium, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (5ª ed), edited by Favus MJ, Washington, DC, USA, American Society for Bone and Mineral Research, 2003, pp 151-154.
- KATAI K, MIYAMOTO K, KISHIDA S, et al: Regulation of intestinal Na^+ -dependent phosphate co-transporters by a low-phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochem J* 343:705-712, 1999.
- FUKAGAWA M, NII-KONO T, KAZAMA JJ: Role of fibroblast growth factor 23 in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:325-329, 2005.
- CARVALHO AB, JORGETTI V: Fisiopatologia, clínica e tratamento da osteodistrofia renal, em *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos* (4ª ed), editado por Riella MC, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan SA, 2003, pp 717-729.
- CUPPARI L, CARVALHO AB, LOBÃO R, et al: Biochemical indices of renal osteodystrophy and dietary intake of chronic renal failure patients on conservative treatment (abstract). XIII International Congress of Nephrology, Madrid, 1995, p 461.
- BLOCK GA, PORT FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35:1226-1237, 2000.
- SLATOPOLSKY E, BROWN A, DUSSO A: Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 37(1 Suppl 2):S54-S57, 2001.
- SLATOPOLSKY E, CAGLAR S, GRADOWSKA L, et al: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 2:147-151, 1972.
- LOPEZ-HILKER S, DUSSO AS, RAPP NS, et al.: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259(3 Pt 2):F432-F437, 1990.
- KATES DM, SHERRARD DJ, ANDRESS DL: Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 30:809-813, 1997.
- LUCAS PA, BROWN RC, WOODHEAD JS, COLES GA: 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure: effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol* 25:7-10, 1986.
- NAVEH-MANY T, RAHAMIMOV R, LIVNI N, SILVER J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 96:1786-1793, 1995.
- SILVER J, KILAV R, NAVEH-MANY T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367-F376, 2002.
- ALMADEN Y, CANELAJO A, BALLESTEROS E, et al: Regulation of arachidonic acid production by intracellular calcium in parathyroid cells: effect of extracellular phosphate. *J Am Soc Nephrol* 13:693-698, 2002.
- SLATOPOLSKY E, FINCH J, DENDA M: Phosphate restriction prevents parathyroid cell growth in uremic rats: high phosphate directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 96:2534-2540, 1995.
- DENDA M, FINCH J, SLATOPOLSKY E: Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 28:596-602, 1996.
- SLATOPOLSKY E, BROWN A, DUSSO A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 56(Suppl 73):S14-S49, 1999.
- LLACH F: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 56(Suppl 73):S31-S37, 1999.
- FOLEY RN, PARFREY PS, SARNAK MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(5 Suppl 3): S112-S119, 1998.
- QUINIBI WY: Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 66L(Suppl 90):S8-S12, 2004.
- BARRETO DV, BARRETO FC, CARVALHO AB, et al: Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int* 67:1576-1582, 2005 e 67:2083-2087, 2005 (erratum).
- BRAUN J, OLDENDORF M, MOSHAGE W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401, 1996.

24. GOODMAN WG, GOLDIN J, KUIZON BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-1483, 2000.
25. GANESH SK, STACK AG, LEVIN NW, et al: Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138, 2001.
26. RIBEIRO S, RAMOS A, BRANDÃO A, et al: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13:2037-2040, 1998.
27. RUFINO M, GARCÍA S, JIMÉNEZ A, et al: Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int Suppl* 63 (Suppl 85):S115-S118, 2003. Erratum in: *Kidney Int* 64:774-775, 2003.
28. LEVIN NW, HULBERT-SHEARON TE, STRAWDERMAN RL, PORT FK. Which causes of death are related to hyperphosphatemia in hemodialysis patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:217A, 1998.
29. BLOCK AB, HULBERT-SHEARON TE, LEVIN NW, PORT FK: Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-617, 1998.
30. MAHAD HW, SAWAYA BP, SARIN R: Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 52:160-166, 1999.
31. MAHZAR AR, JOHNSON RJ, GILLEN D: Risk factors and mortality associated with calcifilaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:324-332, 2001.
32. MOE SM: Uremic vasculopathy. *Semin Nephrol* 24:413-416, 2004.
33. JONO S, MCKEE MD, MURRY CE, et al: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87:E10-E177, 2000.
34. GIACHELLI CM, JONO S, SHIOI A, et al: Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 38 (4 Suppl 1):S34-S37, 2001.
35. GIACHELLI CM: Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 14(9 Suppl 4):S300-S304, 2003.
36. MOE SM, DUAN D, DOEHLE BP, et al: Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 63:1003-1011, 2003.
37. NEVES K, GRACIOLLI F, DOS REIS L, et al: Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function and bone in rats with renal failure. *Kidney Int* 66:2237-2244, 2004.
38. IBELS LS, ALFREY AC, HAUT L, HUFFER WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 298:122-126, 1978.
39. ROSMAN JB, TER WEE PM, MEIJER S, et al. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 2:1291-1296, 1984.
40. BARSOTTI G, GIANNONI A, MORELLI E, et al: 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.
41. INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND NUTRITION BOARD: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride, Washington, National Academy Press, 1997, 432p.
42. URIBARRI J, CALVO MS: Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 16:186-188, 2003.
43. INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO – MINISTÉRIO DA SAÚDE – NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO/ UNICAMP: Estudo Multicêntrico Sobre Consumo se Alimentos, Campinas, UNICAMP, 1997.
44. MURPHY-GUTEKUNST L: Hidden phosphorus in popular beverages. *Nephrol Nurs J* 32:443-445, 2005.
45. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF-DOQI): Clinical Practice Guidelines For Bone Metabolism and Disease In Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42(4 Suppl 3):1-201, 2003.
46. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF-DOQI): Clinical practice guidelines in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35(Suppl 2):1-139, 2000.
47. UNITED STATES OF AMERICA (USA). HUMAN NUTRITION INFORMATION SERVICE. DEPARTMENT OF AGRICULTURE: Composition of Foods: Raw, Processed, Prepared Foods. Agriculture Handbook n. 8, series 1-16. Revised 1976-1986.
48. HOU SH, ZHAO J, ELLMAN CF, et al: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 18:217-224, 1991.
49. ZUCHELLI P, SANTORO A: Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Art Organ* 10:173-178, 1987.
50. CHAUVEAU P, PIOGNET JL, KANO T: Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 6(Suppl 2):114-115, 1991.
51. CANNATA-ANDIA JB, RODRIGUEZ-GARCIA M: Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 11):16-19, 2002.
52. MINUTOLO R, BELIZZI V, CROFTI M: Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenesis and clinical insight. *J Am Soc Nephrol* 13:1046-1054, 2002.
53. ULDALL R, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, et al: Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. *Adv Ren Replace Ther* 3:133-136, 1996.
54. KOOISTRA MP, VOS J, KOOMANS HA, VOS PF: Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 13:2853-2860, 1998.
55. MUCSI I, HERCZ G, ULDALL R, et al: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53:1399-1404, 1998.
56. LINDSAY RM, ALHEJAILI F, NESRALLAH G, et al: Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42(1 Suppl):24-29, 2003.
57. MIZANI M, AYUS JC: Control of severe hyperparathyroidism (SHPT) by short daily dialysis (SDHD) with concomitant use of high dose of vitamin D analog (paracalcitol) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 15:736A, 2004.
58. KURZ P, MONIER-FAUGERE MC, BOGNAR B, et al: Role for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46:855-861, 1994.

38

TRAI SEÇÃO 5 IARS
(Molecular Adsorbent Recirculating System)

Métodos Dialíticos



TRATAMENTO MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*)

Érika Bevilaqua Rangel
Bento Fortunato Cardoso dos Santos



INTRODUÇÃO

As terapias extracorporais de suporte hepático incluem a detoxificação e a promoção das funções do fígado normal, além do controle da cascata de eventos que culminam na falência de múltiplos órgãos e morte¹. Essas terapias são divididas em biológicas (fígado bioartificial ou BAL – *bioartificial liver* e ELAD – *extracorporeal liver assist device*) e não-biológicas ou mecânicas (hemodiálise, hemoperfusão, hemofiltração e MARS – *molecular adsorbent recirculating system*).

Inicialmente, as primeiras terapias extracorporais de suporte hepático incluíram a hemodiálise e a hemofiltração, a plasmáfereze, a hemoperfusão e a perfusão hepática extracorporeal (ECLP – *extracorporeal whole liver perfusion*)². A hemodiálise, apesar de reduzir os níveis séricos da amônia e melhorar a encefalopatia hepática, não se associa à melhora da sobrevida do paciente. A plasmáfereze melhora também a encefalopatia hepática e os parâmetros bioquímicos, além de reduzir os episódios de sangramento, mas remove fatores de crescimento hepatotróficos e está associada ao maior risco de infecção. A hemoperfusão com a coluna de carvão reduz os níveis séricos de toxinas hepáticas lipofílicas e hidrossolúveis, mas o contato do sangue total com a resina está associado a leucopenia, plaquetopenia, hemorragia, hipotensão e embolia pulmonar. A perfusão hepática extracorporeal (ECLP) com hepatócitos alogênicos está associada a melhores resultados que o uso de hepatócitos xenogênicos, embora não tenha tido impacto na sobrevida do paciente².

As terapias atuais para o tratamento da insuficiência hepática aguda incluem o mecanismo de remoção de toxinas ligadas à albumina, embora o tratamento de escolha ainda seja o transplante de fígado. Dentre essas

terapias, destacam-se o tratamento MARS (*molecular adsorbent recirculating system*), a ECLP utilizando hepatócitos de porcos transgênicos e os fígados bioartificiais (BHC – *bioartificial hepatocytes-laden cartridges*), que incluem o ELAD (*Hepatix-Baylor/Vitagen extracorporeal liver assist device*) e o BAL (*Circe's bioartificial liver*)².

O ELAD utiliza hepatócitos humanos imortalizados da linhagem C3A de hepatoblastoma (média de 200g de células C3A), enquanto o BAL utiliza uma média de 5 bilhões de hepatócitos primários de porco, além de dois filtros de carvão e da realização de perfusão de plasma². Apesar da melhora da encefalopatia hepática, dos parâmetros bioquímicos e da pressão intracraniana, a utilização dos fígados bioartificiais não está associada à maior sobrevida do paciente³. Além disso, o custo da utilização dos fígados bioartificiais é elevado e são descritos riscos imunológicos, como a transmissão de retrovírus endógenos do porco, no caso do BAL, e a transmigração de células tumorais, no caso do ELAD. Associam-se ainda as dificuldades e limitações técnicas para um uso mais disseminado dessa abordagem terapêutica.

Em metanálise envolvendo 12 centros e 483 pacientes, o suporte artificial reduziu em 33% a mortalidade nos pacientes com hepatite crônica agudizada, enquanto o suporte bioartificial não teve impacto na mortalidade, quando comparado com o tratamento clínico⁴. Nos casos de insuficiência hepática aguda, nem o suporte hepático artificial nem o bioartificial tiveram influência na sobrevida (Fig. 38.1). Contudo, a finalidade primordial das terapias hepáticas é funcionar como uma ponte para o transplante, de modo que a sobrevida a curto prazo seja fundamental. Além disso, a indicação precoce das terapias hepáticas é o principal determinante do impacto na sobrevida, sendo limitado à eficácia quando a falência de múltiplos órgãos já está estabelecida⁵.

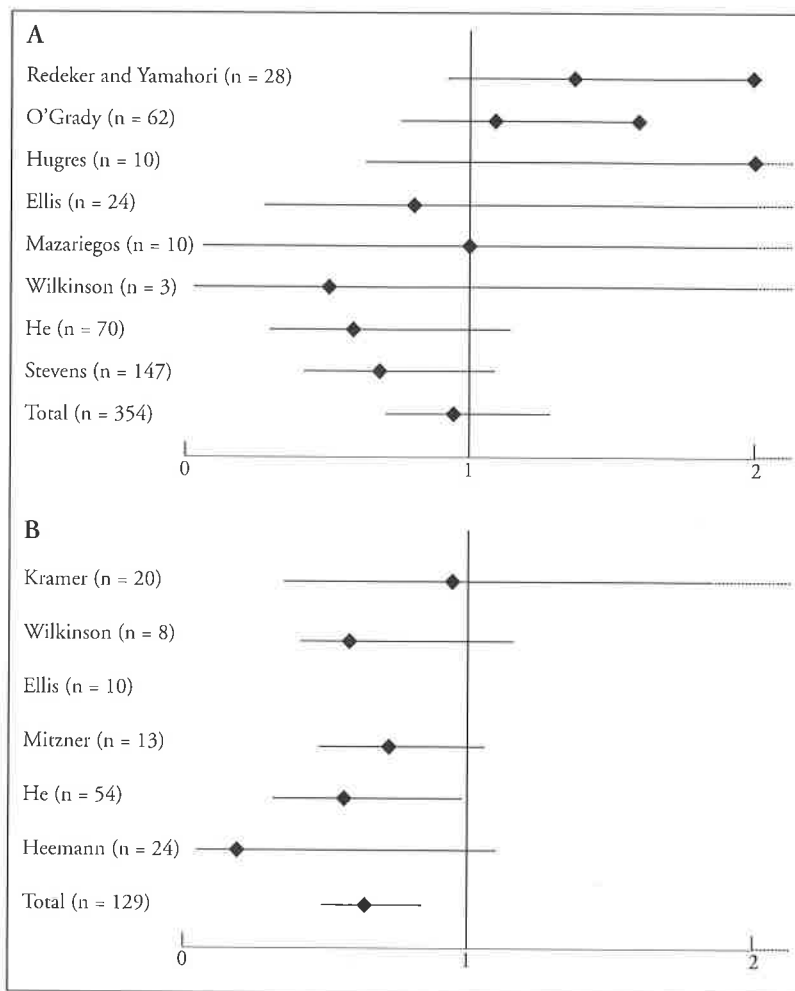


Figura 38.1 – Trabalhos controlados e randomizados com terapia hepática artificial e bioartificial na insuficiência hepática aguda (A) e na insuficiência hepática crônica agudizada (B) em relação à mortalidade. ¹Troca do sangue total; ²hemoperfusão com carvão; ³biological-DT; ⁴ELAD; ⁵hemoperfusão; ⁶BAL; ⁷MARS (adaptado de Jalan et al⁵).

A mortalidade nos casos de insuficiência hepática aguda é de 50-90%, caindo para 10-40% quando o transplante hepático é realizado⁶. Por outro lado, os pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada não são usualmente elegíveis para o transplante de fígado.

TRATAMENTO MARS

O tratamento MARS (*molecular adsorbent recirculating system*) é um método de hemodiafiltração extracorporeal que utiliza um dialisato com albumina que promove a remoção das toxinas hepáticas ligadas à albumina⁷⁻⁹. Consiste em dois circuitos: o sanguíneo, que utiliza um fluxo de 150-250mL/min e que requer uma máquina de hemodiálise, um dialisador de polissulfona (diaFlux[®]) com área de 1,8m² que permite a remoção de toxinas hidrossolúveis por meio dos mecanismos de difusão e convecção; e um circuito de albumina que inclui um monitor MARS (Teraklin AG, Rostock, Germany), 600mL de albumina a 20%, um dialisador de polissulfona (MARS[®] Flux) com área de 2,1m² e duas colunas

adsorventes diaMARS[®] de carvão ativado AC 250 e trocadora iônica IE 250, que adsorvem as toxinas catiônicas hepáticas ligadas à albumina e regeneram as moléculas de albumina com sítios ligantes livres, os quais, por sua vez, recirculam no sistema para se ligarem a mais toxinas hepáticas⁷⁻⁹ (Fig. 38.2).

Durante o preenchimento do circuito, as moléculas de albumina formam uma camada nos poros da membrana biocompatível do dialisador MARS[®] Flux, de modo que aquelas moléculas com sítios de ligação livres funcionam como proteínas carreadoras, transportando as toxinas ligadas à albumina presentes no sangue por meio do dialisador para o dialisato rico em albumina^{1,8,10-12}. A albumina tem 65kDa e não atravessa, portanto, a membrana MARS[®] Flux, que tem poros de até 50kDa e espessura de 100nm. As substâncias hidrossolúveis são rapidamente transportadas de acordo com o gradiente de concentração, ou seja, por difusão, além de convecção, como na hemodiálise convencional, enquanto as lipossolúveis, como a bilirrubina, dependem da relação molar pré-diálise com a albumina

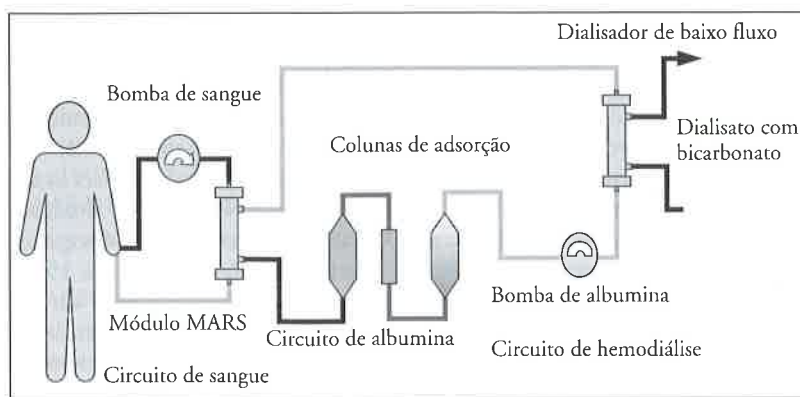


Figura 38.2 - Visão esquemática dos circuitos da diálise MARS.

para a redução durante o procedimento¹³. Assim, a fórmula para a redução da bilirrubina total ($\mu\text{mol/L}$) é 7,6 x relação molar pré-diálise da bilirrubina total em relação à albumina -14,1, enquanto para a bilirrubina direta ($\mu\text{mol/L}$) é 12,8 x relação molar pré-diálise da bilirrubina direta em relação à albumina -12,2¹². Para a bilirrubina indireta, não ocorrem alterações dos seus valores com o tratamento MARS.

O *clearance* das várias substâncias ao longo do sistema é diferente, de modo que os ácidos biliares são predominantemente removidos pela coluna de carvão ativado, as bilirrubinas são removidas pela coluna trocadora iônica e a creatinina pela hemodiálise convencional¹⁰. Contudo, as mudanças na concentração da albumina e da bilirrubina no plasma e no dialisato atingem um equilíbrio com o tempo, de modo que a concentração da albumina no plasma permanece relativamente constante, enquanto a concentração no dialisato diminui e depois atinge um platô, o que representa, portanto, a perda da membrana¹⁰. Da mesma forma, o decréscimo da concentração da bilirrubina no plasma é maior que a adição da bilirrubina ao dialisato, o que significa que a membrana MARS fica saturada de bilirrubina com o tempo. Em outras palavras, o equilíbrio existe não só entre o dialisato e o plasma, mas também entre o dialisato, o plasma e a membrana (Fig. 38.3).

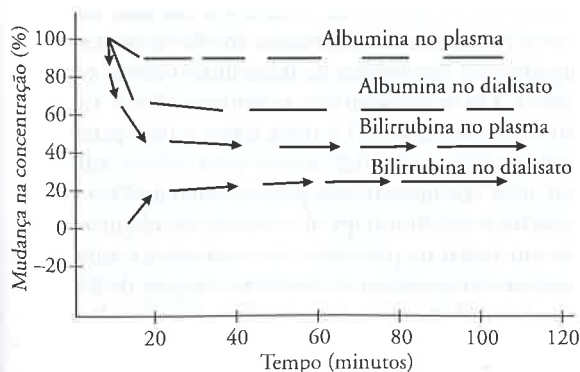


Figura 38.3 - Porcentagem da redução na concentração de albumina e bilirrubina com o tempo (minutos).

A redução dos níveis de bilirrubina e ácidos biliares, que correspondem às toxinas ligadas a proteínas, é de $2 \pm 0,5\%$ por hora de tratamento, enquanto a redução da creatinina, que é hidrossolúvel, a redução ocorre em $10 \pm 2\%$ por hora de tratamento¹⁴.

Em pacientes hepatopatas crônicos agudizados, a heparina pode ser utilizada como anticoagulante durante o tratamento MARS, devendo o tempo de coagulação ser mantido entre 160 e 190 segundos. As sessões são realizadas por um período de 6 a 8 horas/dia, com variação de 1 a 24 sessões por paciente (média de 5 a 6)⁶.

As indicações para a realização do tratamento MARS incluem a insuficiência hepática aguda ou crônica agudizada, funcionando como uma ponte para o transplante hepático, além do tratamento do prurido na cirrose biliar primária, da intoxicação por drogas e da disfunção do enxerto hepático. Além da bilirrubina e dos ácidos biliares, várias outras toxinas hepáticas lipofílicas ligadas à albumina são eliminadas durante o tratamento MARS, tais como aminoácidos aromáticos, triptofano, cobre, indóis, ácidos graxos de cadeias média e curta, substâncias endógenas benzodiazepínicas-sími-les, fenóis, mercaptanos, prostaglandinas e óxido nítrico^{1,6,7,12}. O *clearance* das toxinas ligadas à albumina varia de 10-60mL/min⁶.

As contra-indicações para a realização do tratamento MARS incluem a coagulopatia progressiva sugestiva de coagulação intravascular disseminada, sangramento incontrolável e seps refratária⁵.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA (HEPATITE FULMINANTE)

Em relação à insuficiência hepática crônica agudizada, o tratamento MARS está associado à melhora dos parâmetros hemodinâmicos, da função metabólica, da função hepática, da função cerebral e da função renal, bem como na sobrevida do paciente.

A melhora dos parâmetros hemodinâmicos inclui o aumento de 10-20mmHg da pressão arterial média¹⁵⁻¹⁸,

além do aumento em 46% do índice de resistência vascular sistêmica, da diminuição em 20% do débito cardíaco e da redução do consumo de oxigênio (142 ± 31 para 112 ± 21 mL/min x m²) e da oferta de oxigênio (621 ± 198 para 486 ± 141 mL/min x m²)¹⁸. Esta melhora é atribuída à remoção do S-nitrosotiol e à menor produção de óxido nítrico tanto durante quanto após a sessão de tratamento MARS, o que reduz, portanto, a vasodilatação presente na insuficiência hepática¹.

A melhora do perfil bioquímico pode ocorrer com apenas uma sessão de tratamento MARS e persiste mesmo após ele. Correlaciona-se com a diminuição dos níveis séricos de uréia, creatinina, amônia, lactato, bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, ácidos graxos e cobre, além da correção da hiponatremia^{15,19-21}. A remoção das substâncias ligadas à albumina ocorre em 18% para a bilirrubina e em 43,7% para os ácidos biliares, enquanto para as substâncias hidrossolúveis ocorre em 32% para a creatinina e em 31% para a uréia²¹.

A encefalopatia hepática é caracterizada pela rápida deterioração do nível de consciência, pela hipertensão intracraniana e pela redução da pressão de perfusão cerebral. Apresenta importante melhora após o tratamento MARS, não só nos casos de insuficiência hepática crônica agudizada, mas também na insuficiência hepática aguda. Isso se deve à mudança do perfil dos aminoácidos, predominando os aminoácidos ramificados e o aumento do índice de Fischer, além da redução da amônia. Dessa forma, ocorre melhora do grau de encefalopatia^{15-17,22,23}, da pressão intracraniana^{8,24} e da saturação venosa de oxigênio medida no bulbo da veia jugular^{16,24}. Da mesma forma, o Doppler transcraniano está associado ao aumento da velocidade do fluxo médio da artéria cerebral média¹⁷.

O aumento do índice de Fischer (aminoácidos de cadeia ramificada – valina, leucina e isoleucina/aminoácidos aromáticos –, tirosina e fenilalanina) ocorre em 24% (de 1,44 para 1,79), e a redução do triptofano, em 25% após uma média de 5,5 horas de tratamento, variando a remoção total dos aminoácidos de 10-53%²³. Ocorre remoção preferencial dos aminoácidos aromáticos (42-44%), enquanto os de cadeia ramificada são removidos inicialmente em 28-46%, com declínio posterior para 24-28%²³.

A hipertensão intracraniana é a principal causa de morbidade e mortalidade na insuficiência hepática aguda, de modo que, quando não controlada, leva a óbito mais de 90% dos pacientes. Usualmente, está presente nos estágios 3 e 4 da classificação de West Haven para encefalopatia hepática e desenvolve-se dentro do contexto do distúrbio circulatório presente na insuficiência hepática, que é caracterizado pela vasodilatação esplânica que resulta no aumento do débito cardíaco e na redução da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial média. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, os eventos iniciais incluem a neurotoxicidade pela amônia e o edema cerebral²⁴. Ocorre perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, hiperemia cerebral e, nos estágios

mais avançados, há perda da extração de oxigênio e glicose pelo cérebro²⁴. As alterações no metabolismo da amônia levam ao acúmulo de lactato cerebral, além do aumento do glutamato extracelular, o que leva ao edema cerebral. Da mesma forma, a resposta inflamatória sistêmica pode contribuir para as alterações no metabolismo celular cerebral e no fluxo sanguíneo cerebral²⁴.

Na insuficiência hepática aguda, a concentração arterial da amônia maior que 150 μmol/L pode ser um fator preditor de herniação cerebral, de modo que a monitorização da pressão intracraniana deve ser preconizada para tais casos²⁵. Sugere-se também que a hipertensão intracraniana tenha correlação positiva com os valores da saturação venosa de oxigênio na jugular para valores menores que 60% e maiores que 80%²⁴. Contudo, a monitorização rotineira da saturação venosa de O₂ nestes pacientes acrescenta maior morbidade, sem determinar mudança significativa de conduta.

Além do tratamento MARS para os casos de insuficiência hepática aguda, as medidas clínicas devem incluir monitorização da pressão arterial média, de modo a manter a pressão de perfusão cerebral maior que 50 mmHg, mas inferior a 65 mmHg, de modo a evitar a hipoperfusão cerebral e a hiperemia cerebral, respectivamente²⁴. Outras condutas clínicas para o controle da hipertensão intracraniana incluem medidas que diminuem a produção de amônia (lactulose, neomicina e L-ornitina L-aspartato), que diminuem a concentração de glutamina e de lactato no cérebro, o edema cerebral e a produção de mediadores vasculares (manitol e fenitoína), que diminuem a resposta inflamatória sistêmica (antibióticos) e o fluxo sanguíneo cerebral (hipotermia, hiperventilação, tiopental, N-acetil-cisteína e propofol)^{24,26}.

Em 13 pacientes com a categoria 2A do UNOS (*United Network for Organ Sharing*: insuficiência hepática crônica descompensada com necessidade de transplante hepático urgente) e síndrome hepatorenal tipo 1, a melhora na hemodinâmica renal teve maior impacto na sobrevida dos pacientes que realizaram o tratamento MARS que aqueles que realizaram apenas hemodiafiltração, de modo que a mortalidade em sete dias foi de 62,5% vs 100%, enquanto em 30 dias foi de 75%¹⁹. Em oito pacientes com a categoria 2A do UNOS e síndrome hepatorenal, a realização de uma média de $5,9 \pm 3,4$ sessões de tratamento MARS levou à redução significativa dos valores de bilirrubina (466 ± 146 para 284 ± 134 micromol/L), creatinina (380 ± 182 para 163 ± 119 micromol/L), uréia ($26,4 \pm 10,3$ para $12,9 \pm 4,9$ mmol/L), sódio ($127,5 \pm 7,7$ para $137,5 \pm 4,8$ mmol/L), além do aumento da pressão arterial ($71,9 \pm 12,8$ para $95,6 \pm 7,8$ mmHg), da reversão da oligúria e anúria em todos os pacientes, do controle da ascite e da melhora da encefalopatia (redução do grau de $2,8 \pm 0,8$ para $0,8 \pm 0,7$) e do índice de Child-Turcotte-Pugh (decréscimo de $13,25 \pm 1,3$ para $9,4 \pm 1,8$)¹⁵. A sobrevida naqueles pacientes alcançou 62%. Além disso, a atividade da renina plasmática diminuiu após o tratamento MARS¹⁷.

A melhora dos critérios de gravidade da insuficiência hepática após o tratamento MARS foi analisada pelo estudo da *University College London*, ocorrendo redução significativa desses parâmetros: escore de Child-Pugh 12 (11-14) vs. 11 (10-12), MELD (*Mayo end-stage liver disease*) 25 (21-32) vs. 15 (9-21), SOFA (*sequential organ failure assessment*) 13 (10-16) vs. 11 (9-14) e APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) 10 (7-13) vs. 6 (2-9)¹.

O tratamento MARS também permitiu o suporte de vida por um período de 70 horas em um paciente que realizou hepatectomia total e foi submetido a transplante de fígado posteriormente⁸. Em nosso meio, foi possível manter o paciente com hepatectomia total por 20 horas até o transplante hepático (Bento FC Santos, comunicação verbal).

A sobrevida dos pacientes após o tratamento MARS é de 70% para os casos de hepatite aguda²⁷, sendo uma ponte para o transplante hepático. Para os casos de hepatite crônica agudizada, a sobrevida varia de 50-100%^{15-17,19,22,28}.

Em 14 pacientes que preenchem os critérios 2A do UNOS, a sobrevida em um ano de seis pacientes que realizaram o tratamento MARS foi de 42,8% quando não foi realizado transplante hepático, enquanto a sobrevida dos outros oito pacientes foi de 14 ± 10 dias (vs. sete dias de acordo com o que é esperado pelos critérios do UNOS)¹⁴. Da mesma forma, todos os pacientes com o critério 2B do UNOS (insuficiência hepática crônica descompensada com necessidade de transplante hepático menos urgente) recuperaram o quadro clínico, de modo que o tratamento MARS está associado não só a uma ponte para o transplante, mas também à melhora do quadro clínico.

PRURIDO E CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

O prurido é queixa comum nos quadros colestatícos, principalmente na cirrose biliar primária. Tem impacto negativo na qualidade de vida e, quando clinicamente intratável, é indicação de transplante hepático²⁹⁻³¹. A fisiopatologia inclui o acúmulo de substâncias que agem periféricamente, como sais biliares e histamina, bem como a neurotransmissão central alterada (vias serotérgica e opióide).

A realização do tratamento MARS nos casos de prurido intratável tem incluído vários relatos de casos na literatura e está associada a sua melhora após a análise da escala análoga visual (VAS)²⁹⁻³¹. Contudo, a recorrência do prurido é um evento comum, principalmente quando apenas uma única sessão é realizada^{29,31,32}. Recentemente, nosso grupo relatou a primeira experiência brasileira com tratamento MARS em paciente com cirrose biliar primária refratária a medidas clínicas e que teve boa evolução após duas sessões consecutivas, de modo que o indivíduo está assintomático há cerca de um ano³².

Pares et al relataram a recorrência do prurido em três dos quatro pacientes com cirrose biliar primária após

quatro a nove meses da realização de uma única sessão do tratamento MARS, sendo que o outro paciente, apesar de não ter realizado uma nova sessão do tratamento MARS, persistiu com prurido leve³⁰. Além disso, em todos os pacientes houve diminuição dos níveis sanguíneos dos ácidos biliares e portanto alívio do prurido.

Por outro lado, Acevedo et al descreveram que a realização de duas a três sessões com duração de 6 horas em três pacientes com cirrose biliar primária resultou em alívio do prurido por alguns dias apenas³¹.

Em outras situações de colestase associadas ao prurido clinicamente intratável, o tratamento MARS também tem sido realizado, como, por exemplo, após o uso de drogas (fluoxetina e esteróides androgênicos-anabólicos)³³, após o transplante de fígado³⁴, em associação à hepatite C³⁵ e na colestase intra-hepática recorrente benigna familiar³⁶. E está associado à redução dos níveis médios da bilirrubina em cerca de 50-60% e do ácido biliar 3-alfa-hidroxi em cerca de 70-80%, bem como à melhora subjetiva do prurido³³⁻³⁵ e à normalização dos níveis da apolipoproteína (apo A-I), que se encontram reduzidos na colestase intra-hepática recorrente benigna familiar³⁶.

Em sete pacientes transplantados de fígado e com prurido clinicamente intratável, 86% responderam a três tratamentos MARS consecutivos, sendo que um paciente não teve resposta, permanecendo com níveis elevados de ácidos biliares³⁴. Dos pacientes que responderam ao tratamento, três mantiveram-se assintomáticos por mais de três meses, havendo recorrência do prurido nos outros três pacientes.

INTOXICAÇÃO POR DROGAS

Na intoxicação por fenitoína, o tratamento MARS está associado à diminuição linear e rápida dos níveis séricos totais e livres da fenitoína (32 para 11 µmol/L e 9,8 para 2 µmol/L, respectivamente), com melhora do nível de consciência e do eletrocardiograma após 24 horas e normalização das transaminases após cinco dias, além de redução de 65% do estresse oxidativo³⁷.

Em trabalho experimental utilizando porcos, o tratamento MARS permitiu a redução na concentração plasmática total do midazolam (97% ligado a albumina) em 45,5 ± 8,8% em 2 horas ao longo do filtro MARS, de modo que o filtro de carvão reduziu a concentração total do midazolam em 21,5 ± 2,3% após 2 horas³⁸. A remoção do midazolam livre seguiu padrão similar. Da mesma forma, a concentração plasmática total do fentanil® (85% ligado a glicoproteína α-1) reduziu em 42,1 ± 8,9% ao longo do filtro MARS após 2 horas e em 77 ± 1,1% no filtro de carvão.

O tratamento MARS está associado à sobrevida intra-hospitalar de 66-80% nos pacientes com intoxicação por paracetamol³⁹⁻⁴¹, sendo de 79% a sobrevida em 6-12 meses dos pacientes com intoxicação por outras drogas além do paracetamol, como antibióticos, tuberculostáticos, vasodilatadores, ervas chinesas e medicações para o controle da obesidade⁴¹.

OUTRAS INDICAÇÕES

O tratamento MARS está associado também à melhora do quadro colestatístico na vigência de doença crônica do enxerto contra hospedeiro, que é caracterizado pela lesão ductular mediada por linfócitos T, com redução dos níveis séricos das bilirrubinas mesmo após quatro semanas²⁰. Outra indicação seria a disfunção primária do enxerto hepático, possibilitando tanto a recuperação da função hepática quanto o retransplante⁹.

Concluindo, o tratamento MARS é um procedimento bastante seguro, bem tolerado pelos pacientes e está associado à baixa taxa de intercorrências²⁹⁻³⁶. A complicação mais frequente é a plaquetopenia, mas é transitória e raramente requer medidas clínicas^{1,21}. A queda das plaquetas pode ocorrer em 15,4% e o prolongamento do tempo de protrombina em 21%²¹. Além disso, ao contrário de outros métodos extracorpóreos, o tratamento MARS não está associado à depuração de fatores da coagulação, de fatores de crescimento e de hormônios ligados a proteínas^{1,14}. A concentração de vários eletrólitos, tais como sódio, potássio, cloro, fósforo, cálcio e magnésio, medida no plasma, no ultrafiltrado e no circuito de albumina também não é afetada de modo clinicamente relevante com o tratamento MARS⁴².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAPOOR D: Molecular adsorbent recycling system: albumin dialysis-based extracorporeal liver assist device. *J Gastroenterol Hepatol* 17 (Suppl 3):S280-S286, 2002.
2. ADHAM M: Methods of extracorporeal liver support for treatment of liver cell failure. *Z Gastroenterol* 39 (Suppl 2):1-5, 2001.
3. ELLIS AJ, HUGHES RD, WENDON JA, et al: Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 24:1446-1451, 1996.
4. KJAERGARD LL, LIU J, ALS-NIELSEN B, GLUUD C: Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 289:217-222, 2003.
5. JALAN R, SEN S, WILLIAMS R: Prospects for extracorporeal liver support. *Gut* 53:890-898, 2004.
6. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al: Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17): S75-S82, 2001.
7. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al: Albumin dialysis using the molecular adsorbent recirculating system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:777-783, 2001.
8. AWAD SS, SWANIKER F, MAGEE J, et al: Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 130:354-362, 2001.
9. STANGE J, HASSANEIN TI, MEHTA R, et al: The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience of 19 centers. *Artif Organs* 26:103-110, 2002.
10. STANGE J, MITZNER SR, RISLER T, et al: Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23:319-330, 1999.
11. SEN S, MOOKERJEE RP, DAVIES NA, et al: Review article: Molecular Adsorbent Recycling System (MARS) in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 16(Suppl 5):32-38, 2002.
12. SEN S, WILLIAMS R, JALAN R: Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 100:468-475, 2005.
13. LEE KH, WENDON J, LEE M, et al: Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin. *Liver Transpl* 8:591-593, 2002.
14. JAN S, MITZNER SR, KLAMMT S: Extracorporeal blood purification using MARS-system in ICU-bound patients suffering from liver failure was associated with recovery of liver function (abstract). *Crit Care Med* 27:A139, 1999.
15. MITZNER SR, KLAMMT S, PESZYNSKI P, et al: Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 5:417-422, 2001.
16. SORKINE P, BEN ABRAHAM R, SZOLD O, et al: Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 29:1332-1336, 2001.
17. SCHMIDT LE, SVENDSEN LB, SORENSEN VR, et al: Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with molecular adsorbent recycling system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 7:709-712, 2001.
18. SCHMIDT LE, WANG LP, HANSEN BA, LARSEN FS: Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9:290-297, 2003.
19. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6:277-286, 2000.
20. SEN S, JALAN R, MORRIS EC, et al: Reversal of severe cholestasis caused by chronic graft-versus-host disease with the MARS liver-support device. *Transplantation* 75:1766-1767, 2003.
21. KLAMMT S, STANGE J, MITZNER SR, et al: Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analyzing the effect of the first clinically used generation of the MARS system. *Liver* 22(Suppl 2):30-34, 2002.
22. STANGE J, MITZNER SR, KLAMMT S, et al: Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl* 6:603-613, 2000.
23. LOOCK J, MITZNER SR, PETERS E, et al: Amino acid dysbalance in liver failure is favorably influenced by recirculating albumin dialysis (MARS). *Liver* 22(Suppl 2):35-39, 2002.
24. JALAN R: Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 23:271-282, 2003.
25. McCASHLAND TM, SHAW BW, TAPE E: The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis* 16:427-433, 1996.
26. CONN HO, LEEVY CM, VLAHCEVIC ZR, et al: Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 72(4 Pt 1):573-583, 1977.
27. NOVELLI G, ROSSI M, PRETAGOSTINI R, et al: Use of MARS in the treatment of acute liver failure: preliminary monocentric experience. *Transplant Proc* 33:1942-1944, 2001.
28. LAMESH P, JOST U, SCHREITER L, et al: Molecular adsorbent recycling system in patients with liver failure. *Transplant Proc* 33:3480-3482, 2001.
29. MULLHAUPT B, KULLAK-UBLICK GA, AMBUHL PM, et al: Successful use of the Molecular Adsorbent Recycling System (MARS) in a patient with primary biliary cirrhosis (PBC) and treatment refractory pruritus. *Hepatol Res* 25:442-446, 2003.
30. PARES A, CISNEROS L, SALMERON JM, et al: Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 99:1105-1110, 2004.
31. ACEVEDO RM, MORENO PJM, SANZ MC, et al: Therapy of intractable pruritus with MARS. 2003 *Transplant Proc* 37:1480-1481, 2005.
32. RANGEL EB, ANDREOLI MCC, SARDENBERG C, et al: Tratamento MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) em paciente com cirrose biliar primária: relato da primeira experiência ambulatorial no Brasil. *J Bras Nefrol* 28:51-54, 2006.

33. BELLMAN R, FEISTRITZER C, ZOLLER H, et al: Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: a report of two cases. *ASAIO J* 50:387-391, 2004.
34. BELLMAN R, GRAZIADEI IW, FEISTRITZER C, et al: Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl* 10:107-114, 2004.
35. DORIA C, MANDALA L, SMITH J, et al: Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus. *Liver Transpl* 9:437-443, 2003.
36. STURN E, FRANSSSEN CE, GOUW A, et al: Extracorporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo-A-I levels in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Liver* 22 (Suppl 2):72-75, 2002.
37. SEN S, RATNARAJ N, DAVIES NA, et al: Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbent recycling system (MARS). *Epilepsia* 44:265-267, 2003.
38. SEN S, YTREBO LM, ROSE C, et al: Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 30:496-501, 2004.
39. KOIVUSALO AM, YILDIRIM Y, VAKKURI A, et al: Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:1145-1150, 2003.
40. HYDZIK P, DROZDZ M, COLONICS W, GROSZEK B: Liver albumin dialysis - application in acetoaminophen poisoning. *Przeegl Lek* 61:377-382, 2004.
41. ZHOU XM, MIAO JY, YANG Y, et al: Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with drug-induced liver failure. *Artif Organs* 28:483-486, 2004.
42. DORIA C, DOYLE HR, MANDALA L, et al: Changes in serum electrolytes during treatment of patients in liver failure with molecular adsorbent recirculating system. *Int J Artif Organs* 26:918-923, 2003.

INDIVIDUALIZAÇÃO DA PRESCRIÇÃO DO DIALISATO NA HEMODIÁLISE

Manuel Carlos Martins Castro



INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 1960, quando se iniciaram os primeiros programas de hemodiálise crônica como forma de manutenção da vida em pacientes com doença renal crônica estágio 5, tem-se observado o desenvolvimento progressivo das técnicas de diálise.

Inicialmente, a prescrição da hemodiálise era feita por meio de conhecimentos empíricos e primitivos. Os primeiros esforços foram dirigidos para tornar as sessões de diálise mais seguras e confortáveis para o paciente. Nesse sentido, foram desenvolvidos dispositivos de segurança tais como monitores eficientes e confiáveis para leitura da pressão ao longo do circuito extracorporal, além de detectores de ar e de escape de sangue para o dialisato. Para diminuir a frequência da hipotensão arterial durante as sessões de diálise, a incorporação dos módulos de ultrafiltração controlada representou um grande avanço técnico. A ultrafiltração passou a ser controlada não só em volume, mas também na relação entre tempo, intensidade e intermitência durante a sessão de hemodiálise.

A partir desse estágio houve um crescente interesse para modular a diálise por variações na composição do dialisato. Entretanto, essa linha de pesquisa foi interrompida quando o Estudo Nacional Americano de Diálise focou a atenção da comunidade nefrológica para a quantificação da dose de diálise por meio da depuração das moléculas pequenas^{1,2}. Estabelecia-se o conceito de Kt/V, originário dos estudos das bases fisiopatológicas da depuração do sangue³. Esse conceito, amplamente discutido na literatura nefrológica mundial, teve como principal objetivo tornar a prescrição da diálise menos empírica, de maneira a prever e prevenir o surgimento de complicações clínicas ao longo de anos de tratamento contínuo.

Emergiu o conceito de diálise de alta eficiência com suas implicações sobre o tempo de tratamento. Conseqüentemente, esforços foram desenvolvidos para tornar as membranas de hemodiálise mais biocompatíveis e eficientes, com o objetivo de aumentar a dose do tratamento na unidade de tempo.

Paralelamente, o tratamento farmacológico dos pacientes em diálise passou a dispor de medicações altamente eficientes. O desenvolvimento de novas drogas anti-hipertensivas, dos compostos de vitamina D ativa, dos quelantes de fósforo, da eritropoetina humana recombinante e, mais recentemente, dos calciomiméticos revolucionou o conceito de diálise adequada.

O conjunto de todo esse conhecimento, acumulado ao longo das últimas quatro décadas, levou ao surgimento de diretrizes para o tratamento dos pacientes com doença renal crônica em seus diversos estágios^{4,5}. Estabeleceram-se, então, objetivos comuns para o tratamento dos pacientes em hemodiálise; entretanto, essa população é bastante heterogênea em seus distúrbios metabólicos. Isso significa que, embora o objetivo final na condução da terapia seja o mesmo para todos os pacientes, a intensidade das alterações metabólicas a serem corrigidas varia de paciente para paciente. Essa nova visão tem originado o conceito da prescrição individualizada da terapêutica dialítica (*tailored dialysis*). Em outras palavras, a moderna terapia de diálise deve ser individualizada e personalizada para atender as necessidades de cada paciente.

A função renal não se restringe à filtração glomerular, mas também depende da função tubular para corrigir a homeostase do meio interno. Fazendo-se uma analogia com os rins, podemos relacionar a filtração glomerular com a depuração do dialisador e a função tubular com a composição do dialisato. Portanto, se no rim, para um determinado valor de filtração glomerular, a função tubular deve ajustar-se por meio dos processos de secre-

ção, reabsorção e permeabilidade à água para corrigir as alterações do equilíbrio hidroeletrólítico, também na diálise a intensidade da ultrafiltração e a composição do dialisato devem ser individualizadas para corrigir as alterações hidreletrólíticas do meio interno.

A importância da individualização na composição do dialisato passa a ser particularmente significativa à medida que a comunidade de nefrologistas, envolvidos no cuidado dos pacientes em diálise, procura atingir as diretrizes estabelecidas nos diversos consensos publicados pelas diferentes sociedades nefrológicas^{4,5}.

Os parâmetros a serem ajustados na individualização da composição do dialisato são sódio, potássio, cálcio, bicarbonato, magnésio e fósforo. Paralelamente, ajustes na temperatura e no fluxo do dialisato podem ser realizados de acordo com as necessidades de cada paciente.

SÓDIO

No início do desenvolvimento das técnicas de hemodiálise, as concentrações de sódio no dialisato eram ao redor de 132 a 135mEq/L. Dessa maneira, ocorria a transferência de sódio do plasma para o dialisato, com conseqüente balanço negativo de sódio e redução do sódio corporal total. Essa conduta reduzia as complicações clínicas decorrentes da sobrecarga crônica de volume, tais como insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial.

Com o conhecimento crescente das variáveis envolvidas na cinética das moléculas tóxicas acumuladas na insuficiência renal e o desenvolvimento de membranas mais biocompatíveis e de maior permeabilidade, bem como com a crescente demanda pelo tratamento dialítico, passou a existir uma tendência crescente para reduzir o tempo de tratamento. Tornou-se aparente que a transferência rápida de solutos, associada à necessidade de ultrafiltrar o volume acumulado no intervalo interdialítico em um curto espaço de tempo, provocava instabilidade hemodinâmica associada à redução da osmolaridade plasmática e do volume intravascular.

Essas alterações passaram, em conjunto, a ser descritas sobre o nome de síndrome do desequilíbrio, que se caracteriza por hiper-hidratação celular com o conseqüente edema cerebral, cefaléia, náuseas, vômitos, câibras e extrema letargia pós-diálise. Paralelamente, em decorrência do lento reenchimento vascular a partir do interstício, a frequência de episódios de hipotensão era elevada. Isso transformava as sessões de hemodiálise em sofrimento e tortura.

A observação de que a elevação da concentração de sódio do dialisato, para valores entre 138 e 144mEq/L, está associada com maior estabilidade hemodinâmica, menos sintomas e melhor tolerância à hemodiálise, resultou na rápida aceitação dessa técnica. Entretanto, aumentou muito a prevalência de hipertensão arterial, bem como o ganho excessivo de peso no intervalo interdialítico, secundário à sensação de sede na pós-diálise. Ficava evidente que essas complicações eram, pelo

menos parcialmente, resultantes da dificuldade de controlar a expansão crônica do volume do fluido extracelular e do aumento do sódio corporal total⁶.

Em nossa unidade comparamos a pressão arterial pré, pós e intradiálítica, além dos episódios de hipotensão arterial durante a diálise, em um grupo de 14 pacientes nos quais a concentração de sódio no dialisato foi reduzida de 140 para 135mEq/L durante três meses⁷. Além disso, foi avaliada a concentração do sódio plasmático pré e pós-diálise, o ganho de peso interdialítico, o índice de sede e o número de comprimidos diários para o controle da pressão arterial. As comparações são feitas em seis diálises consecutivas em cada período. A tabela 39.1 mostra esses resultados.

Tabela 39.1 – Variação da pressão arterial, sódio sérico, ganho de peso interdialítico, escore de sede e número de comprimidos de medicação anti-hipertensiva em pacientes dialisados com concentração de sódio de 140 e 135mEq/L.

Variável	Sódio 140mEq/L	Sódio 135mEq/L
PA pré-diálise (mmHg)	150/88	143/82
PA pós-diálise (mmHg)	140/80	132/75
PA durante a diálise (mmHg)	142/81	135/77*
Hipotensão na diálise (%)	6,0	6,2
Na sérico pré-diálise (mEq/L)	137 ± 1,8	137 ± 2,2
Na sérico pós-diálise (mEq/L)	136 ± 1,3	133 ± 1,3*
Ganho de peso interdialise (kg)	2,86 ± 0,74	2,57 ± 0,86
Escore de sede (0-10)	7 ± 1,8	5,6 ± 1,3*
Nº comprimidos/dia	3,5 ± 1,9	3,1 ± 2,1

M ± DP; * p < 0,001

Mais recentemente, alguns autores têm proposto um modelo de perfil de sódio durante a hemodiálise⁸⁻¹². Geralmente, as variações na concentração de sódio no dialisato estão associadas a variações na velocidade de ultrafiltração. Nos períodos de maior ultrafiltração, a concentração de sódio é elevada para garantir a estabilidade hemodinâmica. Para evitar um balanço positivo de sódio durante a diálise, suas concentrações mais elevadas no dialisato (149 a 155mEq/L) são utilizadas no início da sessão, com a redução progressiva da concentração durante a diálise (135 a 140mEq/L). Essa redução da concentração de sódio no dialisato pode ser realizada de diversas maneiras. As mais utilizadas são a redução exponencial, em rampa ou em degrau.

Embora a técnica de perfil de sódio possa estar indicada em alguns pacientes, os dados disponíveis sugerem pouca vantagem do perfil de sódio em relação à hemodiálise com concentração de sódio entre 138 e 142mEq/L. Por outro lado, quando se aplica essa técnica, é muito importante avaliar o paciente para evidências de aumento progressivo do sódio corporal total. Clinicamente, essa avaliação pode ser feita pela elevação de pressão arterial no período intra e interdialítico, hipernatremia pós-diálise e ganho excessivo de peso no intervalo interdialítico.

Para evitar complicações desse tipo, Gotch et al¹³ e, posteriormente, Di Filippo et al¹⁴ propuseram um modelo de cinética do sódio com base na distribuição do sódio em compartimento único. Embora a acurácia desse método seja boa para se obter um balanço zero de sódio durante o ciclo da diálise, existe a necessidade de amostras de sangue e dosagens laboratoriais em todas as sessões de diálise.

Esses estudos iniciais deram origem ao modelo de cinética de sódio com base na condutividade do dialisato^{15,16}. Essa metodologia é apoiada no conceito de que a condutividade do dialisato é proporcional ao seu conteúdo de sódio. Conhecendo-se a condutividade do dialisato na entrada e saída do dialisador, é possível estimar a condutividade plasmática sem a necessidade de amostras de sangue. Isso permite que se obtenha uma condutividade da água plasmática ao final da diálise, que assegure um balanço zero de sódio durante o ciclo de diálise, ou seja, que a remoção de sódio durante a diálise seja exatamente igual ao acúmulo de sódio no intervalo interdialítico.

O crescente interesse em individualizar a concentração de sódio no dialisato, por meio dos métodos de perfil de sódio, cinética de sódio ou cinética de condutividade, tem como objetivo manter o balanço de sódio zero, permitindo um melhor controle da pressão arterial e do peso seco, otimizando o uso de drogas anti-hipertensivas e, ao mesmo tempo, reduzindo os sintomas intradialíticos. Certamente, o desenvolvimento de sensores mais precisos para avaliar as variações do sódio em tempo real, bem como a incorporação desses sensores às máquinas de hemodiálise permitirão uma rápida popularização dos métodos de individualização da concentração de sódio no dialisato.

POTÁSSIO

O potássio é um íon predominantemente intracelular e seu fluxo do intra para o extracelular é dependente de diversos fatores, entre eles: estado do equilíbrio ácido-básico, tonicidade plasmática, concentração de glicose e insulina e concentração de catecolaminas. Conseqüentemente, para uma mesma concentração de potássio sérico, a remoção desse íon pode variar muito durante uma sessão de hemodiálise. Geralmente, ela é ao redor de 80 a 100mEq por sessão.

A transferência do potássio entre o sangue e o dialisato depende da diferença de concentração entre esses compartimentos. Quanto menor a concentração de potássio no dialisato, maior a remoção do íon, principalmente nas primeiras duas horas de diálise. Isso implica em rápida redução na concentração sérica de potássio no início da diálise; entretanto, a partir de um determinado momento, a extração de potássio passa a ser altamente dependente da transferência do íon do intra para o extracelular. Esse fenômeno explica por que pode ocorrer uma súbita elevação no potássio sérico pós-diálise, particularmente nos pacientes submetidos a sessões curtas de hemodiálise por hipercalemia grave.

A necessidade de individualizar a concentração de potássio no dialisato é fundamentada na possibilidade de hipocalemia pós-diálise ou pré-diálise. Tanto um quanto outro distúrbio metabólico, podem originar arritmias cardíacas mesmo em pacientes sem doença cardíaca conhecida.

Pacientes com doença cardíaca, principalmente se em uso de digital, podem desenvolver arritmias graves na vigência de hipocalemias ou mesmo em situações de potássio sérico ainda normal nas primeiras horas de hemodiálise, quando a transferência de potássio para o dialisato é mais rápida¹⁷. Esse conhecimento levou alguns autores a propor um perfil de variação na concentração de potássio no dialisato entre o início e o final da sessão de hemodiálise, para reduzir a freqüência de extra-sístoles durante e após uma sessão de hemodiálise¹⁸. Durante uma diálise com concentração de potássio fixa no dialisato, ocorre um decréscimo no gradiente plasma-dialisato próprio da redução da concentração plasmática de potássio. Em geral, esse gradiente cai de 3 a 3,5mEq/L no início da diálise para 1 a 1,5mEq/L no final da diálise.

Redaelli et al¹⁸ propuseram uma concentração de potássio no dialisato mais elevada no início da hemodiálise com redução progressiva durante a sessão, procurando manter o gradiente plasma-dialisato em, aproximadamente, 1mEq/L ao longo de toda a diálise. Com essa técnica esses autores observaram redução significativa no número de extra-sístoles ventriculares durante a sessão de hemodiálise.

A maioria dos centros de diálise utiliza concentração de potássio no dialisato fixa, que varia entre 1 e 2mEq/L. Em nossa unidade, para pacientes em hemodiálise convencional (três sessões semanais de 4 horas), utilizamos 2mEq/L, pois nessa condição a incidência de hipocalemia pós-diálise é baixa e os níveis de potássio pré-diálise raramente ultrapassam 5,7 a 6mEq/L. Por outro lado, nos pacientes em hemodiálise diária (seis sessões semanais de 1,5 a 2 horas) a concentração de potássio no dialisato é de 1mEq/L, pois com concentrações de 2mEq/L a incidência de hipercalemia grave é grande, enquanto na condição de dialisato sem potássio a freqüência de hipocalêmia sistomática, potássio sérico menor que 3mEq/L, é muito alta no pós-diálise.

A partir desses valores e após avaliações do comportamento da concentração sérica do potássio pré e pós-diálise, os ajustes na concentração desse íon no dialisato são realizados. Para máquinas de diálise de proporção o acréscimo de 40mL de cloreto de potássio a 19,1% em um galão de solução ácida recém-aberto, implica a elevação de 1mEq/L de potássio no dialisato após a diluição final.

A real magnitude da importância da concentração sérica de potássio pré-diálise e das variações dessa concentração durante ou após a hemodiálise podem ser difíceis de interpretar, pois cada indivíduo parece apresentar um nível arritmogênico diferente diante da mesma variação na concentração de potássio. Nesse sentido, é importante salientar que a presença de batimentos

ventriculares ectópicos durante a sessão de diálise não apresenta correlação com a mortalidade dos pacientes após quatro anos de observação¹⁹. Entretanto, para pacientes com fatores de risco, tais como uso de digitálicos, presença de arritmias complexas, miocardiopatia hipertrófica e miocardiopatia isquêmica, atenção especial deve ser observada para evitar os riscos de hipocalcemia pós e pré-diálises.

Finalmente, um aspecto pouco discutido ao se individualizar a concentração de potássio no dialisato é o grau de acidose metabólica presente no início da sessão de diálise. Para pacientes com bicarbonato sérico inferior 17mEq/L, uma concentração de potássio sérico normal pode significar eventual redução no potássio corporal total. Nesses pacientes, a correção da acidose durante a hemodiálise realizada contra uma concentração de potássio baixa no dialisato pode agravar a hipocalcemia pós-diálise. Portanto, pacientes com acidose metabólica grave e potássio sérico normal devem ser dialisados com uma concentração de potássio mais elevada.

CÁLCIO

A variação na concentração de cálcio no dialisato implica repercussões sobre o metabolismo ósseo e a estabilidade hemodinâmica durante a sessão de hemodiálise. Em geral, a concentração de cálcio no dialisato é mantida entre 2,5 e 3,5mEq/L. Considerando-se que aproximadamente 50% do cálcio sérico total representa a fração ionizada, temos um cálcio iônico no soro ao redor de 2,3 a 2,7mEq/L. Conseqüentemente, para diálises com concentração de cálcio no dialisato de 2,5mEq/L o balanço de cálcio será ligeiramente negativo, para concentração de 3mEq/L o balanço será neutro, e para diálises com cálcio no dialisato de 3,5mEq/L, será positivo^{20,21}.

Nos primórdios da terapêutica dialítica, a concentração de cálcio no dialisato era de 3,5mEq/L. Naquela época, o quelante de fósforo mais utilizado era o hidróxido de alumínio; conseqüentemente, o desenvolvimento de hipercalemia era pouco freqüente, a menos que o paciente apresentasse hiperparatireoidismo grave. Com o advento dos quelantes de fósforo à base de cálcio - acetato e carbonato -, a observação de pacientes hipercalemicos, mesmo na ausência de hiperparatireoidismo grave, passou a ser freqüente.

Na tentativa de criar espaço para o uso mais liberal dos quelantes de fósforo à base de cálcio e para reduzir a freqüência da doença óssea adinâmica, muitos centros de diálise reduziram a concentração de cálcio no dialisato para 2,5mEq/L^{21,22}. Com essa técnica, criou-se a possibilidade de aumentar a dose dos quelantes de fósforo à base de cálcio, na tentativa de manter o controle do fósforo, sem o desenvolvimento de hipercalemia ou elevação do produto cálcio-fósforo e, ao mesmo tempo, prevenir o surgimento de novos casos de doença óssea adinâmica, complicação freqüente nos pacientes em uso de análogos da vitamina D ativa dialisados com concentração elevada de cálcio no dialisato.

Essa técnica exige, entretanto, um controle rigoroso dos níveis de hormônio da paratireóide para evitar o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário. Esse risco é particularmente grande, pois, a longo prazo, a maioria dos pacientes é pouco aderente ao uso regular dos quelantes de fósforo, o que agrava o balanço negativo de cálcio²³.

Com o advento dos quelantes de fósforo sem cálcio como o sevelamer e, mais recentemente, o lantânio, passou a existir uma preocupação adicional com a concentração de cálcio no dialisato. Esse interesse aumentou quando foram publicadas as recentes orientações do K-DOQI para o controle do metabolismo e da doença óssea nos pacientes com doença renal crônica²⁴. Essas diretrizes estabeleceram que o cálcio sérico total deve ser mantido entre 8,5 e 9,5mg/dL, o fósforo entre 3,5 e 5,5mg/dL, o produto cálcio-fósforo menor que 55mg²/dL² e o hormônio da paratireóide entre 150 e 300pg/mL. A obtenção concomitante de todos esses parâmetros no paciente em diálise é extremamente difícil²⁵.

No caso específico do cálcio, dialisato com concentração de 3,5mEq/L raramente permite manter o cálcio abaixo de 9,5mg/dL. Por outro lado, concentração de 2,5mEq/L permite que isso ocorra com freqüência; entretanto, a falta de controle adequado do fósforo sérico, associado ao balanço ligeiramente negativo de cálcio durante a diálise, implica potente estímulo para a secreção do hormônio da paratireóide, que geralmente ultrapassa o limite de 300pg/mL. Esse feito provoca a mobilização de cálcio a partir do osso com o aumento do produto cálcio-fósforo e a conseqüente calcificação extra-óssea que no sistema cardiovascular, pode, a longo prazo, aumentar o risco de mortalidade por complicações cardiovasculares²⁶.

Em nossa unidade de diálise utilizávamos concentração-padrão de cálcio no dialisato de 3,5mEq/L para a maioria dos pacientes. Após as novas diretrizes do K-DOQI, diversos pacientes foram colocados em diálise com concentração de cálcio de 2,5mEq/L. Isto provocou o surgimento de casos de hiperparatireoidismo secundário, principalmente após a introdução do sevelamer com quelante de fósforo. Mais recentemente, introduzimos em nossa unidade o dialisato com cálcio de 3mEq/L na tentativa de contornar esse problema. Portanto, levando-se em consideração o cálcio sérico, o hormônio da paratireóide, o uso de vitamina D ativa e de carbonato ou acetato de cálcio, bem como o grau de controle do fósforo e do produto cálcio-fósforo, o paciente é alocado em uma dessas três concentrações de cálcio no dialisato. Essa técnica envolve aumento de custos, pois necessita de dosagens laboratoriais freqüentes, além da disponibilidade de três tipos de solução de hemodiálise.

Em associação com os efeitos sobre o metabolismo ósseo, a variação na concentração de cálcio no dialisato pode influenciar na estabilidade hemodinâmica durante a hemodiálise^{27,28}. A concentração de cálcio no dialisato de 3,5 a 3,75mEq/L está associada com menor redução da pressão arterial durante uma sessão de he-

modiálise acompanhada de ultrafiltração. Esse feito contrasta com aquele observado quando os pacientes são submetidos a sessões de diálise com concentrações de cálcio entre 2,5 e 2,75mEq/L^{27,28}.

A variação na concentração do cálcio sérico pode influenciar o comportamento da pressão arterial durante a diálise, tanto por alteração na resistência vascular periférica quanto por variação no débito cardíaco. Na maioria dos estudos envolvendo pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, a elevação do cálcio no dialisato provocou aumento na contratilidade cardíaca, com conseqüente elevação do débito cardíaco, e pouca ou nenhuma alteração na resistência vascular periférica^{29,30}. Esse efeito foi observado independente da presença ou não de miocardiopatia³¹.

Portanto, a utilização de dialisato com concentração elevada de cálcio está associada a maior estabilidade hemodinâmica durante a sessão de hemodiálise. Esse efeito pode ser particularmente importante em pacientes com hipotensão arterial grave, naqueles que desenvolvem hipotensão durante a diálise e nos pacientes com insuficiência cardíaca grave, particularmente naqueles com fração de ejeção menor que 40%³¹.

BICARBONATO

A acidose metabólica é uma das principais complicações da insuficiência renal crônica. Os fatores envolvidos na gênese dessa acidose metabólica são a produção de radicais ácidos no período interdialítico, a remoção apenas parcial de ânions orgânicos durante a diálise e a redução crônica e consumo de base no organismo.

Durante a diálise, o principal mecanismo de correção da acidose é por meio da reposição dos estoques de base, sendo pequena a contribuição da depuração do íon hidrogênio. O fluxo de bicarbonato do dialisato para o paciente dependerá do gradiente de concentração transmembrana e da dialisância do bicarbonato. Sendo assim, para a correção do nível sérico de bicarbonato, sessões de hemodiálise de 2 horas são geralmente satisfatórias; entretanto, para a reposição adequada dos estoques de base do organismo um tempo de diálise maior é necessário.

O objetivo da adequação e individualização da concentração de bicarbonato no dialisato é prevenir o catabolismo protéico e a desnutrição, condições frequentemente associadas com a acidose metabólica^{32,33}. Por outro lado, a correção da acidose da insuficiência renal crônica também está associada com a melhora dos parâmetros de metabolismo ósseo, uma vez que na acidose crônica o tecido ósseo pode ser utilizado com fonte de base para neutralizar a acidemia.

Nas primeiras duas décadas do tratamento hemodialítico, o tampão utilizado foi o acetato. Naquela época, as máquinas de hemodiálise eram do tipo tanque e uma das principais dificuldades se referia à manutenção da solubilidade do cálcio e magnésio na presença de bicarbonato. Ainda nessa época, as sessões de hemodiálise eram frequentemente complicadas por episódios de hi-

potensão decorrentes do efeito miocardiodepressor e vasodilatador do acetato.

Com o desenvolvimento das máquinas de proporção e a observação de que pequenas quantidades de ácido láctico ou ácido acético quando acrescidas ao concentrado ácido estabilizavam o cálcio e o magnésio na solução de diálise, permitiu a substituição do acetato pelo bicarbonato como tampão. Isto aumentou a estabilidade hemodinâmica da diálise, permitindo o desenvolvimento das técnicas de hemodiálise de alta eficiência que até então apresentavam limitação decorrente da capacidade limitada do fígado de metabolizar rapidamente grandes quantidades de acetato.

A individualização da concentração de bicarbonato no dialisato tem como objetivo evitar a alcalose metabólica pós-diálise e a acidose metabólica pré-diálise. Para tanto, a maioria dos centros de diálise utiliza concentrações de bicarbonato no dialisato entre 32 e 38mEq/L. Frequentemente, valores de 34mEq/L são utilizados e raramente ajustados. Conforme as recomendações do K-DOQI, a concentração de bicarbonato sérico pré-diálise deve ser de 22mEq/L⁴. Na maioria dos pacientes, esse valor é facilmente atingido por meio da individualização da concentração de bicarbonato no dialisato³⁴.

Finalmente, as principais causas de acidose metabólica em diálise são a subdiálise³⁵ e a ingestão de proteínas³⁶. A subdiálise deve ser prontamente reconhecida e corrigida. Para pacientes com ingestão protéica na faixa de 1,2g/kg/dia, a diálise com concentração de bicarbonato de 34 a 36mEq/L é suficiente para garantir os valores preconizados de bicarbonato sérico pré-diálise. Entretanto, para pacientes com ingestão protéica mais elevada, entre 1,4 e 1,6g/kg/dia, pode ser necessário elevar a concentração de bicarbonato no dialisato para valor tão alto quanto 38 a 40mEq/L.

MAGNÉSIO

O magnésio é um dos constituintes do dialisato e os estudos sobre sua importância na individualização da prescrição da diálise praticamente não existem. A concentração desse íon no dialisato varia entre 0,5 e 1mEq/L. Em nossa unidade de diálise, a concentração é fixa em 1mEq/L para todos os pacientes. Nos indivíduos em diálise, a concentração sérica do magnésio tende a ser elevada, ocorrendo durante a diálise uma transferência do magnésio do plasma para o dialisato, que será tanto maior quanto menor a concentração de magnésio no dialisato³⁷.

Durante a hemodiálise, o comportamento da pressão arterial parece depender, entre outros fatores, da concentração de magnésio no dialisato. Quando a concentração é reduzida de 0,75 para 0,25mEq/L, os episódios de hipotensão arterial são mais frequentes³⁸.

Na década de 1980 houve algum interesse na utilização do hidróxido de magnésio e do carbonato de magnésio como quelantes de fósforo. Nesses estudos, o magnésio não era acrescido ao dialisato ou estava presente em baixas concentrações. Alguns pacientes apre-

sentavam câmbrios durante as sessões de hemodiálise, que melhoravam após a adição de magnésio ao dialisato³⁷.

Apesar dessas observações, mais estudos são necessários para avaliar os benefícios de individualizar a concentração do magnésio na prescrição da diálise.

FÓSFORO

A remoção de fósforo durante uma sessão de hemodiálise depende mais da distribuição do fósforo, entre os diversos compartimentos corporais, que da capacidade de transferência por meio da membrana de diálise. Sendo assim, durante a diálise existe uma redução progressiva na concentração plasmática de fósforo, que não é corrigida em função da lenta transferência do fósforo do intra para o extracelular. Conseqüentemente, ao final da sessão de hemodiálise, o nível sérico de fósforo é baixo ou no limite inferior da normalidade. A remoção média de fósforo durante uma sessão de hemodiálise clássica varia entre 600 e 1.000mg³⁹.

Na prática clínica, somente em condições muito especiais pode ser necessário acrescentar fósforo na solução de diálise. Por exemplo, em pacientes com função renal normal submetidos a sessão de hemodiálise por intoxicação exógena, pode ser necessário acrescentar fósforo ao dialisato para evitar o risco de hipofosfatemia. Em pacientes com insuficiência renal crônica gravemente desnutridos e com baixa ingestão proteica, pode ser necessário acrescentar fósforo ao dialisato, principalmente se dieta enteral e/ou parenteral não estiver sendo prescrita. Hipofosfatemia também tem sido descrita em pacientes em programa de hemodiálise diária longa noturna (seis sessões semanais de 6 a 8 horas). Para alguns desses indivíduos pode ser necessário acrescentar fósforo ao dialisato⁴⁰.

Para a reposição de fósforo por meio do dialisato, o fósforo deve ser acrescido ao galão de bicarbonato para evitar a precipitação de fosfato de cálcio no galão de concentrado ácido que contenha cálcio. A maneira mais eficiente e prática para acrescentar fósforo ao dialisato é por meio da adição de Fleet Enema®, o qual contém 43mg de fósforo por mililitro de solução.

TEMPERATURA

Durante uma sessão de hemodiálise convencional com temperatura do dialisato em 37,5°C, existe a transferência de energia para o paciente, o que implica o aumento da temperatura corporal central. Esse efeito está associado com vasodilatação periférica para dissipar calor. Esse tipo de comportamento compromete a capacidade de aumentar a resistência vascular periférica em resposta à ultrafiltração, com conseqüente desenvolvimento de hipotensão arterial durante a diálise. A redução da temperatura do dialisato para valores ao redor 35°C melhora a estabilidade hemodinâmica, permite uma ultrafiltração mais vigorosa e pode aumentar o conforto do paciente nos dias em que a temperatura ambiente é mais elevada; entretanto, não são todos os pacientes que aceitam essa técnica.

FLUXO

Para sessões de hemodiálise convencional (três sessões semanais de 4 horas), a relação custo-benefício tem demonstrado que um fluxo de dialisato de 500mL/min (120L/sessão) é adequado para garantir, para a maioria dos pacientes, as doses de diálise preconizadas pelas diversas diretrizes publicadas. Quando se altera a relação tempo-freqüência do tratamento, o fluxo de dialisato pode ser reduzido (hemodiálise diária longa noturna) ou elevado (hemodiálise curta diária), para reduzir os custos e aumentar a eficiência.

Em hemodiálise crônica, a condição mais freqüente refere-se à necessidade de aumentar o fluxo de dialisato para elevar a eficiência do tratamento. Nesse sentido, Hauk et al⁴¹ observaram que o aumento do fluxo de dialisato de 300 para 500mL/min provoca elevação de 11,7% no Kt/V e, posteriormente, o aumento de 500 para 800mL/min implica o aumento adicional de 9,9% no Kt/V de uréia. Também, tem sido demonstrado, *in vitro*, que o aumento do fluxo de dialisato pode resultar no aumento do KoA do dialisador⁴².

Portanto, para pacientes com grande superfície corporal, naqueles com acesso vascular deficiente, naqueles que não toleram um aumento no tempo de tratamento ou quando é impossível selecionar o dialisador por sua área de superfície, a individualização do fluxo de dialisato pode ser uma maneira de aumentar a eficiência do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOWRIE EG, LAIRD NM, HENRY RR: Protocol for the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23(Suppl 13):S11-S19, 1983.
2. LOWRIE EG, TEEHAN BP: Principal of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the National Cooperative Study. *Kidney Int* 23(Suppl 13):S113-S122, 1983.
3. GOTCH FA, SARGENT JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1):S1-S238, 2001.
5. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1): *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 17):16-109, 2002.
6. FLANIGAN MJ, KHAIRULLAH QT, LIM VS: Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 29:383-391, 1997.
7. FERRABOLI R, CASTRO MCM, ABENSUR H, et al: Reduction of sodium dialysate for hypertensive hemodialysis patients: analysis of beneficial and adverse effects. In 35th Annual Meeting American Society of Nephrology (abstract). *J Am Soc Nephrol* 13:211A, 2002.
8. DUMLER F, GRONDIN G, LEVIN NW: Sequential high/low sodium hemodialysis: an alternative to ultrafiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 25:351-353, 1979.
9. DAUGIRDAS JT, AL-KUDSI RR, NORUSIS MJ: A double-blind evaluation of sodium gradient hemodialysis. *Am J Nephrol* 5:163-168, 1985.
10. ACCIARDO SR, HAYDEN AJ: Is Na modeling necessary in high flux dialysis. *Trans Am Soc Artif Organs* 37:M135-M137, 1991.
11. SADOWSKI RH, ALLRED EN, JABS K: Sodium modeling ameliorates intradialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4:1192-1198, 1993.
12. LEVIN A, GOLDSTEIN MB: The benefits and side effects of rammed hypertonic sodium dialysis. *J Am Soc Nephrol* 7:242-246, 1996.

13. GOTCH FA, LAM MA, PROWITT M, KEEN M: Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 10:12-17, 1980.
14. DI FILIPPO S, CORTI M, ANDRULLI S, et al: Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model. *Blood Purif* 14:431-436, 1996.
15. POLASCHEGG HD: Automatic non-invasive intradialytic clearance measurements. *Int J Artif Organs* 16:185-191, 1993.
16. PETITCLERC T, GOUX N, REYNIER AL, BENE B: A model for non-invasive estimation of in vivo dialyser performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16:585-591, 1993.
17. REDAELLI B: Electrolyte modeling in haemodialysis - potassium. *Nephrol Dial Transplant* 11:39-41, 1996.
18. REDAELLI B, LOCATELLI F, LIMIDO A, et al: Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 50:609-617, 1996.
19. SFORZINI S, LATINI R, MINGARDI G, et al: Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. *Lancet* 339:212-213, 1992.
20. FERNADEZ E, BORRAS M, PAIS B, MONTOLIU J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6:132-135, 1995.
21. ARGILES A, MOURAD G: How do we have to use the calcium in the dialysate to optimize the management of secondary hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 13):62-64, 1998.
22. SLATOPOLSKY E, WEERTS C, NORWOOD K, et al: Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36:897-903, 1989.
23. ARGILES A, KERR PG, CANAUD B, et al: Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43:630-640, 1993.
24. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (Suppl 3):S7-S201, 2003.
25. BLOCK G, PORT FK: Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 16:140-147, 2003.
26. GANESH SK, STACK AG, LEWIN NW, et al: Association of elevated serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2001, 2001.
27. MAYNARD JC, CRUZ C, KLEEREKOPER M, LEVIN NW: Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. *Ann Intern Med* 104:358-361, 1986.
28. SHERMAN RA, BIALY GB, GAZINSKI B, et al: The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during dialysis. *Am J Kidney Dis* 8:244-247, 1986.
29. HENRICH WL, HUNT JM, NIXON JV: Increased ionized calcium and left ventricular contractility during haemodialysis. *N Engl J Med* 310:19-23, 1984.
30. FELLNER SK, LANG RM, NEUMANN A, et al: Physiological mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 13:213-218, 1989.
31. van der SANDE FM, CHERIEUX EC, KUIJK WHM, LEUNISSEN KML: Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32:125-131, 1998.
32. BAILEY JL: Metabolic acidosis and protein catabolism: mechanisms and clinical implications. *Miner Electrolyte Metab* 24:13-19, 1998.
33. GRAHAM KA REAICH D, CHANNON SM, et al: Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 8:632-637, 1997.
34. OETTINGER CW, OLIVER JC: Normalization of uremic acidosis in hemodialysis patients with a high bicarbonate dialysate. *J Am Soc Nephrol* 3:1804-1807, 1993.
35. MESSA P, MIONI G, MAIO GD, et al: Derangement of acid-base balance in uremia and under hemodialysis. *J Nephrol* 14(Suppl 4):S12-S21, 2001.
36. CHAUVEAU P, FOUQUE D, COMBE C, et al: Acidosis and nutritional status in hemodialysis patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Semin Dial* 13:241-246, 2000.
37. KELBER J, SLATOPOLSKY E, DELMEZ JA: Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis. *Am J Kidney Dis* 24:453-460, 1994.
38. KYRIAZIS J, KALOGEROPOULOS K, BILIRAKIS L, et al: Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 66:1221-1231, 2004.
39. HOU SH, ZHAO J, ELLMAN CE, et al: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 18:217-224, 1991.
40. PIERRATOS A, OUWENDY KM, FRANCOEUR R, et al: Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *Am J Soc Nephrol* 9:859-868, 1998.
41. HAU KM, KUHLMANN MK, RIEGEL W, KÖHLER H: In vivo effects of dialysate flow rate on Kt/V in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:105-111, 2000.
42. LEYPOLDT JK, CHEUNG AK, AGODOA LY, et al: Hemodialyser mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. *Kidney Int* 51: 2013-2017, 1997.

HEMODIÁLISE NO IDOSO

João Batista Douverny
Henrique Palomba
Ronaldo Roberto Bérغامo



INTRODUÇÃO

Do ponto de vista populacional, envelhecer significa aumentar o número de anos vividos. Paralelamente à evolução cronológica, coexistem fenômenos e natureza biopsíquica e social, importantes para a percepção da idade e do envelhecimento. Nas sociedades ocidentais, é comum associar o envelhecimento à aposentadoria e ao conseqüente abandono da vida produtiva¹.

As manifestações somáticas do envelhecimento são geralmente bem evidentes e facilmente observáveis. A maioria dos gerontologistas define o envelhecimento como a redução da capacidade de sobreviver. De fato, o envelhecimento pode ser conceituado como um processo dinâmico e progressivo, em que há modificações tanto morfológicas como funcionais, bioquímicas e psicológicas que determinam perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos que terminam por levá-lo à morte².

O IDOSO NO MUNDO E NO BRASIL

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a população idosa como aquela a partir dos 60 anos de idade, mas faz uma distinção quanto ao local de residência dos idosos. Esse limite é válido para os países em desenvolvimento, subindo para 65 anos de idade quando se trata de países desenvolvidos.

A Assembléia Geral das Nações Unidas realizou na cidade de Madri, em abril de 2002, sua 2ª Assembléia Mundial sobre Envelhecimento para discutir o impacto do rápido envelhecimento do planeta e propor políticas específicas para esse grupo etário.

Nesse sentido, faz-se necessário conhecer as características do idoso brasileiro, que hoje configura um contingente de quase 15 milhões de pessoas. Considerando a continuidade das tendências verificadas para as taxas de fecundidade e longevidade da população brasileira, as estimativas para os próximos 20 anos indicam que a população idosa poderá exceder 30 milhões de pessoas ao final deste período, chegando a representar quase 13% da população.

A análise de evolução da relação idoso (≥ 60 anos)/criança (0-14 anos) mostra que a proporção de idosos vem crescendo mais rapidamente que a proporção de crianças: de 15,9% em 1980, passou para 21,0% em 1991, e atingiu 28,9% em 2000. Em outras palavras, se em 1980 existiam cerca de 16 idosos para cada 100 crianças, 20 anos depois essa relação praticamente dobra, passando a quase 30 idosos para cada 100 crianças (www.sbn.org.br).

Segundo o Censo demográfico de 2000, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população de 60 anos de idade ou mais era de 14.536.029 de pessoas e de 10.722.705 em 1990. O peso relativo da população idosa no início da década de 1990 representava 7,3%, enquanto que em 2000 essa proporção atingiu 8,6% (Fig. 40.1). Neste período, o número de idosos aumentou quase 4 milhões de pessoas, fruto do crescimento populacional e do aumento gradual da esperança média de vida. Trata-se, certamente, de um conjunto bastante elevado de pessoas, com tendência de crescimento nos próximos anos¹.

Na população idosa, o segmento que mais cresceu no período intercensitário foi aquele das pessoas acima de 75 anos (49,3%), alterando a composição interna do próprio grupo e revelando uma heterogeneidade de características desse segmento populacional.

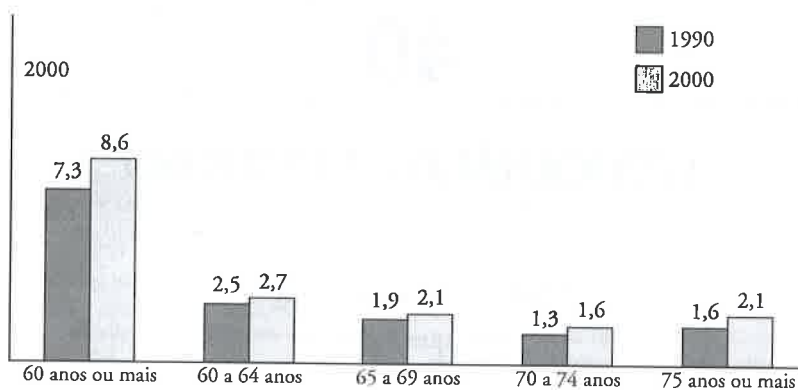


Figura 40.1 – Distribuição percentual da população residente de 60 anos de idade ou mais em relação à população residente total, conforme os grupos de idade – Brasil – 1990/2000¹.

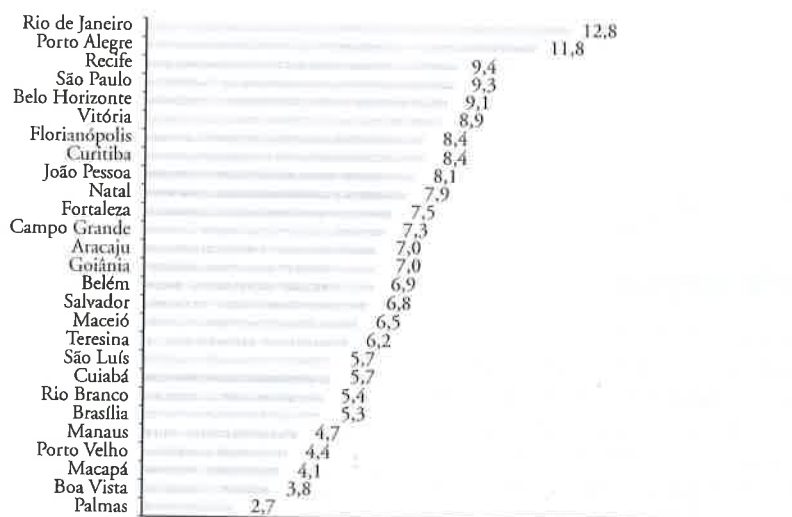


Figura 40.2 – Proporção da população residente de 60 anos de idade ou mais segundo os municípios das capitais – 2000¹.

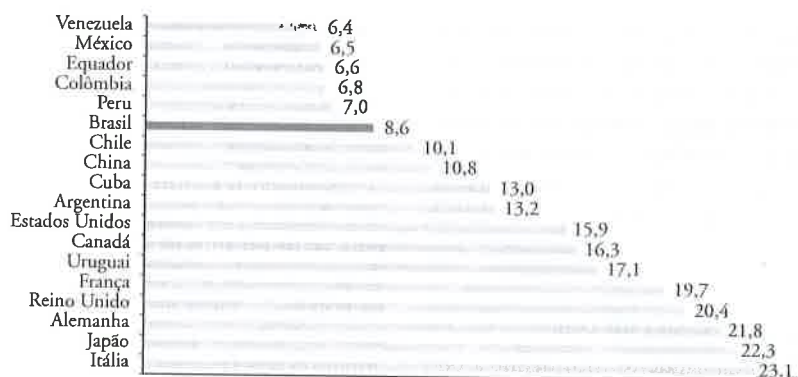


Figura 40.3 – Proporção de pessoas de 60 anos de idade ou mais em países selecionados – 1991/2000¹.

Entre os municípios das capitais, Rio de Janeiro e Porto Alegre, destacaram-se com as maiores proporções de idosos, respectivamente, 12,8% e 11,8% da população total nesses municípios (Fig. 40.2). Em contrapartida, as capitais do Norte do País, Boa Vista e Palmas, apresentavam apenas 3,8% e 2,7%. Em termos absolu-

tos, o censo de 2000 registrou no Município de São Paulo quase 1 milhão de idosos (9,3%) vivendo nesta capital.

Na figura 40.3 observa-se a distribuição da população idosa em vários países ao redor do mundo. A maioria dos países da América do Sul, considerados como

em desenvolvimento, apresenta uma proporção da população idosa menor que 10% quando comparado a outros países de condições socioeconômicas mais privilegiadas.

O envelhecimento da população brasileira acompanha uma tendência internacional impulsionada pela queda da taxa de natalidade e pelos avanços da biotecnologia. Os indicadores selecionados para análise desse contingente populacional revelam que seu crescimento não ocorre apenas em níveis absolutos: é particularmente relevante o aumento de domicílios sob a responsabilidade dos idosos. Nesse sentido, os dados revelaram uma certa melhora dos rendimentos médios percebidos pelos responsáveis idosos no período intercensitário, principalmente na zona rural, que tem 18,6% da população idosa. Por outro lado, esses responsáveis idosos também apresentaram uma ligeira melhora no aspecto educacional, aumentando a proporção de idosos alfabetizados entre 1990 e 2000, embora a média de anos de estudos desse segmento ainda seja extremamente baixa, com cerca de 60% dos responsáveis idosos considerados analfabetos funcionais.

Assim, o ritmo acelerado de crescimento da taxa de participação dos idosos levanta importantes debates quanto à capacidade da sociedade em se adaptar a essa realidade em mutação. Se, por um lado, a universalização dos benefícios da seguridade social foi fundamental na melhoria dos rendimentos dos idosos, por outro lado o aumento desse contingente provoca fortes pressões no sistema previdenciário e de assistência social¹.

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA NO BRASIL

Conforme os dados epidemiológicos do censo de 2005 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número de pacientes mantidos em terapia de substituição renal no Brasil em 2005 era de 65.121 pacientes (Tabela 40.1), sendo 57.988 (89,1%) em hemodiálise, 4.363 (6,7%) em diálise peritoneal ambulatorial contínua, 2.485 (3,8%) em diálise peritoneal automática e 285 (0,4%) em diálise peritoneal intermitente (www.sbn.org.br).

Conforme observa-se na tabela 40.1, o número de pacientes em terapia renal substitutiva vem aumentando progressivamente nos últimos anos. A proporção de pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua permaneceu constante. A diálise peritoneal automática apresentou discreto aumento, sinalizando um interesse maior por essa modalidade, provavelmente pela facilidade de manuseio e risco menor de infecção. A diálise peritoneal intermitente vem em franca diminuição com tendência ao desaparecimento.

A distribuição etária concentra o maior número de pacientes entre 40 e 60 anos de idade (Tabela 40.2). A faixa etária dos idosos corresponde a 31% dos pacientes, ou seja, um terço dos pacientes em terapia renal substitutiva. É importante ressaltar que a faixa etária dos 50 a 59 anos de idade corresponde a 20% dos pacientes em tratamento, e esses pacientes em breve tornar-se-ão idosos.

Tabela 40.2 – Distribuição etária de pacientes em terapia renal substitutiva 2004.

Faixa etária	(%)
15-30	3
31-39	14
40-49	16
50-59	20
60-69	19
70-80	7
> 80	5

(www.sbn.org.br)

O número de pacientes mantidos em terapia renal substitutiva no Brasil constitui a quarta casuística mundial, superada apenas pelos Estados Unidos, Japão e Alemanha. Entretanto, devido às diferenças regionais internas no Brasil, observa-se que um número significativo de pacientes com insuficiência renal crônica não tem acesso ao sistema de saúde pública, sugerindo uma subestimação do número real de pacientes renais crônicos³.

Tabela 40.1 – Prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva Brasil, 2000-2005.

Ano	2000	2001	2003	2004	2005
Pacientes	46.557	48.806	54.523	58.464	65.121
Hemodiálise	41.900 89,9%	43.701 89,5%	48.874 89,6%	52.794 89,2%	57.988 89,1%
CAPD	3.587 7,7%	3.667 7,5%	3.728 6,8%	3.776 6,4%	4.363 6,7%
DPA	538 1,2%	1.030 2,1%	1.570 2,9%	1.963 2,9%	2.485 3,8%
DPI	532 1,2%	409 0,8%	351 0,6%	275 1,5%	285 0,4%

CAPD = diálise peritoneal ambulatorial contínua;

DPA = diálise peritoneal automática;

DPI = diálise peritoneal intermitente.

(www.sbn.org.br)

Isso exige, por parte do poder público, políticas de previdência e assistência social para absorver o impacto desse crescimento. O setor de saúde pública deve preparar-se para esse excesso de contingência, uma vez que a parcela da população com maior número de internações no Sistema Único de Saúde (SUS) é a infantil e a idosa.

Estudiosos sugerem que essa parcela da população de idosos seja reaproveitada no mercado de trabalho em função da capacidade profissional e intelectual preservada, podendo desempenhar funções produtivas no qual fizeram parte por décadas, contribuindo para o desenvolvimento socioeconômico do País, podendo até financiar sua assistência médica e previdenciária.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

As figuras 40.4 e 40.5 referem-se às taxas de internações entre a população geral e a população SUS-dependente. Observa-se que crianças e idosos apresentam taxas de internação bastante elevadas. Os idosos representam 20% a 25% das internações hospitalares, podendo atingir até 35% das internações na população SUS-dependente. Os idosos estão propensos a ter mais complicações de saúde, principalmente doenças cardiovasculares⁴.

Esses dados indicam que nos próximos 20 anos, com um aumento da população idosa estimada em 30 milhões, o Brasil estará diante do seu maior desafio:

tornar-se um país de Primeiro Mundo com capacidade tecnológica, política e social para absorver esta demanda populacional ou tornar-se um país mergulhado em injustiça social muito mais grave que a observada atualmente.

MORTALIDADE DE IDOSOS EM HEMODIÁLISE

Pacientes idosos apresentam inúmeras co-morbidades que, associadas às alterações fisiológicas do próprio envelhecimento, representam um grande desafio aos nefrologistas.

A hemodiálise é o método de terapia renal substitutiva mais prevalente na população de idosos⁵.

É importante identificar os principais fatores de risco para a mortalidade nessa população, em função do número cada vez maior de idosos que iniciam programa crônico de hemodiálise. A idade é fator de risco para a mortalidade em hemodiálise⁶⁻⁹.

Schwenger et al¹⁰ observaram que idosos apresentam maior mortalidade em hemodiálise quando comparados com indivíduos jovens (31% vs. 19%, $p < 0,05$), refletindo provavelmente um encaminhamento tardio do idoso ao nefrologista.

A sobrevida de idosos em hemodiálise é inversamente proporcional ao tempo de permanência em programa de diálise, variando de 50 a 80% no primeiro ano e reduzindo para apenas 20% após cinco anos de

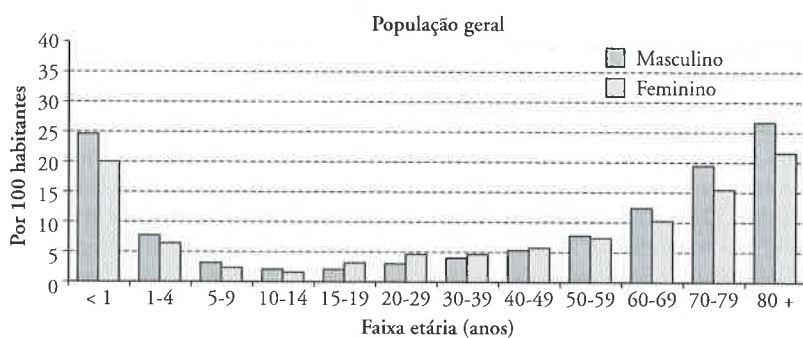


Figura 40.4 -- Taxa de internações hospitalares entre a população geral no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasil, 2001⁴.

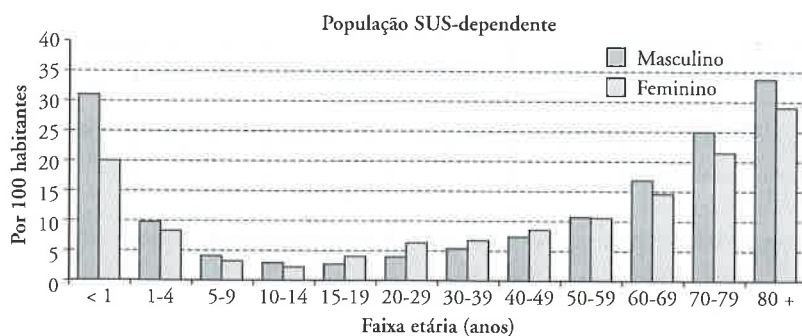


Figura 40.5 -- Taxa de internações hospitalares entre a população SUS-dependente, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasil, 2001⁴.

tratamento¹¹. Por outro lado, mesmo aumentando a dose de hemodiálise, não se observa melhoria na sobrevida desse grupo de pacientes¹¹. Segundo Byrne et al¹², existe uma relação direta entre idade, início do tratamento dialítico e mortalidade. O efeito da idade como fator de risco para a mortalidade nos idosos em hemodiálise parece ser maior em indivíduos da raça branca, quando comparados com a raça negra¹³.

Da mesma forma que na população de pacientes com idade inferior a 60 anos, a principal causa de óbito nos idosos em hemodiálise encontra-se relacionada com a presença de doenças cardiovasculares, seguido por desnutrição e outras causas que serão detalhadas a seguir.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Abbott et al¹⁴ observaram que a realização de fístula arteriovenosa (FAV) como forma de acesso vascular para hemodiálise em idosos não exacerba doenças cardiovasculares preexistentes nessa população de pacientes, alertando o nefrologista sobre a necessidade de encaminhá-los para a realização de FAV na tentativa de otimizar o tratamento da insuficiência renal.

Adragao et al¹⁵ demonstraram que a idade é fator de risco para a calcificação vascular em hemodiálise e conseqüente aumento do comprometimento cardiovascular, concluindo que é necessário maior rastreamento para a existência de doença aterosclerótica e maior precaução quanto à utilização de suplementos e/ou quelantes à base de cálcio nos idosos em hemodiálise.

Neves et al¹⁶ encontraram correlação entre anemia, hipertensão arterial sistólica e hipertrofia de ventrículo esquerdo na população de idosos em hemodiálise, alertando sobre a importância do tratamento da anemia e normalização dos níveis pressóricos na tentativa de regredir a sobrecarga do sistema cardiovascular nesses pacientes.

Roberts et al¹⁷ comprovaram que idosos em hemodiálise apresentam mais episódios de hipotensão postural ao final das sessões, acarretando maior frequência de quedas da própria altura e conseqüente aumento da necessidade de internação hospitalar.

Jassal et al¹⁸ acreditam que a maior incidência de neuropatia autonômica nos idosos em hemodiálise seja conseqüência da maior disfunção no sistema nervoso parassimpático e instabilidade cardiovascular.

Cook et al¹⁹ observaram que a incidência de episódios de queda da própria altura nos pacientes idosos em hemodiálise foi de 27% durante 12 meses de observação.

Jassal et al²⁰ descreveram maior mortalidade em idosos que iniciam hemodiálise com dilatação de ventrículo esquerdo e arritmias cardíacas. Genovesi et al²¹ observaram que idade é fator de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial nos pacientes em programa crônico de hemodiálise.

DESNUTRIÇÃO

Alguns autores^{22,23} já observaram que a presença de desnutrição nos idosos em hemodiálise é importante fator de risco para a mortalidade. Krasnicka et al²⁴ descreve-

ram maior incidência de desnutrição nos pacientes idosos em hemodiálise. Lindsay e Spanner²⁵ acreditam que a desnutrição desses pacientes pode estar relacionada com a redução da dose de diálise (baixos índices de Kt/V), em função da interpretação equivocada de que baixos valores de creatinina nos idosos refletem melhor função renal residual e conseqüente redução da necessidade da intensificação da terapêutica dialítica.

Aparício et al²⁶ apontam para a necessidade de aumentar a ingestão protéico-calórica nos idosos em hemodiálise, em função da toxicidade urêmica, fatores psicossociais e aumento do catabolismo protéico de origem inflamatória, minimizando assim o impacto do baixo estado nutricional na mortalidade desses pacientes.

ACESSO VASCULAR

Muito se questiona sobre qual a melhor forma de acesso vascular na população de idosos em hemodiálise. Garcia Cortes et al²⁷ observaram maior incidência de complicações infecciosas nos pacientes submetidos à realização de FAV como forma inicial de acesso vascular. Em contrapartida, Tovbin et al²⁸ descreveram maior incidência de complicações infecciosas por meio da utilização de cateteres de longa permanência.

Polkinghorne et al^{29,30} observaram maior prevalência de próteses vasculares e cateteres centrais nos idosos em hemodiálise.

Por outro lado, Grapsa et al³¹ acreditam que não existe diferença em relação ao surgimento de complicações infecciosas quando a FAV é utilizada como primeira escolha do acesso vascular de idosos em hemodiálise e sugerem que esses pacientes devem ser abordados de maneira semelhante aos não-idosos. De forma semelhante, Xue et al³² defendem a realização de FAV como acesso vascular inicial, em função de menor mortalidade após um ano de seguimento, quando comparados aos pacientes submetidos à implantação de cateteres centrais.

Lok et al³³ observaram que, após cinco anos de seguimento, a sobrevida da FAV foi semelhante, 75% no grupo de idosos e de 79% no grupo de não-idosos ($p > 0,05$).

OUTRAS CAUSAS

Bliwise et al³⁴ observaram que a mortalidade dos pacientes com idade superior a 70 anos em programa de hemodiálise no período da manhã é menor se comparada com aqueles em programa de hemodiálise no período da tarde ou noite, mesmo após o ajuste entre comorbidades.

Com relação à imunização para hepatite B, Jadoul et al³⁵ concluíram que as taxas de soroconversão diminuem conforme o aumento da idade dos pacientes em programa de hemodiálise. No grupo com idade inferior a 60 anos, a soroconversão foi de 100%, contra apenas 50% nos pacientes com idade superior a 75 anos. Sendo assim, os autores concluíram que a decisão sobre imunização dos idosos em hemodiálise deve ser idiossincrática. De forma semelhante, Peces et al³⁶ observa-

ram menores taxas de soroconversão após imunização para hepatite B nos idosos em hemodiálise, nos pacientes com idade inferior a 40 anos, a soroconversão foi de 100%, e de apenas 74% nos pacientes com idade superior a 60 anos.

Fukunishi et al³⁷ descreveram que a demência nos idosos em hemodiálise foi de 4,2%, sendo que 0,5% dos casos estavam relacionados à doença de Alzheimer e 3,7% com presença de múltiplos infartos. Comparando com uma população controle de idosos sem insuficiência renal, a incidência por múltiplos infartos foi 7,4 vezes maior nos idosos em hemodiálise, provavelmente em função da doença aterosclerótica nesses pacientes.

Sehgal et al³⁸ aplicaram o escore MMSE (*mini mental scoring exam*) em indivíduos em hemodiálise e observaram que a idade avançada é fator de risco para o baixo desempenho no escore, alertando para maior incidência de disfunção cognitiva.

Tonelli et al³⁹ não encontraram maior necessidade do uso de eritropoetina (EPO) para a manutenção da hematopoiese nos idosos em hemodiálise. Moreno et al⁴⁰ observaram que idosos em diálise em uso de EPO obtêm melhor qualidade de vida, avaliada por meio do bom desempenho na escala de Karnofsky.

Em relação ao metabolismo ósseo dos idosos em hemodiálise, Mehrotra et al⁴¹ encontraram relação inversa entre idade e níveis séricos de fósforo e PTHi (hormônio da paratireóide intacto), portanto, acreditam que esse achado seja secundário ao maior acúmulo de toxinas urêmicas com a idade e não com a menor ingestão de fósforo. Malluche et al⁴² descreveram idade avançada como fator de risco independente para o desenvolvimento de doença óssea adinâmica em hemodiálise.

Apesar da menor sobrevida e maiores taxas de hospitalização, idosos toleram bem as sessões de hemodiálise e parecem satisfeitos com a qualidade de vida^{43,44}, não permitindo negar nenhuma possibilidade terapêutica. Rohrich et al⁴⁵ defendem a máxima utilização de recursos para os idosos em hemodiálise, em função da obtenção de qualidade de vida aceitável. Alguns autores⁴⁶ acreditam que a criação de centros de nefrologia especializados no cuidado à população idosa esteja bem próximo da realidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA [IBGE]. *Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil – 2000*. Censo Demográfico de 2000.
2. FILHO ETC, ALENCAR YMG: *Teorias do Envelhecimento, em Geriatria – Fundamentos, Clínica e Terapêutica*, 2ª reimpressão da 1ª edição, editado por Filho ETC, Netto MP, São Paulo, Editora Atheneu, 1998, pp 1-8.
3. ROMÃO Jr JE, PINTO SWL, CANZIANI ME, et al: Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 25:188-199, 2003.
4. FILHO AIL, MATOS DL, GIATTI L, et al: Causas de internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde. Rev SUS Brasil*, 13:229-238, 2004.
5. COLLINS AJ, KASIKE B, HERZOG C, et al: United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2004 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 45(1 Suppl 1):A5-A7, 2005.
6. AVRAM MM, MITTMAN N, BONOMINI L, et al: Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 26:209-219, 1995.
7. CHANDNA SM, SCHULZ J, LAWRENCE C, et al: Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 318:217-223, 1999.
8. De JONGE P, RUINEMANS GM, HUYSE FJ et al: A simple risk score predicts poor quality of life and non-survival at 1 year follow-up in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:2622-2628, 2003.
9. GOODKIN DA, BRAGG-GRESHAM JL, KOENIG KG, et al: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14:3270-3277, 2003.
10. SCHWENGER V, MORATH C, HOFMANN A, et al: Late referral – a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 21:962-967, 2006.
11. ALLOATTI S, MANES M, GAITER AM, et al: [Dialysis in the elderly]. *G Ital Nefrol* 19:622-629, 2002.
12. BYRNE C, VERNON P, COHEN JJ: Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis. *JAMA* 271:34-36, 1994.
13. BROGAN D, KUTNER NG, FLAGG E: Survival differences among older dialysis patients in the southeast. *Am J Kidney Dis* 20:376-386, 1992.
14. ABBOTT KC, TRESPALACIOS FC, AGODOA LY: Arteriovenous fistula use and heart disease in long-term elderly hemodialysis patients: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II. *J Nephrol* 16:822-830, 2003.
15. ADRAGAO T, PIRES A, LUCAS C, et al: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1480-1488, 2004.
16. NEVES PL, SILVA AP, BERNARDO I: Elderly patients in chronic hemodialysis: risk factors for left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 30:224-228, 1997.
17. ROBERTS RG, KENNY RA, BRIERLEY EJ: Are elderly haemodialysis patients at risk of falls and postural hypotension? *Int Urol Nephrol* 35:415-421, 2003.
18. JASSAL SV, DOUGLAS JF, STOUT RW: Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:1702-1708, 1998.
19. COOK WL, JASSAL SV: Prevalence of falls among seniors maintained on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 37:649-652, 2005.
20. JASSAL SV, DOUGLAS JF, STOUT RW: Prognostic markers in older patients starting renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 11:1052-1057, 1996.
21. GENOVESI S, POGLIANI D, FAINI A, et al: Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 46:897-902, 2005.
22. JOLY D, ANGLICHEAU D, ALBERTI C, et al: Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 14:1012-1021, 2003.
23. LETOURNEAU I, OUMET D, DUMONT M, et al: Renal replacement in end-stage renal disease patients over 75 years old. *Am J Nephrol* 23:71-77, 2003.
24. KRASNICKA M, SULOWICZ W, KOPEC J: [Factors predisposing to malnutrition development in the patients on maintenance hemodialysis]. *Przegl Lek* 62:274-278, 2005.
25. LINDSAY RM, SPANNER E: Adequacy of haemodialysis in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 7:147-156, 1997.
26. APARICIO M, CHAUVEAU P, LEVEL C, et al: [Does nutrition affect the prognosis of aged hemodialysis patients?]. *Nephrologie* 23:77-83, 2002.
27. GARCIA CORTES MJ, VIEDMA G, SANCHEZ PERALES MC, et al: [Fistulae or catheter for elderly who start hemodialysis without permanent vascular access?]. *Nefrologia* 25:307-314, 2005.

28. TOVBIN D, MASHAL A, FRIGER M, et al: High incidence of severe twin hemodialysis catheter infections in elderly women. Possible roles of insufficient nutrition and social support. *Nephron* 89:26-30, 2001.
29. POLKINGHORNE KR, MCDONALD SP, ATKINS RC, et al: Epidemiology of vascular access in the Australian hemodialysis population. *Kidney Int* 64:1893-1902, 2003.
30. POLKINGHORNE KR, MCDONALD SP, MARSHALL MR, et al: Vascular access practice patterns in the New Zealand hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 43:696-704, 2004.
31. GRAPSA EJ, PARASKEVOPOULOS AP, MOUTAFIS SP, et al: Complications of vascular access in hemodialysis (HD)-aged vs adult patients. *Geriatr Nephrol Urol* 8:21-24, 1998.
32. XUE JL, DAHL D, EBBEN JP, et al: The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 42:1013-1019, 2003.
33. LOK CE, OLIVER MJ, SU J, et al: Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. *Kidney Int* 67:2462-2469, 2005.
34. BLIWISE DL, KUTNER NG, ZHANG R, et al: Survival by time of day of hemodialysis in an elderly cohort. *JAMA* 286:2690-2694, 2001.
35. JADOUL M, GOUBAU P: Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 58:301-304, 2002.
36. PECES R, DE LA TORRE M, ALCAZAR R, et al: Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:239-245, 1997.
37. FUKUNISHI I, KITAOKA T, SHIRAI T, et al: Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 91:344-347, 2002.
38. SEHGAL AR, GREY SF, DEOREO PB, et al: Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:41-49, 1997.
39. TONELLI M, BLAKE PG, MUIRHEAD N: Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 47:82-85, 2001.
40. MORENO F, ARACIL FJ, PEREZ R, VALDERRABANO F: Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 27:548-556, 1996.
41. MEHROTRA R, SUPASYNDH O, BERMAN N, et al: Age-related decline in serum parathyroid hormone in maintenance hemodialysis patients is independent of inflammation and dietary nutrient intake. *J Ren Nutr* 14:134-142, 2004.
42. MALLUCHE HH, MONIER-FAUGERE MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 42(Suppl 38):S62-S67, 1992.
43. LATOS DL: Chronic dialysis in patients over age 65. *J Am Soc Nephrol* 7:637-646, 1996.
44. HANSBERRY MR, WHITTIER WL, KRAUSE MW: The elderly patient with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 12:71-77, 2005.
45. ROHRICH B, VON HERRATH D, ASMUS G, SCHAEFER K: The elderly dialysis patient: management of the hospital stay. *Nephrol Dial Transplant* 13(Suppl 7):69-72, 1998.
46. JASSAL SV: Geriatric nephrology units: the way of the future. *Int Urol Nephrol* 32:469-474, 2001.

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL NA HEMODIÁLISE

Sérgio Fernando Ferreira dos Santos
Aldo José Peixoto Filho



INTRODUÇÃO

Os pacientes em tratamento de substituição da função renal pela hemodiálise crônica (HD) têm a pressão arterial (PA) aferida diversas vezes no decorrer do tratamento, sendo os níveis pressóricos um dos parâmetros básicos para a orientação do tratamento dialítico. Curiosamente, apesar dessa atenção constante sobre os níveis pressóricos e após mais de 30 anos da massificação do tratamento dialítico, a maioria dos conceitos básicos relacionados ao controle da PA na HD ainda não foi estabelecida. Isso adquire um significado maior quando se sabe que as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nessa população¹ e sabe-se que a hipertensão arterial (HA) é um fator de risco para as doenças cardiovasculares² e o tratamento da HA diminui a morbimortalidade decorrente dessas doenças³. Neste capítulo, discutiremos aspectos relacionados ao controle da PA na HD, com ênfase no diagnóstico, na etiopatogenia e no tratamento da HA nesses pacientes.

PERFIL PRESSÓRICO DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

As pressões aferidas antes e após a hemodiálise são frequentemente utilizadas como referência para o tratamento dialítico e na maioria dos estudos em HD nos quais a PA é uma das variáveis incluídas. Rahman et al⁴ realizaram um estudo multicêntrico no qual analisaram 270 pacientes em hemodiálise. Os níveis pressóricos foram aferidos por um aparelho automático calibrado mensalmente, o usado na rotina dos centros, e comparados aos aferidos por uma enfermeira treinada que seguia as normas da *American Heart Association*. Os níveis pressóricos aferidos pelos aparelhos automáticos, antes e após a sessão de hemodiálise, foram estatística e

cl clinicamente mais elevados que os obtidos de acordo com as normas da *American Heart Association*, com diferenças de 4,4 a 14,3mmHg a mais quando considerados os valores aferidos rotineiramente. Houve grande discrepância entre as duas aferições com as medidas obtidas na clínica de diálise, podendo ser 20mmHg menores ou 49mmHg mais elevadas que aquelas obtidas de acordo com as normas da *American Heart Association*. Os autores sugeriram que as aferições da pressão arterial devem seguir algumas normas de padronização, como as recomendadas para a população em geral, como atenção ao diâmetro do manguito, tempo de repouso de pelo menos 5 minutos antes da aferição e, entre outros, uso da média de pelo menos duas aferições como a medida a ser considerada.

A rotina da maioria das clínicas de HD dificulta que normas para a aferição da pressão arterial recomendadas para a população em geral sejam seguidas. De qualquer forma, mesmo que esses padrões fossem seguidos, deve ser considerado que os níveis pressóricos aferidos peridiálise podem ser afetados pelo ganho de peso no período interdialítico e pela retirada intensa de fluidos que ocorre durante a sessão de hemodiálise.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um método propedêutico que pode ser usado para obter o perfil pressórico do paciente durante o período interdialítico. Avaliamos, por meio da MAPA, 71 pacientes estáveis em HD⁵ e verificamos o aumento das pressões arteriais sistólica, diastólica e de pulso no segundo dia do período interdialítico, tanto no período diurno quanto no período noturno (Fig. 41.1). Apesar de a principal causa da elevação pressórica nos pacientes em hemodiálise ser atribuída ao aumento do volume plasmático, não encontramos uniformemente uma correlação entre o ganho de peso no período interdialítico e a pressão arterial no mesmo período. Outros in-

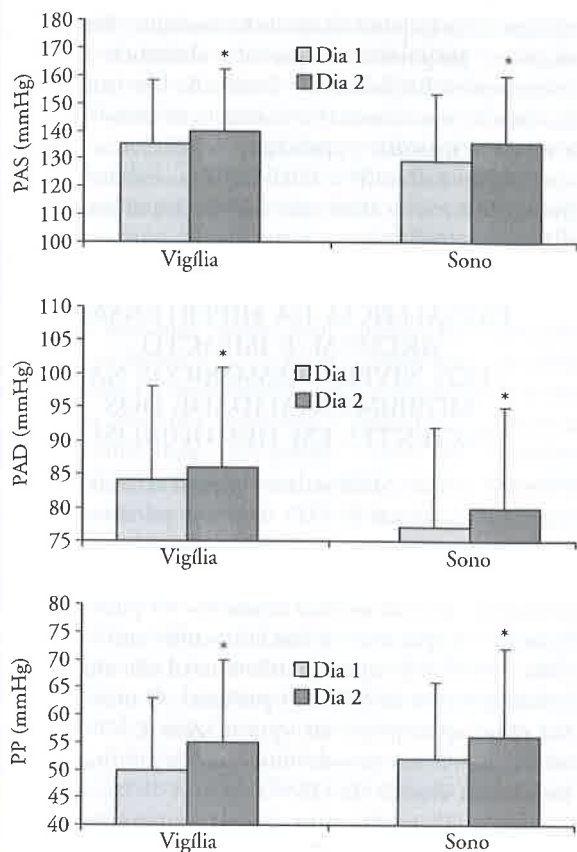


Figura 41.1 – Valores da pressão arterial ambulatorial em cada dia do período interdialítico.

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PP = pressão de pulso; *P < 0,05 (adaptado de Santos et al⁵).

investigadores também falharam na tentativa de demonstrar uma relação entre o ganho de peso e o perfil pressórico no período interdialítico⁶⁻⁹. Para Sorof et al¹⁰, essa correlação só seria detectada se várias aferições do peso fossem feitas durante o período interdialítico. Em nossa interpretação, isso pode ser resultado de respostas diferentes ao aumento do volume extracelular dependentes do desempenho cardíaco e da resistência vascular periférica⁸ e seria mais um indicador para a necessidade da individualização da prescrição do tratamento por HD.

Em outro estudo, realizamos a MAPA no período interdialítico (44 horas) em 21 pacientes, em duas ocasiões diferentes, com um hiato de pelo menos quatro semanas¹¹. Os pacientes tinham que estar no mesmo peso seco, no mesmo esquema de drogas vasoativas e de outras medicações que pudessem alterar a pressão arterial (eritropoetina), além de ganho de peso interdialítico equivalente em ambos os períodos do estudo. Além da MAPA, foi comparada a pressão arterial pré e pós-hemodiálise e a média das pressões arteriais pré e pós-hemodiálise referentes às cinco sessões de hemodiálise envolvidas em cada período de monitorização. Nossos resultados mostraram a melhor reprodutibilidade da MAPA, comparada à pressão arterial casual pré ou pós-hemodiálise, bem como quando comparada à média da

pressão arterial pré ou pós-hemodiálise. Cabe salientar que mesmo a MAPA, que teve a melhor reprodutibilidade, também apresentou uma variação significativa em todos os períodos analisados.

Os estudos com a MAPA também permitiram a identificação de características específicas da pressão arterial nos pacientes tratados por hemodiálise. Alguns pacientes podem apresentar o chamado “fenômeno do jaleco branco”. Mitra et al¹² verificaram que a pressão arterial aferida em 15 de 36 (41%) pacientes na chegada para a sessão de hemodiálise era superior em mais de 20mmHg na pressão sistólica e em 10mmHg na pressão diastólica que a média das pressões aferidas pela MAPA durante as 6 horas anteriores.

O primeiro trabalho que usou a MAPA para analisar o perfil pressórico dos pacientes em hemodiálise no período interdialítico demonstrou que um elevado número de pacientes não apresentou o declínio noturno da pressão arterial, os chamados “não-dippers”¹³. Desde então, todos os estudos com a MAPA em pacientes em hemodiálise confirmaram esse achado^{14,15}. A sobrecarga de volume plasmático¹⁶, a disfunção autonômica¹⁷, a diminuição da atividade física¹⁸ e os distúrbios da respiração durante o sono¹⁹ foram mecanismos implicados, entre outros¹⁴, para a diminuição do descenso noturno.

Esse perfil pressórico, que tem a prevalência aumentada à medida que há o declínio da função renal²⁰, merece atenção especial, já que está associado a maior número de eventos cardiovasculares em indivíduos com hipertensão arterial primária²¹. Alguns estudos sugerem que esse perfil pressórico mantém a mesma relação com eventos cardiovasculares nos pacientes em HD. Em um dos estudos²², foi verificado que pacientes com um padrão anormal de descenso noturno, em três avaliações pela MAPA no período de um ano, tinham tendência a desenvolver dilatação do átrio e do ventrículo esquerdos. Em outro estudo, a elevação da pressão arterial sistólica noturna e o aumento da pressão de pulso nas 24 horas eram fatores, obtidos pela MAPA, preditores independentes de eventos cardiovasculares²³. Liu et al²⁴ acompanharam 80 pacientes em HD por 33 ± 19 meses e verificaram que a incidência de eventos cardiovasculares e a mortalidade cardiovascular foram, respectivamente, 3,5 e 9 vezes mais elevadas nos “não-dippers”. Recentemente, Tripepi et al²⁵, em coorte com 168 pacientes não-diabéticos e sem história de eventos cardiovasculares, com aferições da PA de 24 horas pela MAPA, verificaram que, em 38 ± 22 meses, a relação noite/dia era o único indicador derivado da análise do perfil pressórico que era associado com a mortalidade global e cardiovascular em análise univariada. A associação persistia no modelo de Cox multivariado, mas adquiria um significado estatístico marginal quando a hipertrofia ventricular esquerda, outra variável associada significativamente com a mortalidade, era incluída no modelo. Os autores relevaram o poder prognóstico da relação noite/dia da PA e o fenômeno estatístico da diminuição mútua do poder prognóstico da relação noite/dia e da hipertrofia ventricular esquerda quando incluídos no

mesmo modelo, o que sugeriria uma via comum com conseqüências adversas.

Agarwal e Lewis estudaram 70 pacientes em hemodiálise crônica e realizaram a MAPA no período interdialítico²⁶. O objetivo da pesquisa era verificar o valor das pressões arteriais pré e pós-sessão de hemodiálise no diagnóstico da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise. O nível pressórico utilizado para definir hipertensão arterial (padrões de referência) foi a média da pressão aferida pela MAPA em 44 horas, sendo o valor de HA sistólica ≥ 135 mmHg e de HA diastólica ≥ 85 mmHg, níveis extrapolados da população geral. Uma sensibilidade de 80% para o diagnóstico da HA foi verificada com uma média das pressões arteriais pré e pós-hemodiálise aferidas em duas semanas acima de 150/85mmHg e acima de 130/75mmHg, com a média de duas semanas das pressões aferidas pós-hemodiálise. Uma especificidade para o diagnóstico da HA de 80% foi obtida com uma média das pressões arteriais pré e pós-hemodiálise aferidas em duas semanas acima de 160/90mmHg e acima de 140/80mmHg com a média de duas semanas das pressões aferidas pós-hemodiálise. Esses dados contribuíram para a literatura por estabelecer limites na definição de HA na HD, tendo como referência as PA pré e pós-HD.

No entanto, os autores, no mesmo estudo, observaram que tanto a PA pré-HD quanto a PA pós-HD tinham uma concordância pobre com as pressões arteriais aferidas pela MAPA, apresentando limites de concordância vastos²⁶. Uma revisão sistemática de 18 trabalhos que aferiram as pressões antes e após a sessão de HD e a PA do período interdialítico através da MAPA, agregando 692 pacientes, demonstrou a mesma imprecisão das aferições das PA pré e pós-HD como prognóstico da PA no período interdialítico²⁷.

Recentemente, a *National Kidney Foundation* dos EUA publicou as recomendações para o controle da PA na HD e usaram as pressões aferidas antes e após a hemodiálise²⁸. As recomendações são para níveis pressóricos $< 140/90$ mmHg pré-HD e $< 130/80$ mmHg pós-HD. No entanto, os autores reconhecem que essas recomendações são baseadas em evidências limitadas e, em parte, baseadas nas recomendações para a população geral. Consideramos que essas recomendações devem ser utilizadas com cautela, enquanto padrões específicos do perfil pressórico para a população em HD não sejam estabelecidos.

Acreditamos que a MAPA é o melhor método disponível para a aferição da PA na HD porque propicia a avaliação do perfil pressórico do paciente no período interdialítico, incluindo o período de sono²⁹. Porém, o método é limitado pelo custo do aparelho e o incômodo causado pela necessidade de monitorização por um período prolongado. Uma alternativa para a aferição da pressão arterial no período interdialítico é o uso de aparelhos para a aferição da pressão arterial no domicílio. Agarwal³⁰ comparou as aferições feitas no domicílio três vezes por dia e essas medidas tiveram uma concordância melhor com as aferições feitas pela MAPA que as

obtidas antes e após a sessão de hemodiálise. Em estudo recentemente publicado, Agarwal et al também demonstraram que a PA domiciliar (média de três leituras por dia durante uma semana) teve associação mais forte com a massa ventricular esquerda ($r^2 = 0,10$) que PAs da unidade de diálise ($r^2 = 0,02-0,03$) ou mesmo MAPA interdialítica ($r^2 = 0,04$) em 140 pacientes em hemodiálise crônica³¹.

PREVALÊNCIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E IMPACTO DOS NÍVEIS PRESSÓRICOS NA MORBIMORTALIDADE DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Diversos estudos demonstram prevalência elevada da hipertensão arterial na HD. Um dos primeiros trabalhos que alertaram para o problema foi feito por Cheigh et al³², que analisaram, com a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), 53 pacientes em hemodiálise que usavam medicamentos anti-hipertensivos e verificaram que a pressão arterial não estava controlada em mais de 50% dos pacientes. Outros estudos, em populações pequenas, que usaram a MAPA para análise da PA no período interdialítico confirmaram a prevalência elevada da HA^{5,33}.

Em 1995, no primeiro estudo com um número significativo de pacientes, 649 pacientes de 10 diferentes centros de diálise, Salem³⁴ encontrou prevalência de hipertensão arterial de 71%. Estudos posteriores confirmaram essa prevalência elevada da HA nos pacientes em hemodiálise^{35,36}. Em um estudo mais recente, no qual foram usados conceitos atuais no manuseio da HA na HD, Agarwal et al³⁷ verificaram os dados da PA em uma coorte de 2.535 pacientes em HD. Os autores definiram HA como uma PA pré-HD $> 150/85$ mmHg²⁶ ou o uso de medicamentos anti-hipertensivos e encontraram prevalência de HA de 86%, sendo que 70% tinham a HA não controlada. A prevalência da HA não foi afetada por idade ou raça.

Os critérios para a definição dos níveis normais da pressão arterial na população geral advêm de estudos em populações nas quais são identificados padrões de risco de morbidade e mortalidade e definidos limites para esse risco, ou de estudos em que intervenções sobre a pressão arterial, inclusive a medicamentosa, são testadas em diferentes níveis de pressão arterial, para diminuir a mortalidade. Essa sistemática gerou os padrões de diagnóstico e tratamento da HA primária. Um exemplo da análise dos diversos estudos com essas características é o relatório periódico do comitê para prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial do *National, Heart, Blood, and Lung Institute*, nos EUA, cujo último relatório resumido foi publicado em maio de 2003² e de forma completa em novembro de 2003³⁸.

No entanto, na HD, a situação é bastante diferente, com resultados conflitantes, ressaltando-se que, na sua maioria, são estudos observacionais³⁹⁻⁴². Dessa for-

ma, alguns requisitos de uma metodologia de investigação correta nesse campo, como, por exemplo, um padrão de medida da pressão arterial, incluindo a calibração do aparelho, a posição do paciente, o número de aferições etc., não são seguidos e podem ter comprometido a validade dos resultados. Além disso, esses trabalhos usam as pressões aferidas antes e após a hemodiálise, que, como comentamos anteriormente, não refletem adequadamente a pressão arterial do período interdialítico^{26,43}.

De qualquer modo, essas análises mostram uma curva em forma de "U" na associação entre os níveis pressóricos e a mortalidade, isto é, a mortalidade é mais alta nos extremos superiores e inferiores e, surpreendentemente, maior nos pacientes com pressão arterial mais baixa (pressão arterial sistólica < 90-120mmHg, pressão arterial diastólica < 75-90mmHg)³⁹⁻⁴².

Há várias explicações para esse aparente paradoxo. É possível que outros fatores, que são importantes na predição da mortalidade nos pacientes em diálise, como desnutrição, inflamação, infecções e a aterosclerose, estejam presentes ao mesmo tempo e eliminem o poder de predição da hipertensão arterial nessa população⁴⁴. Também é possível que outros fatores que levam à diminuição da pressão arterial, como a insuficiência cardíaca congestiva, uma doença com elevada mortalidade e com prevalência elevada na insuficiência renal terminal, estejam presentes. De fato, um estudo que analisou dados de 11.142 pacientes em HD mostrou que a curva em "U" de mortalidade não é mais observada se a co-morbidade cardiovascular é considerada⁴⁵. Também, os dados preliminares do estudo CREED (*Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients*) mostram que quando os ajustes para função e massa do ventrículo esquerdo são feitos, uma relação direta entre a PA sistólica, a pressão de pulso e os eventos cardiovasculares é observada⁴⁶.

Uma outra explicação seria que o tempo de observação não é suficientemente longo nesses estudos. Confirmando essa hipótese, investigadores uruguaios⁴⁷ analisaram 405 pacientes que estavam em tratamento por hemodiálise por, no mínimo, dois anos. A mortalidade foi analisada com a estratificação em dois períodos, a "precoce", no terceiro e no quarto ano de tratamento dialítico, e a tardia, após o quinto ano de tratamento dialítico. Da mesma forma que nos estudos mencionados anteriormente, a relação entre a pressão arterial e a mortalidade "precoce" apresentava uma curva em "U", mas a mortalidade "tardia" estava relacionada somente a níveis elevados da pressão arterial. Recentemente, a mesma relação foi verificada em análise de 16.959 pacientes em HD, arrolados 10 anos⁴⁸. Nesse estudo, a PA sistólica menor que 120mmHg foi associada a um aumento da mortalidade nos dois primeiros anos, enquanto a PA sistólica igual ou maior que 150mmHg foi associada à maior mortalidade nos pacientes no terceiro ano em hemodiálise e nos anos subsequentes. Com base nos modelos que adotaram, os autores defendem que a HA sistólica leve ou moderada poderia ser tolerada, mas

basearam seus dados nas pressões pré e pós-HD, cujos valores de normalidade, como comentamos anteriormente, podem ser diferentes dos da população geral.

Na figura 41.2 apresentamos a hipótese sobre esse aparente paradoxo do impacto dos níveis pressóricos nos pacientes em HD⁴⁹. Os pacientes com insuficiência renal terminal chegam à diálise com um risco aumentado para doenças cardiovasculares devido a fatores múltiplos, como a prevalência elevada de HA, resultando em óbitos precoces⁵⁰. Nesse período inicial do tratamento dialítico, a HA contribui para o aumento da massa do ventrículo esquerdo, da doença coronariana e da insuficiência cardíaca⁵¹, mas não tem impacto sobre a mortalidade. Mas, após alguns anos, a HA readquire a esperada relação direta com os eventos cardiovasculares e com a mortalidade^{47,48}. A imprecisão das aferições da PA complicam essas análises pela tendência à superestimação^{4,27}, podendo minimizar essa relação, porque muitos pacientes normotensos seriam analisados como hipertensos. Portanto, é de nossa opinião e de outros⁵² que a HA deve ser considerada como um fator de risco para os pacientes em HD, sendo necessários estudos prospectivos, com duração longa, testando níveis pressóricos diferentes, para determinar os níveis pressóricos ideais nessa população.

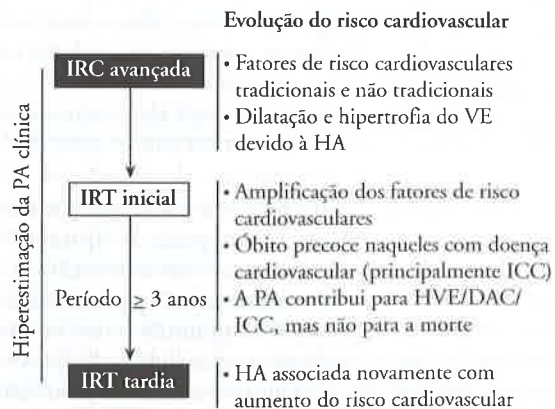


Figura 41.2 – Explicação para o paradoxo aparente da mortalidade da HA nos pacientes em diálise. IRC = insuficiência renal crônica; IRT = insuficiência renal terminal; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; HA = hipertensão arterial; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; DAC = doença coronária; ICC = insuficiência cardíaca congestiva (adaptado de Santos e Peixoto⁴⁹).

PATOGÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA HEMODIÁLISE

À semelhança da HA primária, a fisiopatologia da HA na HD é complexa e multifatorial. Deve-se considerar que um grande número dos pacientes que estão em programa de hemodiálise tem como causa da insuficiência renal terminal doenças com comprometimento vascular que são o *diabetes mellitus* e a própria hipertensão arterial primária. Mesmo outras doenças que levam à insuficiência renal terminal têm prevalência elevada de

HA na sua evolução⁵³. Portanto, a HA nos pacientes em tratamento por hemodiálise possui mecanismos patogênicos inerentes ao tratamento dialítico, mas fatores etiopatogênicos associados às doenças básicas podem contribuir para a gênese da hipertensão arterial. Um problema adicional que impede a compreensão adequada desses mecanismos é a dificuldade lógica para se conseguir um modelo experimental que se assemelhe ao tratamento crônico de humanos pela HD. De qualquer forma, os mecanismos mais importantes investigados até o momento estão listados no quadro 41.1⁴⁹.

Quadro 41.1 – Fatores relevantes envolvidos na patogênese da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise⁴⁹.

Retenção de água e sódio
Composição e prescrição do dialisado
Aumento da atividade de sistemas vasoconstritores
Sistema nervoso simpático
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Endotelina
Inibidores endógenos da Na ⁺ -K ⁺ -ATPase vascular (<i>ouabain-like factor</i>)
Vasopressina
Diminuição da atividade de sistemas vasodilatadores
Inibidores endógenos da via do óxido nítrico
Cininas
Aumento do cálcio intracelular
Hiperparatireoidismo
Aumento da rigidez arterial
Apnéia do sono
Eritropoietina
Doença renovascular

A retenção de sódio e água é considerada o mecanismo mais importante na etiopatogenia da hipertensão arterial nos pacientes em tratamento por hemodiálise. O volume intravascular aumenta devido à impossibilidade da excreção de sal e água pelos rins insuficientes, há um aumento do débito cardíaco, o excesso de sódio contribui para um aumento do tônus vascular e a hipertensão arterial aparece quando não há um decréscimo suficiente da resistência vascular sistêmica para compensar a sobrecarga de volume⁸. O conceito de que a hipervolemia é a causa primária da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise vem desde os primórdios do tratamento dialítico crônico, assim como o de que a normalização da pressão arterial pode ser alcançada na maioria dos pacientes se houver retirada eficaz de sódio e água durante a sessão de diálise, usualmente referido como alcançar o chamado “peso seco” de cada paciente⁵⁴.

Entretanto, um estudo demonstrou que o controle do volume extracelular não é suficiente para a normalização da pressão arterial. Katzarski et al⁵⁵ estudaram três grupos de pacientes em hemodiálise: um dos grupos era tratado com sessões de diálise atualmente consideradas de longa duração (7-8 horas/dia, três dias na semana), todos normotensos, e dois grupos de pacientes tratados com o esquema mais usado atualmente (4 horas/dia, três dias na semana), sendo um constituído por

pacientes normotensos e outro por pacientes hipertensos. Os pacientes dos três grupos tiveram o volume extracelular determinado por bioimpedância e os valores ajustados ao peso pré-diálise. Foi observado que muitos pacientes tratados por hemodiálise de longa duração tinham um volume extracelular maior que a maioria dos pacientes normotensos tratados por hemodiálise convencional e, em alguns casos, maior que os dos pacientes hipertensos tratados pelo esquema convencional. As razões para o melhor controle da pressão arterial com tratamento por hemodiálise de longa duração ainda são especulativas, mas esse estudo demonstra que o aumento do volume extracelular não explica totalmente a variação da pressão arterial nesses pacientes.

As concentrações elevadas de sódio no dialisado podem contribuir para a etiopatogenia da hipertensão arterial na hemodiálise. No início da terapia hemodialítica crônica, a remoção do excesso de sal e água acumulada no período interdialítico era realizada por difusão e osmose. Ao redor de 1970, iniciou-se a melhoria na construção de dialisadores e de sistemas de fornecimento de dialisado, permitindo o aumento da eficiência da diálise e a ultrafiltração através da modulação da pressão transmembrana. Concomitantes a essa melhoria da qualidade da diálise, aumentou a frequência de algumas complicações como fadiga, náuseas, letargia, cefaléia, câibras musculares e, ocasionalmente, hipertensão intracraniana, às vezes complicada com convulsão e morte, a chamada síndrome de desequilíbrio. Na década de 1980, foi demonstrado na Universidade de Iowa que essas complicações, inclusive a síndrome de desequilíbrio, eram devido a mudanças na osmolaridade plasmática. Agentes que restabeleciam o volume plasmático e a perfusão tecidual aliviavam os sintomas^{56,57}. Então, a concentração de sódio no dialisado foi sendo progressivamente aumentada, passando de 132mEq/L para concentrações atuais, em torno de 140mEq/L, sendo que alguns centros de hemodiálise usam rotineiramente concentrações ainda mais elevadas (144mEq/L). Uma concentração elevada de sódio no dialisado diminui a retirada do sódio por difusão, evita a diminuição brusca da osmolaridade plasmática e o conseqüente movimento de líquidos do espaço intravascular e intersticial para o espaço intracelular⁵⁸. No entanto, a diminuição das complicações durante a sessão de diálise foi acompanhada por um aumento de ganho de peso no período interdialítico e pelo aumento da pressão arterial^{56,57,59}. Levin et al⁶⁰ mostraram uma correlação significativa do gradiente entre a concentração de sódio no dialisado, naquele trabalho de 143mEq/L, e a concentração de sódio plasmática no início da diálise com o ganho de peso interdialítico e a pressão arterial média.

A concentração de outros íons no dialisado, além do sódio, pode ter uma influência direta na PA. As concentrações de cálcio⁶¹, magnésio⁶² e potássio⁶³ no dialisado podem influenciar os níveis pressóricos durante a sessão de HD. Os níveis elevados de cálcio (1,75 vs. 1,25mM) levam a um aumento na rigidez arterial e na PA pré-HD⁶¹.

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático foi demonstrado em um estudo que determinou a taxa de descarga simpática pós-ganglionar através de microeletrodos inseridos no nervo perônio. Como a atividade simpática dos pacientes em hemodiálise que haviam sido nefrectomizados bilateralmente era semelhante à de indivíduos normais que participaram como controles no estudo, os autores concluíram que a hiperatividade simpática dos pacientes em hemodiálise é mediada por um sinal aferente do rim insuficiente⁶⁴. A concentração plasmática da norepinefrina foi usada para determinar a atividade simpática em 228 pacientes em hemodiálise⁶⁵. Apesar de esse método de avaliação da atividade simpática ter menor precisão que o usado no estudo mencionado acima, os autores encontraram concentrações de norepinefrina acima dos níveis normais em 102 pacientes (45%). Além de demonstrar mais uma vez a hiperatividade simpática, o estudo relacionou os níveis elevados da norepinefrina com um aumento no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes em hemodiálise, o que sugere que, além do seu papel na etiopatogenia da hipertensão arterial, a hiperatividade simpática pode ter um papel deletério sistêmico.

Recentemente, foi identificada a renalase, uma amino oxidase dependente da flavina adenina dinucleotídeo (FAD), que é expressa intensamente nos rins, músculo esquelético e coração. Essa proteína degrada a dopamina, a norepinefrina e a epinefrina. Quando infundida em ratos, causa um decréscimo na PA, principalmente devido à diminuição do débito cardíaco. A concentração plasmática da renalase é 100 vezes menor nos pacientes em HD quando comparados a indivíduos saudáveis, sendo essa deficiência um mecanismo que pode contribuir para a hiperatividade simpática dos pacientes em HD⁶⁶.

Apesar de o volume plasmático ser normalmente aumentado nos pacientes em hemodiálise, o sistema renina-angiotensina-aldosterona está anormalmente ativado⁶⁷. Da mesma forma que o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, além da atividade vasoconstritora e papel na gênese da hipertensão arterial, está relacionado à patogênese de lesões cardíacas e vasculares⁶⁸.

O aumento da volemia, que acontece no período interdialítico, pode estimular a produção do fator endógeno semelhante à ouabaina, com inibição da enzima Na⁺-K⁺-ATPase, aumento do cálcio citosólico e aumento da reatividade vascular⁶⁹. Uma liberação anormal pelo endotélio de compostos com função no tônus vascular também está envolvida na etiopatogenia da hipertensão arterial na hemodiálise. Os níveis de endotelina 1, um potente agente vasoconstritor liberado pelo endotélio, estão aumentados em pacientes urêmicos. Além disso, níveis elevados da dimetil arginina assimétrica, que inibe a formação do óxido nítrico, também são encontrados na uremia⁷⁰. Portanto, um desequilíbrio entre sistemas vasodilatadores e vasoconstritores contribuiu para um estado de aumento do tônus

vascular que favorece a vasoconstrição nos pacientes em hemodiálise.

Pacientes com insuficiência renal crônica desenvolvem rigidez progressiva das grandes artérias devido à calcificação da túnica média⁷¹. A rigidez das grandes artérias leva a um aumento da condução da onda de pulso incidente, com aumento da pressão sistólica na aorta, assim como a um decréscimo mais pronunciado da pressão diastólica. Essas alterações apresentam sua expressão clínica em hipertensão arterial predominante sistólica com a pressão de pulso aumentada. Além disso, a pressão de pulso e a diminuição da complacência arterial são fatores importantes de predição da mortalidade em pacientes em diálise^{39,71,72}.

Distúrbios da respiração durante o sono, mais especificamente a apnéia do sono, estão presentes em 50-75% dos pacientes em diálise, quando se apresenta uma combinação de padrões obstrutivos e central^{73,74}. Da mesma forma que na população geral, a apnéia do sono está relacionada à elevação da pressão arterial nos pacientes em hemodiálise. Embora os mecanismos envolvidos na elevação da pressão arterial ainda não sejam plenamente conhecidos, acredita-se que o principal mecanismo é o aumento da atividade do sistema nervoso simpático⁷⁴. A apnéia do sono está associada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares em pacientes em tratamento por hemodiálise^{19,74,75}. Hemodíalises prolongadas corrigem a apnéia do sono e isso pode ter implicações clínicas e prognósticas importantes⁷³.

Além desses fatores, que também são comuns na etiopatogenia da hipertensão arterial primária e secundária, alguns mecanismos que fazem parte da síndrome urêmica ou de seu tratamento podem contribuir para a elevação dos níveis pressóricos dos pacientes em hemodiálise.

O paratormônio, cujos níveis estão elevados nos pacientes com insuficiência renal crônica com hiperparatireoidismo secundário ou terciário, também aumenta o cálcio citosólico⁷⁶. Como demonstração da participação dos níveis elevados do paratormônio na etiopatogenia da hipertensão arterial na hemodiálise, a paratireoidectomia, quando realizada em pacientes em hemodiálise com hiperparatireoidismo secundário, é acompanhada da redução do cálcio plasmático e dos níveis pressóricos⁷⁷.

O uso da eritropoetina recombinante humana, que é prescrita rotineiramente para o tratamento da anemia nos pacientes com insuficiência renal crônica, é acompanhado de um aumento da pressão arterial em 20 a 30% dos pacientes. O aumento da massa de glóbulos vermelhos é o mecanismo mais responsabilizado pela elevação dos níveis pressóricos, mas o aumento do cálcio citosólico e da liberação da endotelina-1, a resistência à ação vasodilatadora do óxido nítrico e o aumento do crescimento do endotélio e da musculatura lisa vascular são outros mecanismos atribuídos à eritropoetina recombinante humana na gênese da hipertensão arterial⁶⁷.

Poderíamos, em síntese, afirmar que a gênese da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise tem

como fator etiopatogênico mais importante a retenção de água e sódio e o aumento do débito cardíaco. A alteração de diversos mecanismos que operam no controle dos níveis pressóricos inerentes à uremia e às doenças que levam à insuficiência renal terminal e os medicamentos podem influir na resistência vascular periférica e contribuir para a elevação dos níveis tensionais.

MANUSEIO DA PRESSÃO ARTERIAL NOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Várias medidas podem ser tomadas para conseguir um melhor controle pressórico dos pacientes em tratamento por hemodiálise. Uma das mais simples é a recomendação ao paciente para limitar a ingestão de sal no período interdialítico a, no máximo, 2g/dia. Outra, não menos simples, é a recomendação para a limitação do ganho de peso no período interdialítico para o mínimo possível. No entanto, na prática diária, essas recomendações são freqüentemente desacatadas e, para serem seguidas, muitas vezes exigem atenção especial da equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros e nutricionistas) que cuida dos pacientes. Também, recomendações para a limitação da ingestão de bebidas alcoólicas e de drogas potencialmente hipertensinogênicas, como os descongestionantes nasais, podem ser úteis para o controle da pressão arterial nos pacientes em hemodiálise. No entanto, as medidas tomadas na prescrição da diálise e de medicamentos anti-hipertensivos são as que têm maior impacto no controle da pressão arterial dos pacientes em tratamento por hemodiálise.

A retirada efetiva do líquido e do sódio acumulado durante o período interdialítico é um dos pilares do controle da pressão arterial nos pacientes em hemodiálise. Nesse contexto, a definição do chamado peso seco é importante. Charra propôs que o peso seco seria aquele atingido no final da sessão de hemodiálise e que manteria o paciente normotenso até a sessão de hemodiálise seguinte sem a necessidade de medicações anti-hipertensivas⁷⁸. É importante frisar que o autor se baseia na prática de hemodálises de longa duração em comparação com os padrões atuais adotados na maioria dos centros de diálise. A hemodiálise por um tempo mais prolongado permite uma ultrafiltração mais suave, podendo o paciente suportar uma retirada maior de líquidos. Mesmo assim, atingir o peso seco não significa atingir imediatamente níveis pressóricos normais, o controle pressórico pode ocorrer somente várias semanas após o peso seco ser atingido⁵⁴. Um dos problemas está no método de definição do peso seco que obedece critérios exclusivamente clínicos, como ausência de sinais de sobrecarga de volume e nenhum sinal de hipovolemia. Novas técnicas estão sendo usadas para se obter parâmetros mais precisos na determinação do peso seco e incluem a bioimpedância, a ultra-sonografia da veia cava inferior e a monitorização do volume sanguíneo⁷⁹.

Assim, diálises com duração mais prolongada apresentam melhores resultados no controle da pressão arterial, tanto aquelas realizadas três vezes na semana⁸⁰

quanto aquelas realizadas diariamente durante a noite⁸¹. Por outro lado, os programas de diálise curta diária também obtêm um bom controle pressórico e um decréscimo significativo do uso de medicamentos anti-hipertensivos⁸².

Um comentário adicional sobre os programas de diálise crônica de duração prolongada é o estudo que descrevemos anteriormente, no qual foi demonstrado que nem todos os pacientes normotensos tinham o volume extracelular controlado⁵⁵. Também, Luik et al⁸³ aumentaram o tempo de duração da diálise de 4 para 6 horas em um grupo de pacientes, sem alterar o peso seco. Em outros pacientes aumentaram o tempo de duração da hemodiálise e diminuíram o peso seco, e num terceiro grupo de pacientes diminuíram o peso seco, mas não alteraram o tempo da sessão de hemodiálise. Os autores não observaram diferenças em alguns parâmetros estudados (pressão arterial sistólica e pressão de pulso no período interdialítico, e redução de medicamentos anti-hipertensivos) entre os pacientes que somente aumentaram o tempo de diálise e aqueles que diminuíram o peso seco, independentemente da duração da sessão de diálise. Dessa forma, como já havíamos discutido, o benefício que a duração mais longa da sessão de diálise traz no controle da pressão arterial parece não ser somente devido ao melhor controle do volume extracelular. Nessa linha, Chan et al⁸⁴ analisaram as consequências da mudança da HD convencional para a HD noturna diária longa. Os autores observaram que tanto a pressão clínica como a ambulatorial (24 horas) diminuíram significativamente um e dois meses após a conversão para a HD prolongada. Essa redução foi decorrente da diminuição da resistência periférica, sem alteração do débito cardíaco. Os níveis plasmáticos da norepinefrina diminuíram e houve melhora da função do endotélio.

Como discutimos anteriormente, a concentração do sódio no dialisado pode contribuir para a elevação da PA na HD. Além disso, os pacientes em HD mantêm os níveis de sódio plasmático pré-HD em limites estreitos por períodos prolongados^{56,57,59} e, portanto, parecem ter um *set point* osmolar individualizado. Com base nesses fatos, realizamos um estudo que avaliou as consequências de uma prescrição de sódio individualizada em pacientes em HD⁸⁵. De 37 pacientes analisados, 27 tinham a concentração plasmática de sódio pré-HD inferior ao do dialisado usado rotineiramente (140mEq/L). Após igualar a concentração do sódio no dialisado à concentração plasmática pré-HD, com redução média do sódio no dialisado de 3 ± 1 mEq/L e sem modificar o peso seco estimado, houve redução significativa do ganho de peso interdialítico ($2,29 \pm 0,65$ vs. $2,91 \pm 0,87$ kg; $p < 0,001$; média \pm DP). Quando analisamos o grupo inteiro não encontramos nenhuma diferença nos níveis pressóricos quando comparados ao período com uso do dialisado-padrão. No entanto, quando classificamos os pacientes de acordo com o controle ou não da PA, sendo os não controlados definidos como uma média da PA pré-HD $> 150/85$ mmHg em uso do

dialisado de 140mEq/L, verificamos que houve redução significativa da PA após a individualização do dialisado somente nos pacientes com PA não controlada (Fig. 41.3)⁸⁵. Aparentemente, a diminuição dos níveis pressóricos não foi devida exclusivamente à redução do ganho de peso interdialítico, já que tanto os pacientes com PA controlada quanto com não controlada tiveram redução significativa do ganho de peso interdialítico após a individualização do sódio no dialisado.

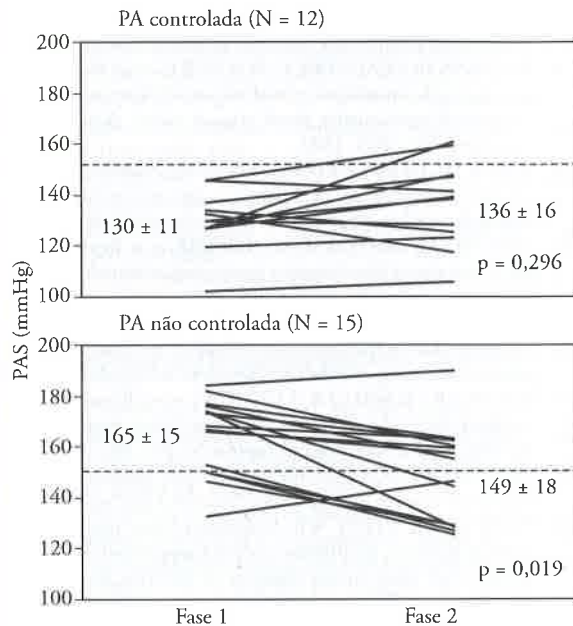


Figura 41.3 – Demonstração do comportamento individual da pressão arterial sistólica pré-hemodiálise durante a fase 1 (sódio padrão) e a fase 2 (sódio individualizado) nos pacientes com pressão arterial controlada e não controlada (adaptado de De Paula et al⁸⁵).

Esses resultados demonstram expressões diferentes do papel da sobrecarga na patogênese da hipertensão na HD. Além do seu papel na elevação do volume extracelular e do débito cardíaco, o sódio aumenta a resistência vascular periférica pela elevação no cálcio intracelular e na atividade simpática⁸⁶. Portanto, condutas para reduzir a sobrecarga de sódio devem ser realizadas não somente pela restrição dietética⁸⁷, mas também por meio da redução da concentração do sódio no dialisado^{85,88-90}.

Mais de dois terços dos pacientes em HD convencional (4 horas, três vezes/semana) usam medicamentos anti-hipertensivos para atingir os níveis pressóricos desejados. Teoricamente, os agentes anti-hipertensivos só deveriam ser usados se o controle da pressão arterial não fosse conseguido após o paciente ter atingido o peso seco estimado.

É compreensível extrapolar evidências a favor de determinada classe de agente anti-hipertensivo com base em estudos de populações de pacientes hipertensos sem insuficiência renal terminal. No entanto, há poucos estudos que forneçam dados que favoreçam o uso de determinado agente anti-hipertensivo nos pacientes em

hemodiálise. Por exemplo, os inibidores da enzima de conversão e os antagonistas dos receptores da angiotensina II estão indicados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência coronariana⁹¹ e de pacientes com elevado risco cardiovascular⁹². Como os pacientes em hemodiálise apresentam prevalência elevada de disfunção cardíaca e de doença aterosclerótica difusa, o uso desses agentes poderia ser indicado preferencialmente para os pacientes em hemodiálise. No entanto, a maioria dos estudos de coorte em populações significativas não demonstrou um benefício independente dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina sobre a mortalidade na HD^{45,93,94}, embora os inibidores da enzima de conversão da angiotensina tenham sido relacionados a uma melhor sobrevida nos pacientes em hemodiálise, sobretudo naqueles com idade inferior a 65 anos^{95,96}. A hipertrofia ventricular esquerda, um fator de risco reconhecido para doença cardiovascular, foi reduzida mais efetivamente pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e pelos antagonistas dos receptores da angiotensina II^{97,98}, sendo que a combinação desses agentes anti-hipertensivos pode resultar em um efeito adicional⁹⁹. Apesar das limitações e controvérsias listadas acima, as recomendações da *National Kidney Foundation* listam os inibidores da enzima conversora como as drogas anti-hipertensivas de primeira linha em pacientes em diálise²⁸.

Os bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, comparados a outras classes de agentes anti-hipertensivos, foram os que tiveram a melhor associação com a melhora da sobrevida de pacientes em diálise em estudo longitudinal de mais de 11.000 pacientes⁴⁵. No entanto, essas observações não foram confirmadas por outras duas análises^{93,94}. Outros estudos mostraram que o carvedilol melhora significativamente a função cardíaca de pacientes em hemodiálise com miocardiopatia dilatada¹⁰⁰ e diminui a morbidade e mortalidade destes pacientes¹⁰¹. Como já discutimos, os níveis elevados de catecolaminas estão ligados a um aumento da mortalidade dos pacientes em hemodiálise⁶⁵. Portanto, esses dados sugerem que os bloqueadores β -adrenérgicos podem ser recomendados como parte integrante do tratamento da HA nos pacientes em hemodiálise.

Outro estudo longitudinal mostrou que os bloqueadores dos canais de cálcio, de qualquer tipo, estão associados com a melhora da mortalidade nos pacientes em hemodiálise¹⁰².

Todos estes dados convergem para o benefício do uso de agentes anti-hipertensivos. Curiosamente, o uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes em hemodiálise foi relacionado a um decréscimo do risco de morte, apesar de nesses estudos não haver uma associação entre hipertensão arterial e mortalidade^{41,42}.

Atualmente, o uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes em hemodiálise é feito de acordo com preferências pessoais e, em nosso país, muitas vezes de acordo com a situação socioeconômica do paciente e/ou com a disponibilidade da medicação nos programas de saúde pública.

Uma outra abordagem pode ser usada para a escolha de medicamentos anti-hipertensivos para os pacientes em hemodiálise, especialmente para aqueles que têm pouca adesão ao tratamento anti-hipertensivo por medicamentos. As propriedades farmacocinéticas desses medicamentos estão alteradas nos pacientes urêmicos e, por exemplo, o atenolol¹⁰³, o lisinopril¹⁰⁴, a amlodipina e a clonidina¹⁰⁵ tiveram um efeito positivo no controle da pressão arterial quando esses medicamentos eram administrados, sob supervisão, nos centros de hemodiálise.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Como descrevemos, a prevalência da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise é elevada e, provavelmente, contribui para a alta morbidade e mortalidade cardiovascular. A dificuldade da substituição da função renal no controle do balanço hidrossalino tem um papel central na gênese da hipertensão arterial nos pacientes em hemodiálise. Alterações em outros sistemas que participam no controle da pressão arterial também contribuem para a gênese da hipertensão arterial na hemodiálise, sendo que alguns têm relação com a própria síndrome urêmica e com o tratamento (eritropoetina) das complicações da uremia.

Outro aspecto relevante que descrevemos em relação ao problema da pressão arterial na hemodiálise é que os métodos habituais de sua aferição nos pacientes em hemodiálise, que são tomados como referência para a definição do perfil pressórico, as pressões aferidas antes e após as sessões de diálise, não refletem acuradamente os níveis pressóricos do período interdialítico e são, freqüentemente, realizados sem a adoção de normas técnicas adequadas. Nossa recomendação prática é a de coletar várias leituras pressóricas e agir sobre a média de vários dias ou semanas, e não sobre valores isolados.

Também ressaltamos que as modificações na prescrição da hemodiálise e o uso de medicamentos anti-hipertensivos são os procedimentos que causam o maior impacto no controle da pressão arterial dos pacientes em tratamento por hemodiálise crônica. Recomendamos o uso da individualização da concentração do sódio no dialisado e o uso progressivo de drogas anti-hipertensivas, predominantemente uma combinação de inibidores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USRDS: Survival, mortality, & causes of death. *Am J Kidney Dis* 41:151-164, 2003.
2. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
3. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002.
4. RAHMAN M, GRIFFIN V, KUMAR A, et al: A comparison of standardized versus "usual" blood pressure measurements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39:1226-1230, 2002.
5. SANTOS SF, MENDES RB, SANTOS CA, et al: Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 23:96-105, 2003.
6. LUIK AJ, GLADZIWA U, KOOMAN JP, et al: Influence of interdialytic weight gain on blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Purif* 12:259-266, 1994.
7. LINS RL, ELSEVIERS M, ROGIERS P, et al: Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 48:29-33, 1997.
8. LUIK AJ, VAN KUIJK WH, SPEK J, et al: Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:466-474, 1997.
9. KOOMAN JP, GLADZIWA U, BOCKER G, et al: Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 7:917-923, 1992.
10. SOROF JM, BREWER ED, PORTMAN RJ: Ambulatory blood pressure monitoring and interdialytic weight gain in children receiving chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 33:667-674, 1999.
11. PEIXOTO AJ, SANTOS SF, MENDES RB, et al: Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36:983-990, 2000.
12. MITRA S, CHANDNA SM, FARRINGTON K: What is hypertension in chronic haemodialysis? The role of interdialytic blood pressure monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 14:2915-2921, 1999.
13. BAUMGART P, WALGER P, GEMEN S, et al: Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 57:293-298, 1991.
14. PEIXOTO AJ, SICA DA: Ambulatory blood pressure monitoring in end-stage renal disease. *Blood Press Monit* 2:275-282, 1997.
15. PEIXOTO AJ, WHITE WB: Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:507-516, 2002.
16. REDON J, OLIVER V, ZARAGOZA MD, GALINDO MJ: Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. *Blood Press Monit* 4:267-274, 1999.
17. PERIN PC, MAULE S, QUADRI R: Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 23:45-55, 2001.
18. O'SHEA JC, MURPHY MB: Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping? *Am J Hypertens* 13:601-606, 2000.
19. ZOCCALI C, BENEDETTO FA, TRIPEPI G, et al: Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 53:1078-1084, 1998.
20. FARMER CK, GOLDSMITH DJ, COX J, et al: An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 12:2301-2307, 1997.
21. STAESSEN JA, THIJS L, FAGARD R, et al: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 282:539-546, 1999.
22. COVICA, GOLDSMITH DJ, COVIC M: Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:617-623, 2000.
23. AMAR J, VERNIER I, ROSSIGNOL E, et al: Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 57:2485-2491, 2000.
24. LIU M, TAKAHASHI H, MORITA Y, et al: Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:563-569, 2003.
25. TRIPEPI G, FAGUGLI RM, DATTOLO P, et al: Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 68:1294-1302, 2005.

26. AGARWAL R, LEWIS RR: Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:1982-1989, 2001.
27. AGARWAL R, PEIXOTO AJ, SANTOS SF, ZOCCALI C: Pre and post dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *J Am Soc Nephrol* (in press), 2006.
28. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45:S1-153, 2005.
29. SANKARANARAYANAN N, SANTOS SF, PEIXOTO AJ: Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 11:134-142, 2004.
30. AGARWAL R: Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:682-687, 1999.
31. AGARWAL R, BRIM NJ, MAHENTHIRAN J, et al: Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 47:62-68, 2006.
32. CHEIGH JS, MILITE C, SULLIVAN JF, et al: Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19:453-459, 1992.
33. CANNELLA G, PAOLETTI E, RAVERA G, et al: Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 58:260-268, 2000.
34. SALEM MM: Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 26:461-468, 1995.
35. MITTAL SK, KOWALSKI E, TRENKLE J, et al: Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* 51:77-82, 1999.
36. RAHMAN M, FU P, SEHGAL AR, SMITH MC: Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:257-265, 2000.
37. AGARWAL R, NISSENSON AR, BATTLE D, et al: Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 115:291-297, 2003.
38. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
39. KLASSEN PS, LOWRIE EG, REDDAN DN, et al: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 287:1548-1555, 2002.
40. PORT FK, HULBERT-SHEARON TE, WOLFE RA, et al: Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:507-517, 1999.
41. ZAGER PG, NIKOLIC J, BROWN RH, et al: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 54:561-569, 1998.
42. SALEM MM, BOWER J: Hypertension in the hemodialysis population: any relation to one-year survival? *Am J Kidney Dis* 28:737-740, 1996.
43. MENDES RB, SANTOS SF, DORIGO D, et al: The use of peridialysis blood pressure and intradialytic blood pressure changes in the prediction of interdialytic blood pressure in haemodialysis patients. *Blood Press Monit* 8:243-248, 2003.
44. PECOITS-FILHO R, LINDHOLM B, STENVINKEL P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 11):28-31, 2002.
45. FOLEY RN, HERZOG CA, COLLINS AJ: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRD Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 62:1784-1790, 2002.
46. ZOCCALI C: Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 18:249-252, 2003.
47. MAZZUCHI N, CARBONELL E, FERNANDEZ-CEAN J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58:2147-2154, 2000.
48. STIDLEY CA, HUNT WC, TENTORI F, et al: Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 17:513-520, 2006.
49. SANTOS SF, PEIXOTO AJ: Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:111-118, 2005.
50. LUCAS ME, QUEREDA C, TERUEL JL, et al: Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41:814-821, 2003.
51. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49:1379-1385, 1996.
52. AGARWAL R: Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients-past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 67:1-13, 2005.
53. MAILLOUX LU: Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 21:146-156, 2001.
54. CHARRA B, BERGSTROM J, SCRIBNER BH: Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 32:720-724, 1998.
55. KATZARSKI KS, CHARRA B, LUIK AJ, et al: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:369-375, 1999.
56. FLANIGAN MJ: Sodium flux and dialysate sodium in hemodialysis. *Semin Dial* 11:298-304, 1998.
57. FLANIGAN MJ: Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 76:S72-78, 2000.
58. PALMER BF: Individualizing the dialysate in the hemodialysis patient. *Semin Dial* 14:41-49, 2001.
59. FLANIGAN MJ: Technology in clinical practice. *ASAIO J* 51:xxxii-xxxv, 2005.
60. LEVIN NW, ZHU F, KEEN M: Interdialytic weight gain and dry weight. *Blood Purif* 19:217-221, 2001.
61. KYRIAZIS J, GLOTSOS J, BILIRAKIS L, et al: Dialysate calcium profiling during hemodialysis: use and clinical implications. *Kidney Int* 61:276-287, 2002.
62. KYRIAZIS J, KALOGEROPOULOU K, BILIRAKIS L, et al: Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 66:1221-1231, 2004.
63. DOLSON GM, ELLIS KJ, BERNARDO MV, et al: Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 26:321-326, 1995.
64. CONVERSE RL, JR., JACOBSEN TN, TOTO RD, et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1918, 1992.
65. ZOCCALI C, MALLAMACI F, PARLONGO S, et al: Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 105:1354-1359, 2002.
66. XU J, LI G, WANG P, et al: Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 115:1275-1280, 2005.
67. HORL MP, HORL WH: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39:227-244, 2002.
68. VLAHAKOS DV, HAHALIS G, VASSILAKOS P, et al: Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8:1764-1770, 1997.
69. KHOSLA UM, JOHNSON RJ: Hypertension in the hemodialysis patient and the "lag phenomenon": insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis* 43:739-751, 2004.
70. VALLANCE P, LEONE A, CALVER A, et al: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
71. LONDON GM, BLACHER J, PANNIER B, et al: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38:434-438, 2001.

72. BLACHER J, GUERIN AP, PANNIER B, et al: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434-2439, 1999.
73. HANLY PJ, PIERRATOS A: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 344:102-107, 2001.
74. ZOCCALI C: Sleep apnoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patients: mere risk-indicators or causal factors for cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 15:1919-1921, 2000.
75. ZOCCALI C, BENEDETTO FA, MALLAMACI F, et al: Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens* 19:287-293, 2001.
76. RAINE AE, BEDFORD L, SIMPSON AW, et al: Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:700-705, 1993.
77. GOLDSMITH DJ, COVIC AA, VENNING MC, ACKRILL P: Blood pressure reduction after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: further evidence implicating calcium homeostasis in blood pressure regulation. *Am J Kidney Dis* 27:819-825, 1996.
78. CHARRA B, LAURENT G, CHAZOT C, et al: Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl 2):16-19, 1996.
79. JAEGER JQ, MEHTA RL: Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol* 10:392-403, 1999.
80. MCGREGOR DO, BUTTIMORE AL, NICHOLLS MG, LYNN KL: Ambulatory blood pressure monitoring in patients receiving long, slow home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:2676-2679, 1999.
81. PIERRATOS A, OUWENDYK M, FRANCOEUR R, et al: Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 9:859-868, 1998.
82. FAGUGLI RM, REBOLDI G, QUINTALIANI G, et al: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:371-376, 2001.
83. LUIK AJ, V D SANDE FM, WEIDEMAN P, et al: The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry weight on blood pressure control in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 21:471-478, 2001.
84. CHAN CT, HARVEY PJ, PICTON P, et al: Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 42:925-931, 2003.
85. de PAULA FM, PEIXOTO AJ, PINTO LV, et al: Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 66:1232-1238, 2004.
86. BLAUSTEIN MP: Endogenous ouabain: role in the pathogenesis of hypertension. *Kidney Int* 49:1748-1753, 1996.
87. OZKAHYA M, TOZ H, QZERKAN F, et al: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 15:655-660, 2002.
88. FARMER CKT, DONOHOE P, DALLYN PE, et al: Low-sodium haemodialysis without fluid removal improves blood pressure control in chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 5:237-241, 2000.
89. KRAUTZIG S, JANSSEN U, KOCH KM, et al: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:552-553, 1998.
90. LAMBIE SH, TAAL MW, FLUCK RJ, MCINTYRE CW: Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J* 51:70-76, 2005.
91. SCHIFFRIN EL: Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 113:409-418, 2002.
92. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
93. GRIFFITH TF, CHUA BS, ALLEN AS, et al: Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 42:1260-1269, 2003.
94. ISHANIA, HERZOG CA, COLLINS AJ, FOLEY RN: Cardiac medications and their association with cardiovascular events in incident dialysis patients: cause or effect? *Kidney Int* 65:1017-1025, 2004.
95. EFRATI S, ZAIDENSTEIN R, DISHY V, et al: ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:1023-1029, 2002.
96. STOVES J, BACZKOWSKI AJ, TURNEY JH: Factors influencing survival of diabetic patients after initiation of renal replacement therapy. *Nephrology (Carlton)* 2001:79-84, 2001.
97. CANNELLA G, PAOLETTI E, DELFINO R, et al: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30:659-664, 1997.
98. SHIBASAKI Y, MASAKI H, NISHIUE T, et al: Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 90:256-261, 2002.
99. SUZUKI H, KANNO Y, KANEKO K, et al: Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 8:320-327, 2004.
100. CICE G, FERRARA L, DI BENEDETTO A, et al: Dilated cardiomyopathy in dialysis patients-beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 37:407-411, 2001.
101. CICE G, FERRARA L, D'ANDREA A, et al: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41:1438-1444, 2003.
102. KESTENBAUM B, GILLEN DL, SHERRARD DJ, et al: Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 61:2157-2164, 2002.
103. AGARWAL R: Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int* 55:1528-1535, 1999.
104. AGARWAL R, LEWIS R, DAVIS JL, BECKER B: Lisinopril therapy for hemodialysis hypertension: hemodynamic and endocrine responses. *Am J Kidney Dis* 38:1245-1250, 2001.
105. ROSS EA, PITTMAN TB, KOO LC: Strategy for the treatment of noncompliant hypertensive hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 25:1061-1065, 2002.

REUSO DE DIALISADORES E RESÍDUOS DE OXIDANTES NO CIRCUITO EXTRACORPORAL

Paulo Roberto Faraco
Mauro Velho de Castro Faria
Maurício Younes-Ibrahim



INTRODUÇÃO

A manutenção da vida dos portadores de falência renal foi uma das grandes conquistas da medicina no século XX. Para superar esse desafio, foram necessárias interações contínuas entre médicos e técnicos de diferentes áreas, desenvolvendo equipamentos, elaborando processos e tecnologia específica, que contribuíram decisivamente para consolidar a Nefrologia como uma especialidade médica intervencionista. A busca incessante por melhores ferramentas de trabalho tem sido uma constante tarefa dos nefrologistas que, desde os preparos artesanais nos primórdios da era dialítica até a atual complexidade dos equipamentos de depuração extracorporal, contribuem ativamente para o aperfeiçoamento dos procedimentos envolvidos nas diferentes modalidades de diálise. Esses esforços permitiram que entrássemos no século XXI, com mais de um milhão de indivíduos, ao redor do mundo, cujas vidas são mantidas regularmente com esse tipo tratamento¹.

Se a tarefa de substituir artificialmente a função dos rins encerra indiscutível valor humanitário, ela também engloba elevado custo profissional e financeiro, com relevante impacto econômico nas gestões da saúde, públicas e privadas, mesmo nos países mais desenvolvidos. Ao longo dos anos, as curvas epidemiológicas das doenças renais terminais evoluíram com o crescimento anual significativo entre 7 e 9%, em diversas regiões do planeta¹, sendo que os incrementos nos orçamentos da saúde não acompanharam proporcionalmente esse crescimento epidemiológico. Na tentativa de ampliar o atendimento e reduzir o custo unitário do tratamento dialítico, estratégias como o compartilhamento das máquinas de hemodiálise por mais de um paciente e o reuso de insumos necessários para hemodiálise, em um mesmo indivíduo, têm sido empregadas. Além dos aspectos relativos ao custo dos insumos, argumentos técnicos tam-

bém são utilizados na defesa da prática do reuso de capilares, tais como questões ecológicas, benefícios da fixação de proteínas plasmáticas nas superfícies dos dialisadores e menor ativação do complemento e de leucócitos induzidos pelo contato do sangue com as membranas².

Ao lado do aspecto econômico, a prática da nefrologia obedece as realidades sociais, científicas e culturais, peculiares a cada comunidade. O reuso de dialisadores é praticado tanto em países em desenvolvimento, inclusive o Brasil, como em países de economia rica. Nos EUA, estudos publicados em 1997 e 2001 mostram que aproximadamente 81% e 76% das unidades de diálise praticaram reuso, respectivamente^{3,4}. Atualmente, na maioria dos pacientes da Comunidade Européia pratica-se o descarte completo de filtros e linhas, após cada hemodiálise, enquanto no Japão, o reuso é proibido pela legislação⁵. Um dos maiores problemas no reuso de dialisadores são os microrganismos e/ou endotoxinas que podem ser introduzidos diretamente na circulação se os cuidados com a esterilização do material não forem adequados. A prática do reuso exige o reprocessamento do material (fornecido originalmente estéril pelo fabricante) e introduz duas etapas adicionais ao procedimento hemodialítico: a esterilização e a retirada do agente esterilizante. Cabe ao nefrologista participar ativamente da decisão do método e do agente esterilizante empregado no reprocessamento do material de hemodiálise, que é praticado por técnicos, sob a orientação e a supervisão da enfermagem. O procedimento de reuso pode ser feito de forma manual, semi-automatizado ou automatizado. No Brasil, a regulamentação atual prevê o reuso de dialisadores em até 12 (manual) e 20 vezes (automatizado). A regulamentação brasileira também prevê o reuso das linhas de sangue, fato que não acontece na maioria dos países onde o reuso é praticado. O agente esterilizante mais utilizado é uma mistura de ácido acético/peróxido de hidrogênio, há anos

considerada efetiva na destruição de microrganismos e endotoxinas, quando utilizados em concentração, tempo de contato e temperatura adequadas⁶. Independentemente do método adotado para a esterilização, o agente esterilizante deve ser completamente removido do interior do circuito antes de ser iniciada a circulação extracorporeal, para evitar que os efeitos biológicos dos esterilizantes sejam nocivos às células do paciente. As técnicas empregadas na esterilização bem como os efeitos dos agentes esterilizantes sobre os diferentes tipos de membrana de hemodialisadores e hemofiltros não fazem parte do escopo desse manuscrito. Assim, limitaremos a analisar a importância e os métodos de controle empregados para a remoção do agente esterilizante, também denominada em nosso meio de “desperoxidação”.

EFEITOS BIOLÓGICOS DOS AGENTES ESTERILIZANTES

A segurança e o impacto do reuso de dialisadores sobre a saúde dos pacientes têm sido intensamente debatidos nos últimos 20 anos. Estudos realizados em diferentes populações estrangeiras, por períodos e durações variados, produziram resultados conflitantes^{4,7-10}. Nessa questão, ainda não houve consenso, uma vez que as séries sofrem interferências dos processos de reuso empregados e das variações de material ocorridas pela introdução gradativa de novos tipos de membrana. A primeira análise a longo prazo sobre o impacto do reuso de dialisadores na mortalidade foi feita por Held et al⁷, em 1987, concluindo que os pacientes com materiais reusados com formaldeído tiveram mortalidade reduzida em 12%, quando comparados aos pacientes cujos materiais não foram reprocessados. Em 1994, estudo feito nos EUA com 66.000 pacientes apontou aumentos na mortalidade de 13% e 17% entre os pacientes cujos capilares foram reprocessados com ácido peracético e glutaraldeído, respectivamente⁸. Feldman et al⁹ também encontraram resultado similar ao analisar 27.938 pacientes que iniciaram diálise entre 1986 e 1987, verificando 10% de aumento na mortalidade entre os pacientes que tiveram capilares reprocessados com ácido peracético. Entretanto, algumas inconsistências foram observadas nesses estudos, que incluíram pacientes de unidades hospitalares e satélites. Feldman et al não observaram a mesma diferença na taxa de mortalidade quando computaram apenas as unidades hospitalares, seja com o reprocessamento de capilares feito com peracético, seja por glutaraldeído⁹. Por sua vez, Held et al encontraram 10% de redução na mortalidade dos pacientes das unidades hospitalares que reprocessaram seus materiais com ácido peracético⁸. Em 2004, Collins et al¹⁰ publicaram a análise dos incidentes ocorridos entre 49.273 pacientes nos EUA, de 1998 e 1999, concluindo que a prática do reuso não apresentou vantagem ou desvantagem sobre a mortalidade e a hospitalização dos pacientes. Essa conclusão não se modificou quando o mesmo grupo avaliou 75.831 pacientes, de 2000 e 2001, nos EUA⁴. Não temos notícia de nenhum estudo dessa natureza

realizado no Brasil, onde aproximadamente 70.000 pacientes fazem hemodiálise regularmente e, além dos capilares, as linhas de sangue também são reusadas.

Há evidências de que o reuso de capilares com agentes esterilizantes possa reduzir reações de bioincompatibilidade intrínsecas de algumas membranas, mas não há dúvidas de que a presença de resíduos de esterilizantes no circuito extracorporeal seja responsável por novas e diferentes reações de bioincompatibilidade, relacionadas à intensidade e ao tipo de agente químico injetado acidentalmente na circulação¹¹. Os esterilizantes mais usados no reprocessamento de material de hemodiálise no Brasil são o ácido peracético (0,2%) e o formaldeído (4%), que são introduzidos nos circuitos (após sua lavagem com água para assegurar a retirada de sangue), onde permanecem banhando ambos os lados da membrana e o interior das linhas de sangue, até a próxima hemodiálise, que costuma ocorrer após 20 a 68 horas. Antes de ser reusado, o material deve ser submetido à “desperoxidação”, por meio de um enxágüe interno com soro fisiológico a 0,9% e com o próprio banho de diálise, a fim de impedir a liberação de agentes esterilizantes, a partir das linhas de sangue e dos dialisadores, evitando que as células do paciente sejam expostas diretamente às propriedades químicas e tóxicas do esterilizante.

Ainda que não sejam regulamentados no Brasil nem recomendado pelos Guidelines de reuso de dialisadores do DOQI – *National Kidney Foundation*¹², os testes usuais para a detecção de resíduos de esterilizantes são realizados rotineiramente, antes do início de uma nova hemodiálise. Em uma escala de eficácia dos métodos empregados na desperoxidação, as respectivas sensibilidades podem ser avaliadas em ppm (partícula por milhão) de esterilizante residual, presentes na solução efluente. As características de sensibilidade desses reagentes não são amplamente disponibilizadas na literatura, de forma que os usuários nem sempre conhecem as limitações de detecção de cada produto. Apesar da aparente segurança, os testes ainda não foram capazes de impedir eventuais infusões inadvertidas de oxidantes, que causam reações adversas imediatas no início da hemodiálise, não raramente acompanhadas de hemólise e hipóxia¹¹. Como os esterilizantes empregados no reuso são fontes potentes de espécies reativas de oxigênio, eles interagem com todo o tipo de material biológico e causam estresse oxidativo nos lipídeos, ácidos nucleicos e desnaturação de proteínas, tornando vulneráveis todas as células do organismo. Na presença de metais de transição como Fe²⁺ e Cu⁺, o peróxido é convertido a radical hidroxil, que é capaz de modificar diferentes substâncias orgânicas por reação de oxidação catalisada por metais¹³. Por sua vez, o ânion superóxido é capaz de reagir com o óxido nítrico, formando peroxinitrito, que interage e modifica resíduos de tirosina, triptofano, cisteína e metionina¹⁴. A oxidação de resíduos de aminoácidos (lisina, arginina e prolina) gera grupos carbonil, como um produto de oxidação. Os grupos carbonil contribuem para o acúmulo de formas oxidadas de proteínas, conferindo resistência à degradação proteolítica pelos proteassomos¹⁵. Nos sistemas biológi-

cos, o estresse oxidativo de proteínas pode ser avaliado pela quantificação dos grupos carbonil. A peroxidação lipídica das membranas celulares e dos lipídeos plasmáticos induzem a formação de moléculas similares à prostaglandina (como o F2-isoprostanato) e grupos carbonil reativos, como malondialdeído (MDA). Esses metabólitos interagem com resíduos de lisina nas proteínas-alvo e promovem dano celular. A oxidação de proteínas (medida pela formação dos grupos carbonil) está associada a situações conhecidas de estresse oxidativo, como isquemia-reperfusão¹⁶, hiperoxia¹⁷, tabagismo¹⁸, administração de estrógeno¹⁹, ventilação artificial²⁰, exercícios forçados²¹, deficiência de magnésio²² e em cultura de células expostas a peróxido de hidrogênio²³ ou xantina-oxidase/xantina²⁴. Níveis elevados de grupos carbonil também estão associados com várias doenças degenerativas, como doença de Alzheimer²⁵, doença de Parkinson²⁶, diabetes²⁷, artrite reumatóide²⁸, distrofia muscular²⁹, indução de tumores renais³⁰ e displasia broncopulmonar²⁰.

As hemácias são as células mais abundantes no sangue e as primeiras a sofrerem o efeito tóxico dos oxidantes. Em contato com as hemácias, a toxicidade das espécies reativas de oxigênio se dá em pelo menos dois sítios celulares: 1. na membrana citoplasmática, ocorre interação oxidativa com os lipídeos e proteínas, promovendo alterações estruturais tanto na morfologia (acantócitos, *Burcella*, macrocitose etc.) (Fig. 42.1A) como na função do eritrócito, podendo causar hemólise; 2. no citoplasma, pela oxidação do Fe^{2+} da hemoglobina em Fe^{3+} formando metemoglobina, que é incapaz de carrear oxigênio, promovendo hipóxia. O estresse oxidativo degrada e desnatura a hemoglobina que se precipita no interior da hemácia, formando os chamados corpúsculos de Heinz, corados pelo azul-de-cresil, como mostra a figura 42.1B.

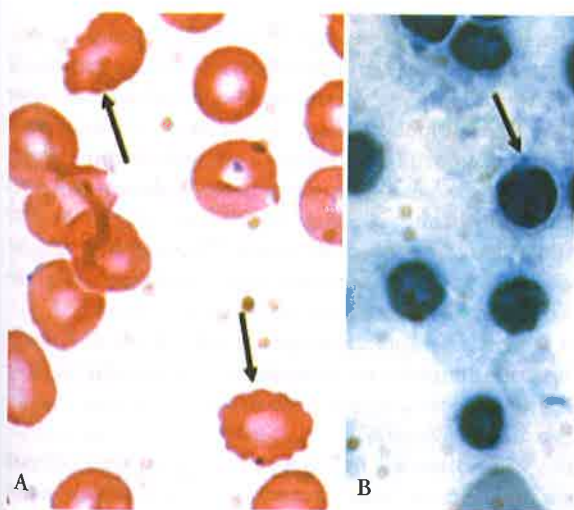


Figura 42.1 – Microscopia óptica de esfregaço de sangue periférico obtido de paciente com intoxicação por peróxido. A) Dismorfismo eritrocitário (setas) causado por oxidação dos lipídeos e proteínas da membrana celular. B) Corpúsculos de Heinz (seta) formados pela oxidação citoplasmática, com conseqüente degeneração da hemoglobina, visível pela coloração azul-de-cresil.

O organismo conta com uma série de mecanismos antioxidantes, que combatem os efeitos nocivos produzidos pelas espécies reativas de oxigênio, convertendo-as em produtos inativos. As principais vias antioxidantes são: 1. as enzimas (superóxido dismutase – SOD, catalase, glutatona peroxidase – GPx, glutatona S-transferase – GST, peroxidases tiol-específicas, metionina sulfóxido redutase, tioredoxina redutase e glutatona redutase); 2. as proteínas ligantes de metal (ceruloplasmina, ferritina e transferrina); 3. metabólitos e co-fatores como NADP⁺/NAPH, NAD⁺/NADH, ácido lipóico, ácido úrico, bilirrubina; 4. componentes da dieta como vitaminas A, C e E; 5. íons de metal como Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} . Numerosos processos fisiopatológicos são desencadeados quando a carga de oxidantes endógena ou exógena, presente no organismo, não é neutralizada rapidamente pelos sistemas antioxidantes.

TESTES DE RESÍDUOS DE OXIDANTES

Resíduos de oxidantes podem ser detectados dissolvidos em meio líquido, por meio de eletrodos redox, específicos para detectar potenciais de oxirredução, que acoplados a um potenciômetro expressam suas leituras quantitativas em milivolts (Fig. 42.2). Apesar de apresentar especificidade e precisão na detecção da quantidade de oxidantes, a utilização desse instrumento é restrita a experimentos de bancadas, em laboratórios, não sendo por isso empregado nas práticas dialíticas. Alternativamente, a nefrologia considera métodos colorimétricos que, pela leitura visual, fornecem informações qualitativas, mais simples de serem efetuadas e passíveis de serem realizados à beira do leito.

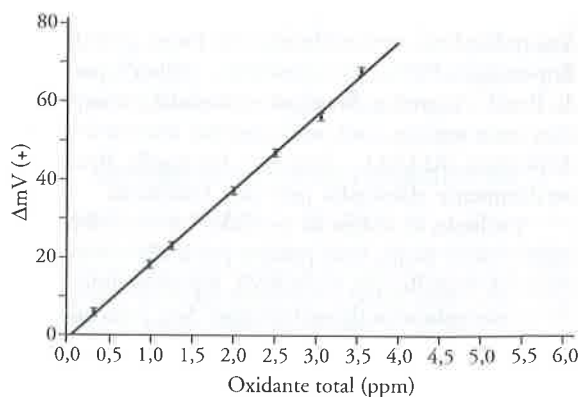


Figura 42.2 – Determinação quantitativa da presença de resíduos de oxidantes, expressa em milivolt, feita com eletrodo Redox.

As reações químicas colorimétricas são frequentemente empregadas para testar a presença de oxidantes em meios líquidos, especialmente nos efluentes de lavagem das membranas de hemodiálise. Para a prática nefrológica, poucos são os compostos disponíveis no mercado brasileiro e empregados como reagentes indicado-

res de reações de oxirredução. Em geral, os testes empregados para a detecção de resíduos de oxidantes nos circuitos de hemodiálise são disponibilizados sob a forma de fitas reagentes ou de soluções líquidas e ambos podem ser testados em amostras aquosas. As fitas reagentes são importadas e possuem faixas de sensibilidades variadas em função dos seus fabricantes. Esses produtos não são utilizados rotineiramente em nosso meio, devido ao elevado custo unitário do teste. Já as soluções utilizadas como indicadoras da presença de oxidantes variam em suas composições, sendo as mais utilizadas aquelas que contêm iodeto de potássio ou sal de titânio. Recentemente, uma nova composição (RLL011) foi desenvolvida para o teste colorimétrico, com base na iodometria, que permitiu ampliar as opções e as comparações entre as sensibilidades desses testes. Em fase avançada de testes, brevemente estará acessível para uso clínico.

O processo de desperoxidação de linhas e de capilares ainda carece de padronização e normatização. As portarias ministeriais apenas especificam a necessidade de monitorização dos níveis residuais do agente químico empregado na desinfecção dos dialisadores e linhas, assim como o registro dos resultados dos testes realizados. Não há validação científica das diferentes técnicas empregadas no processo de remoção da solução esterilizante no Brasil, bem como não há definição da concentração mínima de resíduos permitidos nos dialisadores e linhas de sangue reusadas. Sendo assim, enquanto esses limites não forem definidos, qualquer quantidade de esterilizante injetado na circulação sanguínea é considerada inaceitável. Não é raro ocorrerem manifestações clínicas compatíveis com a intoxicação por ácido peracético, mesmo em pacientes cujos dialisadores e linhas foram desperoxidados e testados negativamente para o oxidante, nos diferentes pontos do circuito extracorporeal. Embora pareçam paradoxal, essas intercorrências podem ser compreendidas quando as características dos dois indicadores mais utilizados em nosso meio (iodeto de potássio a 7,0% e sais de titânio - Allper[®]: peróxidos do Brasil - Curitiba, Brasil) são estudadas e comparadas com uma solução com amilopectina, amilose e iodeto de potássio (RLL011 - Renalle - Petrópolis, Brasil), especificamente elaboradas para essa finalidade.

A solução de iodeto de potássio é de fácil obtenção, baixo custo e ocupa uma posição particular como ferramenta de trabalho em Nefrologia, representando o protótipo do indicador de oxirredução. Seu princípio químico também é a iodometria, um método de titulação volumétrica, com amplo campo de aplicação química. As reações em que se baseiam os métodos iodométricos envolvem a transformação de iodo para iodeto e vice-versa. O iodeto, na presença de oxidantes fortes, é oxidado para formar iodo e gera uma solução de cor amarela. Outra reação empregada na detecção de oxidantes difundida em nosso meio utiliza a solução ácida de oxissulfato de titânio, quimicamente mais elaborada e significativamente mais cara que a anterior. Na presença de oxidantes, ocorre a formação de ácido pertitânico, que confere cor amarelo-acastanhada à solução. Ambos

os indicadores são incolores nas suas formas reduzidas. O RLL011, devido a sua formulação, reage com os oxidantes desenvolvendo uma coloração azulada, mais facilmente detectada pelo olho humano.

Como controle experimental, comparamos a intensidade de cor produzida pelos diferentes reagentes estudados (após adicioná-los em soluções aquosas contendo diluições progressivas de ácido peracético) avaliada por espectrofotometria, nos respectivos comprimentos de onda, obtendo absorvâncias crescentes, que se correlacionam linearmente com os valores mensurados por meio de eletrodo de oxirredução (Fig. 42.3). Entretanto, se em vez do espectrofotômetro forem utilizados observadores independentes a olho nu, a capacidade de detecção de resíduos reduz-se acentuadamente, sobretudo nos reagentes de coloração amarelo-castanha, devido aos limites da sensibilidade visual humana para o espectro e a escala de cor gerada. Essa redução de sensibilidade visual não acontece quando se utiliza o reagente RLL011, que gera a cor azul. Assim, os gráficos de concentrações de oxidantes obtidos, utilizando tanto as absorvâncias como a variação de voltagem, formam retas, de inclinações distintas, cujas capacidades de identificação visual variam consideravelmente. Conforme representado na figura 42.3, a solução de iodeto de potássio a 7% desenvolve tons de coloração amarela, visíveis a olho nu, a partir de 3ppm, e a solução comercial contendo sal de titânio, cor acastanhada, a partir de 2ppm, e o RLL011, e a cor azulada, a partir de 0,2ppm (Fig. 42.4). A análise do coeficiente de variação do reagente sal de titânio e do RLL011 mostra que o segundo é mais estável, independentemente da concentração do oxidante, sendo, portanto, mais sensível à presença de baixas concentrações de ácido peracético³¹.

A solução de iodeto de potássio a 7% revela a cor da reação de modo progressivo e pode promover uma leitura falso-negativa, caso a observação seja feita imediatamente após a adição do indicador. Assim, as reações com iodeto de potássio devem ter um tempo de leitura mínimo de 5 minutos. A sensibilidade do teste de iodeto de potássio diminui inversamente à alcalinização da amostra a ser testada, tornando a confiabilidade do método vulnerável, quando usado em soluções contendo banhos de hemodiálise com bicarbonato. O indicador contendo sal de titânio é mais estável, reagindo quase que imediatamente com o oxidante, e sua sensibilidade não é alterada com a variação do pH³¹.

O RLL011 apresenta reação estável em pH alcalino e, nas amostras com concentrações mais diluídas (0,2-0,5ppm), a reação colorimétrica máxima ocorre após cerca de 2 minutos.

Com base nas observações acima, na dependência do indicador utilizado, quando se reusa material, quantidades de até 2ppm de oxidante podem ser eventualmente administradas na circulação sanguínea dos pacientes, no início de cada hemodiálise.

Qual seria o impacto biológico da inoculação de 2ppm de oxidantes na circulação? Essa concentração equivale a 2mg/L ou 0,2mg/dL, quantidade suficiente

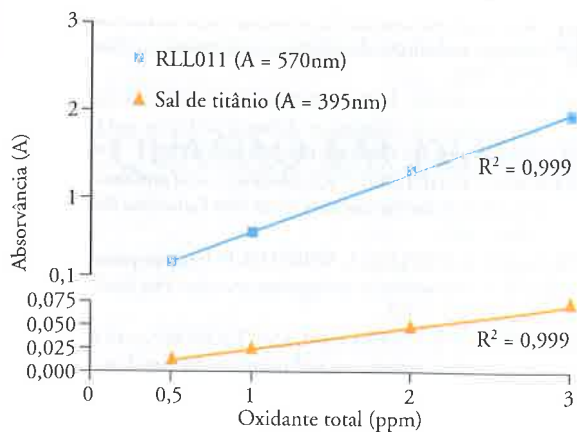


Figura 42.3 – Detecção espectrofotométrica de oxidantes, com as absorvâncias dos métodos colorimétricos RLL011 e sal de titânio.

para deflagrar uma série de eventos biológicos, sobretudo se administrada regularmente. Para exercitar a ordem de grandeza da presença dos radicais livres na circulação, estudos experimentais realizados com estímulos inflamatórios, como a infusão de concentrações subletais de endotoxina em coelhos, suficientes para provocar microangiopatia trombótica após 6 horas, fazem com que a massa celular total de leucócitos daqueles animais produza o equivalente a 1,53ppm de peróxido de hidrogênio³². Considerando: 1. a importância dos radicais livres na patogênese de diversas doenças, sobretudo as cardiovasculares; 2. o estado inflamatório preexistente dos pacientes tratados cronicamente por meio de hemodiálise; 3. que os materiais reprocessados entram em contato com o sangue dos pacientes, a cada tratamento, só seria aceitável o reprocessamento de materiais em hemodiálise se esses estivessem completamente livres dos oxidantes, que são utilizados como esterilizantes. Essa é uma condição relacionada à segurança do método, potencialmente capaz de interferir na morbidade e na mortalidade dos pacientes submetidos cronicamente a tratamento hemodialítico.

Mais recentemente, como algumas unidades de diálise no Brasil têm utilizado ácido peracético e ozonizadores para a desinfecção de seus sistemas de tratamento de água, a presença de resíduos de oxidantes no banho de diálise também deve ser adequadamente monitorizada, sobretudo porque após esses procedimentos os resíduos desses agentes não alteram a condutividade da água e do banho, como acontece com os esterilizantes que contêm cloro ou sódio. Assim sendo, os sistemas de segurança das máquinas de diálise acionados pela condutividade anormal do banho tornam-se insuficientes para verificar a qualidade do banho, em relação à presença desses esterilizantes. Nesse sentido, o reagente RLL011, que não sofre efeitos do pH da solução de lavagem das linhas e capilares, reage imediatamente na presença de oxidantes (cloro livre, peróxidos, perácidos e ozônio) produzindo cor azul, cuja detecção a olho nu

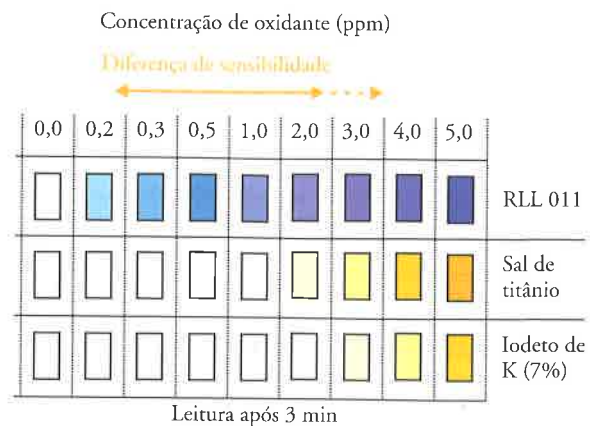


Figura 42.4 – Escala da sensibilidade visual para a detecção colorimétrica de oxidante (partícula por milhão) pelos métodos de KI a 7% (3ppm), sal de titânio (2ppm) e RLL011 (0,2ppm).

(0,2ppm) é 10 vezes mais sensível que o sal de titânio, e representa uma nova e potente ferramenta para a boa prática do reuso de materiais em nefrologia. Nessas condições, é possível aumentar a segurança e a qualidade do reprocessamento dos materiais, reduzindo significativamente o risco de iatrogenias e reações adversas.

CONCLUSÃO

As fragilidades dos indicadores de qualidade do reprocessamento contidas nessas observações permitem concluir: 1. pela necessidade da utilização dos testes mais sensíveis para a detecção de resíduos de peróxido nas linhas e nos capilares reutilizados em hemodiálise; 2. pela necessidade de padronização de técnicas de desperoxidação que assegurem a ausência de resíduos de oxidantes; 3. que as etapas dos processos de reuso de capilares precisam ser cientificamente estabelecidas para a determinação das melhores práticas nefrológicas, utilizando as melhores tecnologias disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DIRKS JH, DE ZEEUW D, AGARWAL SK, et al: International Society of Nephrology Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity – the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 68(Suppl 98):S1-S6, 2005.
- DUMLER F, ZASUWA G, LEVIN NW: Effect of dialyzer reprocessing methods on complement activation and hemodialyzer-related symptoms. *Artif Organs* 11:128-131, 1987.
- ARDUINO MJ: How should dialyzers be reprocessed? *Semin Dial* 11:282-284, 1998.
- FAN Q, LIU J, EBBEN JP, COLLINS AJ: Reuse-associated mortality in incident hemodialysis patients in the United States, 2000 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 46:661-668, 2005.
- VINHAS J, SANTOS JP: Haemodialyser reuse: facts and fiction. *Nephrol Dial Transplant* 15:5-8, 2000.
- CAMPBELL DH, CHERKIN A: The destruction of pyrogens by hydrogen peroxide. *Science* 102:535-536, 1945.
- HELD PJ, PAULY MV, DIAMOND L: Survival analysis of patients undergoing dialysis. *JAMA* 257:645-650, 1987.

8. HELD PJ, WOLFE RA, GAYLIN DS, PORT FK, et al: Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 23:692-708, 1994.
9. FELDMAN HI, KINOSIAN M, BILKER WB, et al: Effect of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. *JAMA* 276:620-625, 1996.
10. COLLINS AJ, LIU J, EBBEN JP: Dialyzer reuse-associated mortality and hospitalization risk in incident Medicare haemodialysis patients, 1998-1999. *Nephrol Dial Transplant* 19:1245-1251, 2004.
11. KLEIN E: Effects of disinfectants in renal dialysis patients. *Environ Health Perspect* 69:45-47, 1986.
12. KDOQI. GUIDELINES FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY. Annual Report 2005.
13. STADTMAN ER: Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 9:315-325, 1990.
14. AMICI A, LEVINE RL, STADTMAN ER: Conversion of amino acids residues in proteins and amino acids homopolymers to carbonyl derivatives by metal-catalyzed reactions. *J Biol Chem* 264:3341-3346, 1989.
15. BRUENNER BA, JONES AD, GERMAN JB: Susceptibility of glucose-6-phosphate dehydrogenase modified by 4-hydroxyl-2-nonenal and metal-catalyzed oxidation to proteolysis by the multicatalytic protease. *Arch Biochem Biophys* 311:168-173, 1994.
16. OLIVER CN, STARKE-REED PE, STADTMAN ER, et al: Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5144-5147, 1990.
17. SOHAL RS, AGARWAL S, DUBEY A, ORR WC: Protein oxidative damage is associated with life expectancy of houseflies. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:7255-7259, 1993.
18. REZNICK AZ, CROSS CE, HU ML, et al: Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J* 286:607-611, 1992.
19. BUTTERWORTH M, LAU SS, MONKS TJ: 2-Hydroxy-4-glutathion-S-yl-17beta-estradiol and 2-Hydroxy-1-glutathion-S-yl-17beta-estradiol produce oxidative stress and renal toxicity in an animal model 17beta-estradiol-mediated nephrocarcinogenicity. *Carcinogenesis* 19:133-139, 1998.
20. GLADSTONE IM, LEVINE RL: Oxidation of proteins in neonatal lungs. *Pediatrics* 93:764-768, 1994.
21. WITT EH, REZNICK AZ, VIGUIE CA, et al: Exercise, oxidative damage, and effects of antioxidant manipulation. *J Nutr* 122:766-773, 1992.
22. STAFFORD RE, MAK IT, KRAMER JH, WEGLIICKI WW: Protein oxidation in magnesium deficient rat brains and kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 196:596-600, 1993.
23. CIOLINO HP, LEVINE RL: Modification of proteins in endothelial cell death during oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 22:1277-1282, 1997.
24. KARSEK-STAPLES JA, WEBSTER RO: Ceruloplasmin inhibits carbonyl formation in endogenous proteins. *Free Radic Biol Med* 14:115-125, 1993.
25. HENSLEY K, CARNEY, JM, MATTSON MP, et al: A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3270-3274, 1994.
26. ALAM ZI, DANIEL SE, LEES AJ, et al: A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's disease but not incidental Lewy body disease. *J Neurochem* 69:1326-1329, 1997.
27. JONES RH, HOTHERSALL JS: The effect of diabetes and dietary ascorbate supplementation on the oxidative modification of rat lens beta L crystallin. *Biochem Med Metab Biol* 50:197-209, 1993.
28. CHAPMAN ML, RUBIN BR, GRACY RW: Increased carbonyl content of proteins in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 16:15-18, 1989.
29. MURPHY ME, KEHRER JP: Oxidation state of tissue thiol groups and content of protein carbonyl groups in chickens with inherited muscular dystrophy. *Biochem J* 260:359-364, 1989.
30. UCHIDA K, FUKUDA A, KAWAKISHI S, et al: A renal carcinogen ferric nitriloacetate mediates a temporary accumulation of aldehyde-modified proteins within cytosolic compartment of rat kidney. *Arch Biochem Biophys* 317:405-411, 1995.
31. CHAIN R: *Sensibilidade dos Indicadores de Restduos de Oxidantes em Sistemas de Hemodiálise - Implicações Clínicas*, dissertação de Mestrado, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Rio de Janeiro, 2005, 86p.
32. FARACO PR: *Studies on Cyclosporine Nephrotoxicity in the Rabbit*. Tese apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade de Melbourne, Austrália, para a obtenção do grau de *Doctor of Philosophy*, 1992.

ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL REVISITADA

Hugo Abensur
Roberto Pecoits Filho



INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal (DP) é uma importante alternativa terapêutica para o tratamento substitutivo da função renal em portadores de insuficiência renal crônica. Juntamente com a hemodiálise, à qual se equivale do ponto de vista de resultados clínicos, a DP representa uma opção particularmente atraente para pacientes que optam por uma terapia domiciliar ou que não se adaptam ao tratamento por hemodiálise. Para que se considere uma terapia substitutiva de função renal adequada, a prescrição de diálise deve ser constantemente monitorizada para que ofereça ao paciente condições de qualidade de vida, controle de co-morbidades e sobrevida dentro de padrões estabelecidos como adequados. Esse complexo conceito de diálise prescrita em função da predição de bons resultados clínicos tem sido definido como adequação de diálise. Como todo conceito complexo, as probabilidades de que as definições de diálise adequada mudem com o tempo são altas, especialmente em uma era em que a geração de evidência médica a partir de grandes estudos clínicos torna-se uma poderosa ferramenta que norteia a prática clínica. Neste capítulo, "revisitaremos" o conceito de adequação de diálise peritoneal, incluindo o impacto de alguns estudos recentes na visão atual do tratamento adequado. Além disso, discutiremos um plano de abordagem incluindo parâmetros clínicos e os índices matemáticos acima mencionados.

HISTÓRICO

Há muitos anos a comunidade nefrológica tenta definir uma terapia dialítica adequada. Twardowski e Nolph¹ consideram um paciente adequadamente dialisado, do ponto de vista clínico, quando ele está livre de sintomas de uremia, com habilidade de produzir glóbulos verme-

lhos sem a necessidade de eritropoetina recombinante humana (hematócrito acima de 25%), com velocidade de condução nervosa normal e pressão arterial controlada.

Apesar de a visão descrita acima demonstrar claramente o que é um paciente adequadamente dialisado, esse cenário nem sempre se mostra claro quando os limites entre a dose mínima e a dose adequada se aproximam. Dessa forma, métodos extraclínicos tornaram-se importantes na monitorização da dose de diálise. Durante muitos anos, com a idéia de se evitar o advento de complicações decorrentes de terapias dialíticas inadequadas, a abordagem clínica global dos pacientes em programa de diálise foi preterida, sendo a avaliação baseada quase que exclusivamente em índices matemáticos de quantificação de depuração de solutos pequenos.

ÍNDICES MATEMÁTICOS DE ADEQUAÇÃO DE DIÁLISE COM BASE NA DEPURAÇÃO DE SOLUTOS PEQUENOS

Kt/V

Na década de 1980, Gotch e Sargent² introduziram um índice de adequação de hemodiálise, com base no modelo cinético de uréia, conhecido como Kt/V. Onde, o K corresponde à depuração de uréia do hemodialisador em mL/min; o t, à duração da sessão de hemodiálise em minutos; e o V, ao volume de distribuição da uréia em mL, ou seja, a água corporal total. No Estudo Nacional Cooperativo de Diálise, realizado nos Estados Unidos³, valores de Kt/V de 0,9-1 por sessão estavam relacionados com menor probabilidade de falha terapêutica. O que se concluiu a partir desse trabalho é que, para a obtenção de melhores resultados com a terapia hemodialítica, o volume de sangue depurado de uréia por

sessão de hemodiálise deveria ser superior ao volume de distribuição de uréia do paciente, perfazendo-se em um esquema clássico de hemodiálise, que compreende a três sessões por semana, um Kt/V semanal maior que 3.

A aplicação do modelo cinético de uréia na adequação da DP esbarrou inicialmente em um paradoxo. Foi visto que pacientes tratados em regime-padrão de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), com quatro trocas de 2L por dia com ultrafiltração de cerca de 1,5L por dia, apresentavam Kt/V semanal da ordem de 1,7 e evoluíam satisfatoriamente. A hipótese do pico tóxico foi elaborada por Keshaviah e Nolph⁴ para explicar porque em DPAC os pacientes evoluíam bem, apesar de receberem Kt/V menor que os dos pacientes em programa de hemodiálise. De acordo com essa hipótese, um Kt/V maior é requerido para a hemodiálise, porque ela, em oposição à DPAC, é uma terapia intermitente com picos elevados de concentração sérica de uréia. Portanto, os pacientes em hemodiálise têm que receber maior Kt/V para coibir esses picos.

Para o cálculo do Kt/V semanal em DP, é necessário estimar o componente peritoneal (Kt/Vp) e o renal (Kt/Vr). Para o cálculo do Kt/Vp semanal, é preciso guardar toda a solução de diálise drenada em um período de 24 horas, aferir o volume drenado e a concentração de uréia. Ao se multiplicar a concentração de uréia obtida pelo volume drenado, obtém-se a massa de uréia eliminada durante as 24 horas no peritônio. A depuração peritoneal de 24 horas é, então, obtida dividindo-se a massa total de uréia eliminada através da membrana peritoneal pela concentração plasmática de uréia. Por fim, o Kt/V peritoneal de um dia é obtido ao se dividir a depuração peritoneal de 24 horas de uréia pelo seu volume de distribuição. O Kt/Vp semanal corresponde ao Kt/Vp de um dia, multiplicado por 7.

O cálculo do Kt/Vr semanal é feito coletando-se o volume urinário de 24 horas. Esse volume é aferido e a concentração de uréia é dosada. O produto da concentração urinária de uréia pelo volume urinário corresponde à massa de uréia extraída na urina. Ao se dividir a massa de uréia extraída na urina pela concentração de uréia no sangue, obtém-se a depuração renal de uréia. O Kt/Vr de um dia corresponde à divisão da depuração renal de uréia pelo volume de distribuição de uréia e ao multiplicarmos o Kt/Vr de um dia por 7 obtém-se o Kt/Vr semanal. O Kt/V semanal em DP é a soma do componente peritoneal e renal. Recentemente, as novas diretrizes Européias e o DOQI passaram a recomendar que a dose de diálise seja exclusivamente o Kt/V peritoneal, que deve ser analisado de forma separada do renal, por representar parâmetros distintos, com pesos diferentes do ponto de vista de contribuição para a dose de diálise.

O volume de distribuição de uréia, que corresponde ao conteúdo total de água no organismo pode ser estimado como uma porcentagem fixa do peso corporal (homens 60% e mulheres 55%) ou pela equação antropométrica de Watson et al⁵. O primeiro método gera resultados de Kt/V, superestimados em torno de 5%⁶.

O momento para a coleta das amostras sanguíneas depende da modalidade de DP que o paciente está executando. Em DPAC, a amostra de sangue pode ser coletada em qualquer momento entre o início e o término da coleta de urina e a solução de diálise peritoneal automática (APD); o ideal é coletar a amostra de sangue no meio do período diurno.

O ganho de peso e a perda progressiva da função renal residual são dois aspectos inerentes aos pacientes em programa de DPAC, que comprometem o valor do Kt/V. O primeiro, porque, aumentando o peso, o volume de distribuição de uréia aumenta e em consequência desse fato o valor do Kt/V diminui. Já a perda da função renal residual, apesar de ser mais lenta na DPAC que na hemodiálise⁷, faz com que o valor de K, que tem um componente renal e peritoneal, fique menor e, dessa forma, o valor do Kt/V também diminui.

Quando um paciente deixa de ter função renal residual, toda a depuração de uréia fica a cargo do peritônio. Nessa situação, o peso do paciente passa a ser um fator limitante da adequação dialítica. Segundo Nolph et al⁸, quando um paciente sem função renal residual tem peso superior a 52kg e está em esquema-padrão de DPAC (quatro trocas de 2L/dia), o Kt/V será inferior a 2. Para resolver essa situação, devem-se utilizar bolsas de diálise com volume de 2,5L. O aumento do número de trocas diárias não é uma boa solução, pois compromete a qualidade de vida do paciente e acarreta maior risco de peritonites. Ainda, segundo esse mesmo grupo, se o paciente pesar mais que 63kg, o volume da solução de diálise por troca deverá ser de 3L.

O estudo prospectivo multicêntrico canadense e americano, conhecido como CANUSA⁹, que avaliou 698 pacientes incidentes em programa de DPAC em dois anos, mostrou que no início da avaliação o Kt/V médio era de 2,25 e que o risco relativo de mortalidade para um incremento de 0,1 no Kt/V era de 0,95. Conforme esse estudo, houve diminuição na mortalidade em dois anos com o incremento do Kt/V até 2,3. A sobrevida em dois anos foi de 80% com Kt/V de 2,1.

DEPURAÇÃO SEMANAL DE CREATININA

Outro índice quantitativo, utilizado para a adequação da DP, é a depuração semanal de creatinina (Dp_{cr}), normalizada para 1,73m² de superfície corporal. Para o cálculo da depuração semanal de creatinina, também são considerados os componentes renal e peritoneal. O valor da contribuição renal é obtido pela média entre a depuração renal de uréia e de creatinina corrigido para 1,73m² de superfície corporal. O cálculo da contribuição peritoneal na depuração semanal de creatinina é feito coletando-se o volume total de solução de diálise drenada em 24 horas e então o volume é aferido e uma amostra da solução é enviada para a dosagem de creatinina. Porém, o valor obtido da concentração de creatinina deve ser corrigido pela interferência da concentração de glicose presente na solução de diálise. O cálculo da depuração semanal de creatinina é muito semelhante ao do Kt/V semanal; a diferença é que utilizamos a creati-

nina como soluto índice e corrigimos a depuração para uma superfície corporal de $1,73\text{m}^2$ e não pelo volume de água corporal total.

No estudo CANUSA, que avaliou apenas pacientes incidentes em diálise peritoneal, o valor inicial da depuração semanal de creatinina foi de 89L/semana e o risco relativo de morte foi 15% menor para cada incremento de 10L de depuração semanal de creatinina.

A escolha entre o Kt/V e a depuração semanal de creatinina pode ser pessoal, uma vez que ambos os índices se correlacionam fortemente¹⁰. Recentemente, uma revisão das diretrizes do DOQI para diálise peritoneal estabeleceu que o método de preferência para avaliação do *clearance* de solutos pequenos é o Kt/V; portanto, atualmente já é recomendada a monitorização apenas do Kt/V.

DIRETRIZES DE ADEQUAÇÃO

Com base principalmente no estudo CANUSA, foram feitas pela *National Kidney Foundation* as diretrizes americanas de adequação em diálise peritoneal (DOQI) em 1987¹¹, sendo recomendados para DPAC um Kt/V semanal de 2 e um Dpcr semanal de $60\text{L}/1,73\text{m}^2$. Para DPCC (diálise peritoneal cíclica contínua), um Kt/V semanal de 2,1 e um Dpcr semanal de $63\text{L}/1,73\text{m}^2$ e para DPIN (diálise peritoneal intermitente noturna) um Kt/V semanal de 2,2 e um Dpcr semanal = $66\text{L}/\text{semana}/1,73\text{m}^2$. Em 2000 as diretrizes americanas foram reeditadas¹², de modo que a Dpcr semanal passou a ser de $50\text{L}/\text{semana}/1,73\text{m}^2$ para os pacientes médio-baixos e baixos-transportadores e permaneceu $60\text{L}/\text{semana}/1,73\text{m}^2$ para os pacientes médio-altos e altos-transportadores.

Esses parâmetros foram perseguidos por diversos nefrologistas, inclusive muitos pacientes foram retirados do programa por não conseguirem atingir os índices preconizados. Em 2002, foram publicados os dados do estudo ADEMEX¹³, estudo mexicano de adequação em diálise peritoneal, envolvendo cerca de 1.000 pacientes, sendo boa parte deles prevalentes e sem função renal residual. O que foi verificado é que não houve diferença de sobrevida entre os pacientes com Kt/Vp de 1,6 e 2, de modo que foi reconhecido que, nos pacientes em programa de DP com Kt/V superior a 1,6, outros parâmetros devem ser avaliados para avaliar a qualidade da diálise oferecida e melhorar a sobrevida dos pacientes.

Esse estudo gerou uma discussão intensa e motivou uma revisão das diretrizes vigentes, que recentemente foram divulgadas. As diretrizes européias definem alguns pontos importantes no seu capítulo de adequação¹⁴:

1. Alvos de adequação devem incluir tanto remoção de solutos pequenos (uréia) quanto remoção de líquido.
2. Esses alvos devem considerar somente o componente peritoneal. A produção de urina pode ser subtraída dos alvos.

3. O alvo mínimo para Kt/V em pacientes anúricos deve ser 1,7/semana.
4. O alvo mínimo para a ultrafiltração em pacientes anúricos deve ser de 1 litro.
5. A presença de FRR pode compensar quando esses alvos não são atingidos.
6. Sinais de sobrecarga de volume e uremia devem ser monitorizados em pacientes com alvos não alcançados, e mudança de prescrição deve ser considerada.

Da mesma forma, uma revisão das diretrizes do DOQI foram recentemente apresentadas (ainda não publicadas) e apontam para recomendações similares às européias, um Kt/V mínimo de 1,7, e estabelece a ultrafiltração como alvo importante a ser perseguido.

FUNÇÃO RENAL RESIDUAL (FRR)

Outro ponto também bastante valorizado nos últimos anos foi a importância da FRR. Tanto no estudo ADEMEX como no CANUSA, a diferença de sobrevida entre os pacientes correlacionou-se com os componentes renais tanto do Kt/V como da Dpcr semanal e não com os componentes peritoneais.

FRR E REMOÇÃO DE SOLUTOS EM DPAC

Aceita-se que tanto o componente peritoneal como o renal sejam equivalentes, porém existem dados conferindo maior importância ao componente renal. A manutenção da FRR está associada à maior produção de eritropoetina¹⁵ e de calcitriol¹⁶. A eliminação de ácidos orgânicos é maior na presença de FRR. Com relação ao ácido para-amino-hipúrico, por exemplo, a contribuição renal para sua remoção é 4 a 5 vezes maior que a peritoneal¹⁷. Portanto, cada mL/min de perda de FRR é acompanhada por perda na secreção tubular de vários solutos que não pode ser substituída pela depuração peritoneal. Talvez, futuramente serão dados pesos diferentes para esses dois componentes nas equações de cálculo de adequação em DPAC.

O impacto da FRR na eficiência dialítica da técnica de DPAC é grande, pois apenas 1mL/min de depuração renal de uréia aumenta a depuração semanal total do método de 14%¹⁸ a 20%¹⁹. Segundo Nolph²⁰, 1mL/min de FRR, em adultos, equivaleria a cerca de 1,44L/dia de solução de diálise drenada. Também para a depuração semanal de creatinina, a contribuição da função renal residual é marcante. Para cada mL/min de depuração renal residual, a depuração semanal de creatinina aumenta em 10L.

Davies et al²¹ estudaram 220 pacientes consecutivos que iniciaram programa de DPAC em 1990, os quais foram acompanhados por seis anos. Nesse período, ocorreram 51 mortes. Comparando os sobreviventes com os não-sobreviventes, verificaram que Kt/V e a FRR eram similares no início do programa, mas a perda de FRR foi significativamente mais precoce no grupo dos não-sobreviventes, evidenciando-se relação entre FRR e mortalidade na técnica de DPAC.

Os mesmos autores mostraram também que os pacientes que se mantiveram em programa de DPAC por mais de cinco anos eram caracterizados por apresentarem FRR por tempo mais prolongado, evidenciando-se relação entre FRR e sobrevida técnica da DPAC.

A razão entre a depuração semanal de creatinina e o Kt/V semanal de uréia (valor de referência $60/2 = 3$) tende a ser maior quanto maior a FRR, que é o caso do paciente que inicia o programa de diálise. Com o tempo, essa razão tende a cair à medida que o paciente vai perdendo a FRR. Isso ocorre porque a creatinina é uma molécula de peso molecular maior que o da uréia, de maneira que sua depuração peritoneal é inferior à da uréia, principalmente quando o paciente é baixo transportador. Outro aspecto que justifica essa razão mais elevada na presença de FRR é o fato de a creatinina ser secretada no túbulo, além de ser filtrada pelo glomérulo, enquanto a uréia é reabsorvida no túbulo²².

FRR E REMOÇÃO DE LÍQUIDOS EM DPAC

Ao longo do tempo de programa de DPAC ocorre perda da FRR com diminuição progressiva do volume urinário; paralelamente, as características de transporte peritoneal alteram-se, tendendo os pacientes a ficar alto-transportadores²³, com diminuição da capacidade peritoneal de ultrafiltração. Dessa maneira, na ausência de FRR, principalmente nos pacientes alto-transportadores, a técnica de DPAC não permitirá a manutenção do paciente no seu peso seco, advindo edema, hipervolemia e hipertensão arterial. Outro aspecto é que à medida que o paciente apresenta diminuição do volume urinário, ele passa a requerer maior quantidade de bolsas contendo soluções mais hipertônicas, que acarretará maior lesão da membrana peritoneal, para alto-transporte, compondo um círculo vicioso²⁴.

FRR: HEMODIÁLISE VERSUS DPAC

A perda da FRR ocorre de maneira mais lenta na DPAC que na hemodiálise²⁵⁻²⁷, porém o impacto dessa perda é bem maior nos pacientes submetidos a DPAC.

Lysaght et al²⁵ analisaram 55 pacientes em DPAC e 57 pacientes em hemodiálise por quatro anos, sendo observado um declínio da FRR de $4,5 \pm 0,44$ para $1,1 \pm 0,41$ mL/min no grupo em DPAC e de $5,0 \pm 0,41$ para $0,4 \pm 0,2$ mL/min no grupo em hemodiálise. O ritmo de queda da FRR do grupo em hemodiálise foi duas vezes superior ao do grupo em DPAC ($5,8 \pm 0,4\%$ por mês em hemodiálise versus $2,9 \pm 0,3\%$ por mês em DPAC, $p < 0,0001$).

Hallett et al²⁶, em estudo prospectivo, mostraram em 17 pacientes em programa de DPAC que a FRR foi de $3,2 \pm 3,5$ mL/min, no início do tratamento, para $3 \pm 3,6$ mL/min, no sexto mês de programa, enquanto em 16 pacientes em programa de hemodiálise, acompanhados por período semelhante, a FRR foi de $2,9 \pm 2$ para $1,9 \pm 1,9$ mL/min. A queda mensal foi de 3% em DPAC e 6% em hemodiálise.

Foram observados resultados semelhantes entre os pacientes diabéticos. Rottembourg et al²⁷, em período

de um ano, verificaram em 22 pacientes diabéticos em programa de DPAC que o volume urinário variou de 1.100 ± 400 para 850 ± 380 mL/dia e a depuração de creatinina foi de $4,07 \pm 1,23$ para $3,81 \pm 2,31$ mL/min. Em 55 pacientes diabéticos, acompanhados por igual período em programa de hemodiálise, o volume urinário variou de 1.300 ± 480 para 400 ± 240 mL/min, e a depuração de creatinina, de $4,3 \pm 2,6$ para $1,8 \pm 1,6$ mL/min.

O mecanismo fisiopatológico responsável por queda mais rápida da FRR em hemodiálise é ainda especulativo, mas pode estar relacionado à isquemia renal secundária à hipovolemia durante as sessões de hemodiálise e/ou a efeitos nefrotóxicos de mediadores inflamatórios liberados pela interação entre o sangue e o circuito extracorporeal durante as sessões de hemodiálise.

FRR E FUROSEMIDA

Com relação ao efeito do emprego de diuréticos na FRR, Van Olden²⁸, em estudo agudo, utilizando furosemida em altas doses em um grupo de sete pacientes em programa de DPAC, verificou que tal medida aumenta a remoção de água e sal do organismo, mas não tem efeito sobre o Kt/V e a depuração total de creatinina.

Faller e Lameire²⁹ estudaram pacientes em programa de DPAC por mais de sete anos, oriundos de dois centros diferentes, sendo que um deles prescrevia rotineiramente para seus pacientes furosemida na dose diária de 250 a 500mg, e o outro não prescrevia diuréticos para seus pacientes. Verificaram que os pacientes que receberam diuréticos, após sete anos de programa, tinham menor incidência de anúria completa (27% versus 75%), sugerindo um possível papel protetor dos diuréticos na manutenção da diurese em pacientes em programa de DPAC.

FRR: CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo a presença da FRR é de grande importância para a técnica de DP. Devem-se adotar medidas para protegê-la, evitando-se o emprego de agentes nefrotóxicos, como contraste iodado, antibióticos aminoglicosídeos e antiinflamatórios não-hormonais. O papel dos inibidores da enzima de conversão na preservação da FRR em DPAC ainda não foi demonstrado. Bonomini et al³⁰ demonstraram que o início precoce do programa de hemodiálise estava associado à melhor preservação da FRR, porém não existem estudos sobre esse aspecto em DPAC.

ALBUMINA COMO PARÂMETRO DE ADEQUAÇÃO

A concentração sérica de albumina tem-se mostrado um poderoso preditor de mortalidade em DPAC^{9,31,32}. No estudo CANUSA, o risco relativo de morte foi de 0,91 para um incremento de 1g/dL de concentração sérica de albumina. O fato é que não se deve esperar um paciente ficar hipoalbuminêmico para se perceber que ele está mal dialisado. Nesse aspecto, o Kt/V e a depuração

semanal de creatinina têm um caráter proativo, ou seja, se um determinado paciente apresenta um valor baixo de Kt/V ou de depuração semanal de creatinina, pode-se prever que esse paciente poderá ter sintomas de subdiálise, e se os valores inadequados forem corrigidos esses problemas, provavelmente, deixarão de existir.

ENTENDENDO A ADEQUACIDADE EM DP DE FORMA MAIS AMPLA

O tratamento dialítico adequado, além de eliminar os solutos acumulados, visa à eliminação de líquidos. A avaliação da capacidade de perda de fluido em qualquer técnica de diálise é um aspecto que deve ser considerado quando se avalia adequação, como está definido nas diretrizes mais recentes.

Para a obtenção de bons resultados em programa de DP, os pacientes deverão ser avaliados de forma holística. Sabe-se que a principal causa de morte em diálise é cardiovascular; portanto, os níveis de pressão arterial, o peso seco dos pacientes, os níveis séricos de lipídeos, o produto cálcio-fósforo, assim como os níveis de hemoglobina devem estar adequadamente controlados. Os pacientes deverão receber quantidades adequadas dos diversos nutrientes e ter seu metabolismo ósseo e ácido-básico normalizados.

Os índices de adequação com base em solutos de pequeno peso molecular deverão ser utilizados como parâmetro adicional de adequação e não exclusivo, pois eles não são bons preditores de sobrevida dos pacientes. Somente dessa forma é possível alcançar melhores resultados clínicos refletindo em menor morbimortalidade e maior qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD: Peritoneal dialysis: how much is enough? *Semin Dial* 1:75-76, 1988.
2. GOTCH F, SARGENT JA: A mechanism analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
3. LOWRIE E, LAIRD N, PARKER T, SARGENT J: Effect of hemodialysis prescription on patients morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305:1176-1181, 1981.
4. KESHAVIAH P, NOLPH K: The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Int* 9:257-260, 1989.
5. WATSON PE, WATSON ID, BATT RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33:27-39, 1980.
6. BLAKE PG, BALASKAS E, BLAKE R, OREPOULOS DG: Urea kinetics has limited relevance in assessing adequacy of dialysis in CAPD. *Adv Perit Dial* 8:65-70, 1992.
7. LYSAGHT MJ, VONESH EF, GOTCH F, et al: The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 37:598-604, 1991.
8. NOLPH KD, JENSEN RA, KHANNA R, TWARDOWSKI ZJ: Weight limitations for weekly urea clearance using various exchange volumes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 14:261-264, 1994.
9. CHURCHILL DN, THORPE K, TAYLOR DW, KESHAVIAH P: Adequacy of peritoneal dialysis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 5:439, 1994.
10. KESHAVIAH P: Adequacy of CAPD: a quantitative approach. *Kidney Int* 42(Suppl 38):S160-S164, 1992.
11. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 30:S86-S92, 1997.
12. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: Update 200. *Am J Kidney Dis* 37:S65-S136, 2001.
13. PANIAGUA R, AMATO D, VONESH E, et al, FOR THE MEXICAN NEPHROLOGY COLLABORATIVE STUDY GROUP: Effect of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13:1307-1320, 2002.
14. EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINE WORKING GROUP ON PERITONEAL DIALYSIS. *Nephrol Dial Transplant* 20(Suppl 9):24-27, 2005.
15. CARO J, BROWN S, MILLER O, et al: Erythropoietin levels in uremic and anephric patients. *J Lab Clin Med* 93:449-454, 1979.
16. JONGEN MJM, van der VIJGH WJF, LIPS P, NETELENBOS JC: Measurements of vitamin D metabolites in anephric subjects. *Nephron* 36:230-236, 1984.
17. van OLDEN RW, van ACKER BAC, KOOMEN GCM, et al: Contribution of tubular anion and cation secretion to residual renal function in chronic dialysis patients. *Clin Nephrol* 49:167-172, 1998.
18. HALLETT MD, CHALETON B, FARRELL PC: Adequacy of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 3:230-236, 1990.
19. CONGER JD: Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin Dial* 3:146-148, 1990.
20. NOLPH KD: Has peritoneal dialysis peaked? The impact of the CANUSA Study. The Canadian. USA. Multicenter Study. *ASAIO J* 42:136-138, 1996.
21. DAVIES SJ, PHILLIPS L, RUSSELL GI: Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 13:962-968, 1998.
22. VONESH EF, MORAN J: Discrepancies between urea Kt/V versus normalized creatinine clearance. *Perit Dial Int* 17:13-16, 1997.
23. STRUIJK DG, KREDIET RT, KOOMEN GCM, et al: Functional characteristics of the peritoneal membrane dialysis. *Nephron* 59:213-220, 1991.
24. DOBBIE JW: New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: Their significance of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15:97-109, 1990.
25. LYSAGHT MJ, VONESH EF, GOTCH F, et al: The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 37:598-604, 1991.
26. HALLETT M, OWEN J, BECKER J, et al: Maintenance of residual renal function: CAPD versus HD (abstract). *Perit Dial Int* 12(Suppl 1):124, 1992.
27. ROTTEMBOURG J, ISSAD B, POIGNET JL, et al: Residual renal function and control of blood glucose levels in insulin-dependent diabetic patients treated by CAPD, in *Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy*, edited by Keen H, Legrain M, Boston, Lancaster MTP Pres Ltd, 1983, pp 339-359.
28. van OLDEN RW: Residual renal function in dialysis patients: pathophysiological aspects and effects of high-dose furosemide. Thesis, Amsterdam, 1998.
29. FALLER B, LAMEIRE N: Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol Dial Transplant* 9:280-286, 1994.
30. BONOMINI V, FELETTI C, SCOLARI M, STEFONI S: Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int* 28(Suppl 17):S57-S59, 1985.
31. BLAKE PG, FLOWERDEW G, BLAKE RM, OREPOULOS DG: Serum albumin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis - predictors and correlations with outcomes. *J Am Soc Nephrol* 3:1501-1507, 1993.
32. STRUIJK DJ, KREDIET RT, KOOMEN GCM, et al: The effect of serum albumin at the start of CAPD treatment on patient survival. *Perit Dial Int* 14:121-126, 1994.

MANEJO DO PACIENTE DIABÉTICO EM DIÁLISE

Paulo Cezar Fortes
 Jamille Godoy Mendes
 Roberto Pecoits Filho



INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) atualmente é reconhecido como uma epidemia mundial e representa a doença mais comumente associada com a doença renal crônica (DRC) em diversos países. No Brasil, segundo o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, já representa cerca de 23% da população dialítica. Por isso, a nefropatia diabética já é a segunda maior causa de DRC no Brasil, somente atrás da nefropatia da hipertensão arterial. Dessa forma, considerando um total de quase 70.000 pacientes dialisando no Brasil atualmente, estima-se que tenhamos quase 20.000 pacientes diabéticos em diálise em nosso país. E a tendência é de um aumento progressivo. Nas fases mais precoces da DRC, o problema assume uma magnitude ainda maior. Nos Estados Unidos, estima-se que 19 milhões de pessoas com idade superior a 20 anos tenham diabetes, e dessas 400 mil apresentem sinais de DRC¹. Fato ainda mais preocupante é o de que quando comparados aos pacientes que não são diabéticos, essa população apresenta uma sobrevida significativamente menor em diálise e uma prevalência maior de co-morbidades.

Apesar do grande número de pacientes diabéticos em programa de terapia renal substitutiva (TRS), o manejo de pacientes diabéticos em diálise ainda é pouco padronizado, e recomendações de tratamento estão claramente indefinidas. Dado que a maioria dos pacientes diabéticos em diálise não tem acesso garantido ao atendimento com o diabetologista, o papel do nefrologista (com o auxílio e enfoque multidisciplinar) em definir estratégias de tratamento e diretrizes de conduta torna-se evidente. Pela raridade de estudos enfocando esse importante tema¹⁻³, serão necessários no futuro mais esforços da comunidade nefrológica em gerar substrato

para evidência clínica das melhores condutas, visando à melhora na morbimortalidade desse grupo de pacientes. Este capítulo tem como objetivo revisar a informação disponível em relação ao manejo farmacológico e não-farmacológico do paciente diabético em diálise.

EVIDÊNCIAS DA RELEVÂNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE E DIÁLISE PERITONEAL

Não há dúvida de que a manutenção de um controle glicêmico rígido em pacientes com diabetes é importante para a prevenção do desenvolvimento e progressão de complicações micro e macrovasculares tanto no diabetes do tipo I (DMI) quanto no tipo II (DMII)^{4,5}. Há também evidências de que o bom controle glicêmico previne a progressão da nefropatia. Finalmente, apesar de que nessa população menos estudos sejam disponíveis, o controle glicêmico em pacientes com doença renal crônica causada pelo DM diminui o risco de desenvolvimento de outras complicações durante a fase dialítica, tanto em diálise peritoneal quanto em hemodiálise^{6,7}.

Tzamaloukas et al⁸ realizaram um estudo retrospectivo com pacientes diabéticos dos tipos I e II em diálise e demonstraram que pacientes com o controle adequado (HbA1c de 5 a 10%) apresentaram sobrevida significativamente maior comparada com pacientes com controle inadequado (HbA1c maior que 10%). A taxa de sobrevida em um ano dos pacientes bem controlados foi de 100% e 84% para os pacientes diabéticos dos tipos I e II, respectivamente, e de 84% e 65% para os diabéticos com controle glicêmico inadequado. Wu et

al demonstraram, em estudo semelhante, que o controle glicêmico antes do início da diálise é um importante preditor de sobrevida para pacientes diabéticos dos tipos II em CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua)⁹. Outro estudo prospectivo com 150 pacientes demonstrou que HbA1c menor que 7,5% no início da hemodiálise é preditor de melhor sobrevida a longo prazo. Sendo assim, o bom controle glicêmico deve ser um importante objetivo do tratamento para pacientes diabéticos com doença renal terminal¹⁰. O controle glicêmico eficiente parece ocorrer com menor frequência nos pacientes em diálise que naqueles que não apresentam DRC. Prováveis explicações para essa prática incluem a possível precipitação de hipoglicemia grave com controle agressivo, especialmente em hemodiálise, e a diminuição de sintomas associados à hiperglicemia nessa população¹¹.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

Atualmente dispomos de vários métodos que podem ser utilizados na avaliação do controle glicêmico dos pacientes, entre os quais a glicemia de jejum e pós-prandial, a automonitorização da glicemia sanguínea, a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), a frutossamina e o CGMS ou sistema de monitorização glicêmica contínua (da sigla em inglês, *continuous glycemic monitoring system*). O uso dessas ferramentas em conjunto pode fornecer uma informação mais acurada e orientar na busca de um melhor controle glicêmico nesses pacientes.

A Associação Americana de Diabetes recomenda a automonitorização diária da glicemia para pacientes com diabetes do tipo II tratados farmacologicamente (insulina), pelo menos na população geral de diabéticos¹². Vários ensaios clínicos enfocados na automonitorização da glicemia em pacientes que não estavam em uso de insulina foram avaliados de acordo com duas metanálises recentemente publicadas. Ambos os estudos concluem que estratégias de tratamento multifatorial produzem redução significativamente maior nos níveis de HbA1c quando a automonitorização foi incluída no controle glicêmico^{13,14}. Outro estudo de coorte que avaliou 3.268 pacientes concluiu que a automonitorização foi associada com diminuição da morbidade e mortalidade por todas as causas no diabetes do tipo II¹⁵.

A hemoglobina glicada e a frutossamina são marcadores confiáveis do controle glicêmico a longo prazo na maioria dos pacientes com diabetes. Uma revisão demonstrou, entretanto, que a hemoglobina glicada se correlaciona mais acuradamente com a glicose sanguínea medida do que a frutossamina em pacientes com DRC em HD (hemodiálise)¹¹. Portanto, a medida seriada de HbA1c parece ser o melhor método de acompanhamento do controle glicêmico em diabéticos em diálise. Entretanto, alguns métodos usados para mensurar HbA1c são afetados pela uremia decorrente, em parte,

da análise prejudicada da hemoglobina carbamylada formada na presença de elevadas concentrações de uréia, resultando em falsos valores elevados de HbA1c. Os métodos de cromatografia boronato-agarose ou do ácido tiobarbitúrico diminuem a interferência. Entretanto, pelo fato de os níveis de HbA1c serem afetados independentemente de uma alteração na glicemia, por fatores relacionados à uremia, vários investigadores têm questionado a confiabilidade desses marcadores como medida do controle glicêmico em pacientes com DRC¹¹. Por outro lado, mesmo em pacientes de diálise, tanto o controle glicêmico rígido diminui a HbA1c quanto um melhor controle se associa com a melhora da sobrevida de pacientes em diálise¹⁰. Na diálise peritoneal também existem estudos validando o uso da hemoglobina glicada^{16,17}.

O CGMS permite a monitorização da glicemia intersticial a cada 5 minutos; no momento, essas medidas ainda não podem ser vistas em tempo real, apenas após a realização do *download* para um computador. Para uma parcela de pacientes diabéticos em diálise peritoneal, a glicemia está acima dos níveis recomendados em grande parte do dia, e o CGMS parece ser uma ferramenta útil para obter informações adicionais do controle glicêmico do paciente diabético em diálise. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados para determinar a aplicabilidade do CGMS no manejo de pacientes diabéticos em diálise^{18,19}.

Para alguns autores, o alvo de controle glicêmico é considerado adequado em pacientes diabéticos com DRC quando os níveis de glicemia plasmática de jejum estão menores que 140mg/dL e os níveis de HbA1c entre 6 e 7% em DMI e entre 7 e 8% em DMII²⁰. Entretanto, os trabalhos revisados apontam para uma meta glicêmica mais rígida, especialmente para os diabéticos do tipo II, o que vem de encontro com as recomendações da *International Diabetes Federation* (IDF) e outras entidades de estudo do diabetes de se tentar manter o controle glicêmico o mais próximo possível do normal, atentando para o risco de hipoglicemia, logo, o nível ótimo para o controle ainda deve ser mais bem definido em estudos no futuro.

Dessa forma, parece ser possível recomendar o uso trimestral da HbA1c (medida por HPLC) no acompanhamento dos pacientes diabéticos em diálise, visando à redução da morbidade e mortalidade dessa população.

TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO DO PACIENTE EM DIÁLISE

O tratamento não-farmacológico do *diabetes mellitus* é constituído de orientação nutricional, plano alimentar e mudanças no estilo de vida que incluem a atividade física e o combate ao tabagismo. Programas de educação em diabéticos são efetivos em melhorar o controle glicêmico, alterar o comportamento, diminuir o risco de complicações de pacientes em diálise e melhorar sua qualidade de vida e devem ser encorajados²¹.

ASPECTOS NUTRICIONAIS

A desnutrição é um problema comum em pacientes em diálise crônica, afetando um terço de ambos os pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal²². Há trabalhos que sugerem maior incidência de desnutrição leve a moderada em pacientes diabéticos que nos não-diabéticos, o que pode contribuir para o pior resultado clínico nos diabéticos levando-se em conta a consagrada associação entre desnutrição e mortalidade em paciente de diálise²³.

O paciente diabético em hemodiálise necessita aumentar a ingestão de proteínas da dieta devido a várias causas, entre elas perda de aminoácidos e peptídeos durante o procedimento dialítico. Portanto, é recomendada uma ingestão protéica mínima de 1,2g/kg/dia, contendo mais de 60% de proteína de alto valor biológico. O catabolismo protéico associado à hemodiálise estará também aumentado no caso de uma ingestão calórica inadequada; em razão disso, recomenda-se ingestão mínima de 35kcal/kg de peso para manter o balanço nitrogenado neutro. Similar ao paciente não-diabético em hemodiálise, a ingestão recomendada de carboidratos é de 50 a 60% do total das calorias. Deve ser rica em fibras e contendo carboidratos com menor resposta glicêmica²⁴.

Nos pacientes diabéticos em diálise peritoneal a causa mais importante de desnutrição é a subdiálise, que pode levar à anorexia e à pobre ingestão protéica. Entretanto, mesmo em pacientes bem dialisados, outros fatores, como anorexia, gastroparesia diabética, hiperglicemia e perda de proteína no dialisato, podem levar ao desenvolvimento da desnutrição. As necessidades de proteína de pacientes em diálise peritoneal parecem estar aumentadas em relação a indivíduos normais, nos quais 0,75g/kg de peso corporal por dia é seguro para manter um balanço nitrogenado equilibrado. Nos pacientes em diálise peritoneal, ingestão de proteína na dieta de 1,2g/kg de peso corporal é geralmente recomendada, enquanto durante peritonites essa necessidade deve aumentar para 1,5g/kg peso. Carboidratos devem ser polissacarídeos primários fornecendo aproximadamente 35 a 40% da ingestão calórica total diária e lipídeos devem fornecer o restante das necessidades calóricas com uma proporção de ácidos graxos poliinsaturados/saturados de 1,5:1,0. Em pacientes tratados com diálise peritoneal, a absorção de glicose do dialisato fornece aproximadamente 800kcal/dia e esse valor deve ser considerado nos cálculos das necessidades calóricas totais²³.

EXERCÍCIO FÍSICO

As modificações de estilo de vida como perda de peso e exercício físico têm impacto na prevenção do desenvolvimento do diabetes²⁵, bem como na diminuição da resistência à insulina em pacientes sem DRC²⁶. Há resultados promissores quanto à utilidade dos exercícios físicos em pacientes diabéticos em diálise²⁷, entretanto mais estudos são necessários para comprovar o impacto da atividade física na morbimortalidade desses pacientes²⁸.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO PACIENTE DIABÉTICO EM DIÁLISE

Esse consiste de tratamento com insulina e uso de hipoglicemiantes orais, além do manejo de co-morbidades comuns a esse grupo de pacientes, como a dislipidemia (estatinas, fibratos) e o elevado risco cardiovascular (AAS, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina). Neste capítulo enfocaremos o tratamento hipoglicemiante. É importante ressaltar que tanto pela indisponibilidade de hipoglicemiantes orais no sistema público de saúde com um perfil favorável ao uso em diabéticos com disfunção renal quanto pelo mito de que pacientes com disfunção renal devem ser tratados exclusivamente com insulina, há uma subutilização de hipoglicemiantes com ações em mecanismos muito prevalentes em pacientes em diálise, especialmente na resistência insulínica.

INSULINA

Ao contrário da insulina endógena que é metabolizada pelo fígado, a insulina exógena é primariamente metabolizada pelo rim. A insulina é livremente filtrada no glomérulo e extensamente reabsorvida no túbulo proximal. Com a progressão da insuficiência renal, a captação da insulina peritubular aumenta e isso compensa o declínio na degradação da insulina filtrada até a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuir para menos de 20mL/min. Após esse ponto, a meia-vida da insulina aumenta e a necessidade total de insulina diminui. Por outro lado, a degradação diminuída da insulina em tecidos não-renais (fígado, músculo) contribui para a meia-vida prolongada da insulina na uremia. A taxa de degradação metabólica da insulina é prolongada na DRC, mas pode ser corrigida pelo início da diálise. Com a diminuição da depuração e catabolismo da insulina, os efeitos metabólicos de ambas as preparações de insulina, curta e longa ações, persistem por mais tempo e o potencial para hipoglicemia sintomática aumenta. De maneira geral, o mais importante é monitorizar os níveis glicêmicos cuidadosamente e ajustar a dose de insulina suficiente para manter um controle satisfatório e evitar hipoglicemias.

O termo insulino terapia convencional tem sido usado historicamente para descrever regimes de insulina simples, como injeção única diária, ou duas injeções por dia de insulina regular e NPH*, juntas na mesma seringa e dada em doses fixas antes do café da manhã e jantar. O termo insulino terapia intensiva tem sido usado para descrever regimes mais complexos que separam uma dose de insulina basal (dada como uma ou duas injeções diárias de insulina de longa ação ou intermediária) com doses sobrepostas de insulina de ação rápida ou muito rápida três ou mais vezes por dia, junto com as refeições. Apesar de os regimes intensivos terem sido inicialmente usados em pacientes com diabetes do tipo I, esses são hoje freqüentemente usados nos do tipo II, especialmente naqueles com disfunção renal.

* N (de solução neutra); P (de insulina protamina-zinco) e H (de laboratório Hagedorn).

Atualmente, dois esquemas de insulino-terapia são recomendados. Primeiramente, o regime de insulina NPH/regular composto de dois terços do total da insulina diária administrada pela manhã, sendo 50% insulina intermediária e 50% regular. O restante da insulina diária deve ser administrado 30 minutos antes do jantar em quantidades iguais de insulina NPH e regular. Alternativamente, o regime de insulina ultralenta/regular, no qual a metade da dose é feita na forma de insulina ultralenta, dividida igualmente para antes do café e antes do jantar. O restante da insulina é administrado com a insulina regular, aproximadamente 40% no café da manhã, 20% no almoço e 40% no jantar (de acordo com a estimativa das calorias por refeição). O uso desses esquemas requer no mínimo quatro dosagens de glicemia capilar para o ajuste adequado da dose. A dose de insulina de ação rápida deve ser ajustada na dependência dos valores da glicemia capilar pré e pós-prandiais; a dose noturna de insulina NPH é ajustada conforme a glicemia capilar da manhã, e a dose matutina, de acordo com a glicemia capilar medida antes do jantar. Em ambos os esquemas, para cada aumento de 50mg/dL da glicemia acima de 150mg/dL 1 unidade de insulina regular deve ser adicionada.

A farmacocinética das várias preparações de insulina não são bem estudadas em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal e não há diretrizes absolutas que definem o ajuste de dose que deva ser feito com base no nível da TFG. Como regra rudimentar, tem sido recomendado que enquanto a TFG for maior que 50mL/min não é necessário ajuste da dose; quando a TFG diminuir para entre 10 e 50mL/min, reduz-se a dose de insulina em 25%, e quando a TFG diminuir para menos que 10mL/min, a dose de insulina deve ser reduzida em 50% da dose prévia²⁹. Pelo fato de ser uma molécula de grande peso molecular (6.000 daltons), a insulina não é removida significativamente nem pela diálise peritoneal nem pela hemodiálise, e a suplementação de dose não é necessária.

Há dados limitados na literatura sobre o uso de análogos de insulina em pacientes diabéticos em diálise. Em metanálise de quatro ensaios clínicos controlados em 2.304 pacientes com diabetes do tipo II, sem insuficiência renal crônica, foi comparada a insulina glargina uma vez por dia com insulina NPH duas vezes por dia e mostrado que poucos pacientes recebendo insulina glargina tiveram hipoglicemia grave (1,4 versus 2,6%) e hipoglicemia noturna grave (0,7 versus 1,7%) quando comparada com a NPH. Esse perfil farmacocinético pode ajudar na correção dos episódios de hiperglicemia sem aumentar o risco de hipoglicemia, que é de especial preocupação no manejo do paciente nefrológico.

A farmacocinética e a farmacodinâmica da insulina lispro foram estudadas em uma população de pacientes diabéticos em tratamento com hemodiálise e confirmaram absorção mais rápida e menor duração de ação quando comparada com a insulina regular (30 minutos versus 50 minutos da regular e após 120 minutos da aplicação a concentração da insulina lispro era de 37% versus

77% da regular)³⁰. Um relato de caso mostrou que o tratamento com análogos de insulina melhorou o controle glicêmico do paciente sem risco de hipoglicemia a longo prazo, embora o custo seja uma desvantagem, e concluiu que o uso de análogos de insulina pode ser uma opção em pacientes selecionados com *diabetes mellitus* e tratamento dialítico³¹. Na tabela 44.1 está representado o perfil de ação das insulinas-padrão e dos análogos da insulina na população geral. Como medida alternativa (e perspectiva futura) para pacientes selecionados, pode-se utilizar um programa de insulino-terapia com infusão subcutânea contínua de insulina com o auxílio de uma bomba eletromecânica portátil, a qual é programada para infundir uma quantidade basal de insulina e permite administrar a quantidade de insulina necessária antes de cada refeição.

Tabela 44.1 – Características farmacológicas das insulinas e dos análogos disponíveis comercialmente³⁹.

Tipos de insulina	Início	Pico	Duração efetiva
Ação ultra-rápida			
Lispro	5-15min	1-2h	4-6h
Aspart	5-15min	1-2h	4-6h
Ação rápida			
Regular	30-60min	2-3h	8-10h
Ação intermediária			
NPH	2-4h	4-10h	12-18h
Lenta	2-4h	4-12h	12-20h
Ação prolongada			
Glargina	2-4h	Não tem	20-24h
Ultralenta	6-10h	10-16h	18-24h

Para TFG > 50mL/min não é necessário o ajuste da dose; TFG entre 10 e 50mL/min, correção da dose de insulina em 25%; TFG < 10mL/min, redução em 50% da dose.

Não há consenso de como se prescrever insulina nos dias em que os pacientes fazem HD quando comparados aos dias livres de HD. Enquanto alguns aconselham o uso de uma dose maior nos dias sem HD³² outros acreditam que nenhuma diferença na dose de insulina é necessária para compensar sua remoção na diálise. Em pacientes tratados com diálise peritoneal pode ser administrada com insulina subcutânea ou intraperitoneal. Vantagens da via peritoneal incluem infusão contínua de insulina, eliminação da necessidade de injeções e absorção mais fisiológica porque simula a secreção fisiológica no fígado, inibindo a glicogenólise hepática, a gliconeogênese e a cetogênese. A variabilidade glicêmica associada com a absorção e degradação subcutânea também é evitada³³. Na diálise peritoneal, a potencial vantagem da administração de insulina intraperitoneal tem sido objeto de estudo nos últimos anos. Dois estudos compararam os efeitos da administração intraperitoneal comparada à subcutânea. Em estudo recente³⁴, uma melhora significativa da HbA1c foi observada com a administração intraperitoneal, enquanto

nenhuma diferença foi vista no segundo estudo³⁵. Potenciais desvantagens da administração intraperitoneal estão o risco adicional de contaminação bacteriana, uma dose total maior de insulina necessária e o risco de proliferação fibroblástica peritoneal²⁰. Como regra geral, a dose de insulina intraperitoneal é iniciada com a dose total de insulina regular e NPH utilizada antes da diálise dividida em duas vezes ao dia. A dose final é aproximadamente três vezes a dose inicial. Para pacientes na CAPD, 85% da dose de insulina total deve ser dividida entre as trocas diurnas e 15% nas trocas noturnas; para pacientes na APD (diálise peritoneal automática), 50% da dose total deve ser administrada na troca diurna e 50% na noturna. Como ainda não há consenso sobre a indicação da insulina intraperitoneal e especialmente pelo potencial risco de peritonite, recomendamos seu uso em casos especiais em que haja dificuldade no controle glicêmico quando do uso da via subcutânea.

Da mesma forma, não estão bem definidas as metas terapêuticas para o controle glicêmico de pacientes com DRC em insulinoterapia. Em geral e com base na opinião dos autores, o alvo com o uso de insulina em pacientes em diálise (levando-se em conta o risco aumentado de hipoglicemia) é uma glicemia de jejum menor que 140mg/dL e a pós-prandial de 1 hora menor que 200mg/dL. Novos estudos devem, entretanto, definir esses alvos de forma mais criteriosa.

HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Biguanidas

A metformina constitui o representante desse grupo; seu modo de ação é primariamente por inibição da gliconeogênese hepática e apresenta outros efeitos cardiovasculares e fisiológicos além daqueles relacionados ao controle da glicemia. A metformina não é ligada a proteínas e é liberada inalterada por via renal por ultrafiltração e secreção tubular. Aproximadamente 90% da dose é eliminada em 12 a 24 horas. Apesar do seu uso em pacientes com insuficiência renal ter sido relatado, a metformina é contra-indicada na insuficiência renal por causa da associação com o desenvolvimento de acidose láctica.

Sulfoniluréias

As sulfoniluréias têm sido importantes no tratamento do DM há anos. Entretanto, seu uso requer atenção quanto à dose e à via de eliminação. Essa classe atua primariamente estimulando a secreção de insulina das células pancreáticas através interação com um receptor, que é subunidade do trifosfato de adenosina (ATP) de um canal sensível ao potássio. As sulfoniluréias ligam-se a proteínas, particularmente à albumina. Então, níveis elevados plasmáticos dessas drogas não são suficientemente depurados pela HD. Ainda, a ligação da albumina com outras drogas pode resultar em hipoglicemia devido ao aumento da concentração livre da droga no plasma. As sulfoniluréias de primeira geração (clorpropamida, tolazamida e tolbutamida) foram associadas

com hipoglicemia prolongada e grave em pacientes com insuficiência renal. As sulfoniluréias de segunda geração incluem gliburida, glipizida e glimepirida. A meia-vida desses novos agentes varia de 7 a 14 horas, com duração efetiva de ação de mais de 24 horas. A gliburida sofre metabolização hepática para vários metabólitos que sofrem excreções renal e biliar idênticas, aproximadamente 50% da dose aparece nas fezes. Um ou mais metabólitos da gliburida* que tem alguma atividade hipoglicêmica se acumulam em pacientes com insuficiência renal. Apesar de não contra-indicada de forma absoluta, seu uso deve ser cuidadoso em pacientes com insuficiência renal. A glipizida é metabolizada no fígado em vários metabólitos inativos; menos que 10% de uma dose de glipizida é excretada inalterada na urina, e aproximadamente 60%, como metabólitos. A depuração de glipizida e sua meia-vida de eliminação, que é de 2 a 4 horas em indivíduos normais, não são alteradas pela insuficiência renal; portanto, o ajuste de dose na insuficiência renal não se faz necessário. Alguns metabólitos da glipizida se acumulam na insuficiência renal, mas isso não parece aumentar o risco de hipoglicemia. Devido ao seu perfil farmacocinético favorável em pacientes com TFG reduzida, a glipizida deve ser a sulfoniluréia de escolha em pacientes com insuficiência renal avançada, embora tenha sido sugerido que a preparação de ação prolongada seja evitada. A glimepirida também é metabolizada no fígado em dois metabólitos principais. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 a 8 horas. A glimepirida não se acumula em pacientes com insuficiência renal, mas a excreção urinária de seus metabólitos é diminuída em pacientes com insuficiência renal; sendo assim, a hipoglicemia tem sido relatada com seu uso nesses pacientes. Em resumo, recomenda-se o uso cuidadoso do medicamento e a redução da dose em pacientes com insuficiência renal. As sulfoniluréias de escolha para pacientes com DRC são a glipizida e a tolbutamida, as quais são primariamente metabolizadas no fígado e somente seus metabólitos inativos eliminados na urina. As outras sulfoniluréias devem ser evitadas.

Inibidores da α -glicosidase

Os inibidores da α -glicosidase bloqueiam a quebra intestinal de oligossacarídeos em açúcares mais simples, diminuindo a hiperglicemia pós-prandial. A acarbose é minimamente absorvida no trato gastrointestinal, onde é quebrada pela flora e enzimas intestinais em pelo menos 13 metabólitos, dos quais pelo menos um tem atividade biológica, apesar de menos de 2% de uma dose de acarbose e seus metabólitos ativos aparecerem na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas, mas, em pacientes com função renal diminuída, os níveis plasmáticos da droga e seus metabólitos podem aumentar várias vezes, apesar de o significado clínico não ser conhecido. Informação sobre o uso a longo prazo em pacientes com função renal diminuída

* Gliburida é o nome químico da glibenclamida nos Estados Unidos.

é escassa, e seu uso em pacientes com insuficiência renal significativa não é recomendado. O miglitol apresenta absorção sistêmica maior que a acarbose (50 a 100%) e tem eliminação renal (cerca de 95% da dose recuperada na urina); por esse motivo, o miglitol acumula-se em pacientes com função renal diminuída, e seu uso não é recomendado em pacientes com disfunção renal significativa. Tanto a acarbose como o miglitol podem diminuir a absorção de outros hipoglicemiantes orais. O principal efeito colateral dessas medicações é elevar as enzimas hepáticas e causar icterícia, reversível com a interrupção da medicação. Outros efeitos colaterais são primariamente gastrintestinais e incluem flatulência e diarreia.

Outros secretagogos de insulina que não as sulfoniluréias

A repaglinida e a nateglinida são secretagogos de insulina indicados para o tratamento do diabetes do tipo II que atuam pela estimulação da secreção de insulina da célula β -pancreática através dos canais K^+ -ATP, porém através de um mecanismo diferente que o das sulfoniluréias. Essas drogas têm início e duração de ação mais curtos que as sulfoniluréias. A repaglinida é rapidamente absorvida após administração por via oral e, portanto, deve ser tomada imediatamente antes das refeições. É metabolizada no fígado, com meia-vida de 0,6 a 1,8 hora, e excretada na bile e fezes. Menos de 10% aparece na urina, e a redução da dose não é necessária em pacientes com insuficiência renal. A nateglinida também é rapidamente absorvida e eliminada, com meia-vida de aproximadamente 1,2 a 1,8 hora, seguida de metabolismo hepático. Vários dos metabolitos são ativos, e 83% da droga aparece na urina como metabolitos, por isso pacientes com baixa TFG apresentam risco elevado de hipoglicemia. Portanto, essa droga deve ser usada com cuidado nesses pacientes.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, rosiglitazona e pioglitazona, atuam por estimulação direta dos receptores nucleares PPAR-gama (*peroxisome proliferator activated receptor*) das células sensíveis à insulina, diminuindo assim a resistência a sua ação. Dessa forma, tornam-se um importante agente terapêutico a ser utilizado em pacientes de diálise, os quais apresentam evidente resistência à insulina. Elas também diminuem a utilização periférica da insulina e a gliconeogênese hepática. A rosiglitazona e pioglitazona são completamente metabolizadas no fígado, cada qual formando vários metabolitos. Ambas as drogas são altamente ligadas às proteínas, primariamente à albumina. A rosiglitazona tem meia-vida de eliminação de 3 a 4 horas e dois metabolitos principais, nenhum dos quais é ativo, e menos de 1% da droga aparece na urina inalterada. A pioglitazona tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 3 a 7 horas e seis metabolitos, dos quais três são ativos. Tanto para a rosiglitazona quanto para a pioglitazona não há acúmulo da droga principal ou dos metabolitos ativos na vigência de

insuficiência renal. A diálise não afeta a farmacocinética destas; drogas, portanto, não há necessidade de redução das doses de pioglitazona ou rosiglitazona em pacientes com TFG reduzida. Os efeitos colaterais de importância para o nefrologista incluem edema e insuficiência cardíaca congestiva. Edema ocorre em 3 a 5% dos pacientes tratados com esses medicamentos em monoterapia, com maior incidência em pacientes que usam insulina em comparação com a terapia combinada com outros hipoglicemiantes orais. A experiência com essa droga em renais crônicos ainda é limitada. Apesar disso, o uso de rosiglitazona em pacientes diabéticos em CAPD foi associado com diminuição da necessidade de insulina, bem como melhora nos marcadores inflamatórios³⁶. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ocorre raramente em pacientes em uso de monoterapia com tiazolidinedionas, mas é mais provável ocorrer naqueles que também estão em uso de insulina ou que têm fatores de risco para ICC, especialmente quando altas doses de tiazolidinedionas são usadas. Pacientes com classes 3 e 4 de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* foram excluídos dos ensaios clínicos; por essa razão, as tiazolidinedionas devem ser evitadas neles. É possível que as tiazolidinedionas, por um mecanismo não totalmente esclarecido, sejam facilitadoras da formação do terceiro espaço, o que poderia tornar a ultrafiltração mais difícil e, em consequência, o alcance do peso seco. Em um pequeno estudo de 40 pacientes em hemodiálise, o uso de rosiglitazona e pioglitazona foi bem tolerado e associado com diminuição das pressões sanguíneas sistólica e diastólica³⁷.

O perfil farmacológico dos principais hipoglicemiantes orais em uso atualmente está descrito na tabela 44.2.

PERSPECTIVAS FUTURAS E CONCLUSÕES

Uma grande variedade de terapias para o controle e tratamento da hiperglicemia tem sido desenvolvida nos últimos anos, incluindo novos hipoglicemiantes orais e novas preparações de insulina como a inalável e novos medicamentos como o exenatide, os quais podem ajudar a controlar o diabetes, potencialmente reduzindo suas complicações³⁸. Entretanto, chama a atenção a falta de estudos que validem protocolos de controle glicêmico em diabéticos em diálise, apesar da alta prevalência dessa co-morbidade nas unidades de diálise e de importantes peculiaridades no tratamento desses pacientes. No cuidado de pacientes com DRC e DM, constitui medida importante reconhecer que o metabolismo de glicose, insulina e medicações hipoglicemiantes orais pode variar com a evolução da doença e características do tratamento substitutivo da função renal. Dessa forma, mudanças na necessidade de insulina e hipoglicemiantes orais são constantes e indicam a necessidade de uma terapêutica individualizada e acompanhamento cuidadoso e freqüente. Em diálise peritoneal, os avanços no entendimento das conseqüências da reabsorção

Tabela 44.2 – Características farmacológicas dos hipoglicemiantes orais disponíveis no mercado⁴⁰

Hipoglicemiante	Queda HbA1c	Hipoglicemia	Ganho de peso	Dose inicial	Dose máxima	Uso na insuficiência renal
Biguanidas	1,0-1,5	Não	Não			Contra-indicadas quando a depuração de creatinina é < 60mL/min por causa do risco de acidose láctica
Metformina				250mg 2x/dia	850mg 3x/dia	
Tiazolidinedionas	1,0-1,5	Não	Sim			Metabolismo não é afetado pela insuficiência renal; risco de insuficiência cardíaca congestiva
Rosiglitazona				4mg 1x/dia	4mg 2x/dia	
Pioglitazona						
Sulfoniluréias	1,0-1,5	Sim	Sim			O metabolismo de todas sulfoniluréias é afetado pela insuficiência renal (com exceção da glipizida e da tolbutamida) Necessária a diminuição das doses e eventualmente a suspensão desses medicamentos
Gliburida				2,5-5mg/dia	10mg 2x/dia	
Glicazida				40-80mg 2x/dia	160mg 2x/dia	
Glimepirida				1mg/dia	8mg/dia	
Glipizida				5mg/dia	20mg 2x/dia	
Tolbutamida				500mg 2x/dia	500mg 4x/dia	
Clorpropamida				100mg/dia	500mg/dia	
Aceto-hexamida				250mg/dia	500mg 3x/dia	
Meglitinidas	1,0-1,5	Sim	Sim			Especialmente a repaglinida pode ser usada na insuficiência renal, pois sua farmacocinética é inalterada
Repaglinida				0,5mg 3x/dia	4mg 3x/dia	
Nateglinida				120mg 3x/dia	180mg 3x/dia	
Inibidores da α-glicosidase	0,5-1,0	Não	Não			Contra-indicados na insuficiência renal
Acarbose				25mg 3x/dia	100mg 3x/dia	
Miglitol				25mg 3x/dia	100mg 3x/dia	

contínua de glicose e o uso de novas soluções podem facilitar o controle glicêmico desses pacientes¹⁸. O uso mais amplo e ajustes nos medicamentos hipoglicemiantes orais (especialmente aqueles com perfil renal favorável) em pacientes em diálise e os ajustes nos regimes de insulina são indispensáveis para o manejo de diabéticos em diálise. A maior disponibilidade a todos os pacientes de monitorização do controle glicêmico (glicemia capilar domiciliar e hemoglobina glicada periódica) e o manejo multidisciplinar são pontos cruciais na otimização do manejo do diabético em diálise. Finalmente, maior acesso de diabéticos em diálise ao transplante renal (e pâncreas-rim) deve ser um objetivo dos centros. Em conjunto (e somente em conjunto), essas estratégias devem ter um impacto importante na redução da alta morbimortalidade observada em pacientes diabéticos em diálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RITZ E: Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 20(Suppl 6):vi21-vi25, 2005.
- KAUSZ AT, GUO H, PEREIRA BJ, et al: General medical care among patients with chronic kidney disease: opportunities for improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 16:3092-3101, 2005.
- LAMEIRE N, STEVENS P, RAPTIS S, et al: Individualized risk management in diabetics: how to implement best practice guidelines-design and concept of the IRIDIEM studies. *Kidney Blood Press Res* 27:127-133, 2004.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-853, 1998.
- TZAMALOUKAS AH, YUAN ZY, MURATA GH, et al: Clinical associations of glycemic control in diabetics on CAPD. *Adv Perit Dial* 9:291-294, 1993.
- SHINOHARA K, SHOJI T, EMOTO M, et al: Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:1894-1900, 2002.
- TZAMALOUKAS AH, MURATA GH, ZAGER PG, et al: The relationship between glycemic control and morbidity and mortality for diabetics on dialysis. *ASAIO J* 39:880-885, 1993.
- Wu MS, Yu CC, Wu CH, et al: Pre-dialysis glycemic control is an independent predictor of mortality in type II diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 19 (Suppl 2):S179-S183, 1999.
- MORIOKA T, EMOTO M, TABATA T, et al: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 24:909-913, 2001.
- ANSARI A, THOMAS S, GOLDSMITH D: Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 41:523-531, 2003.
- Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl 1):S4-S36, 2005.
- SAROL Jr JN, NICODEMUS Jr NA, TAN KM, GRAVA MB: Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 21:173-184, 2005.

14. WELSCHEN LM, BLOEMENDAL E, NIJPELS G, et al: Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 28:1510-1517, 2005.
15. MARTIN S, SCHNEIDER B, HEINEMANN L, et al: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 49:1611-1617, 2006.
16. JOY MS, CEFALU WT, HOGAN SL, NACHMAN PH: Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 39:297-307, 2002.
17. TZAMALOUKAS AH: Interpreting glycosylated hemoglobin in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 12:171-175, 1996.
18. MARSHALL J, JENNINGS P, SCOTT A, et al: Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int* 64:1480-1486, 2003.
19. SCHWING WD, ERHARD P, NEWMAN LN, et al: Assessing 24-hour blood glucose patterns in diabetic patients treated by peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 20:213-216, 2004.
20. JEFFREY S, BERNS M, NUHAD M, et al: Management of hyperglycemia in diabetics with end-stage renal disease, in (vol 2006), 14.1 ed, UptoDate, 2006.
21. McMURRAY SD, JOHNSON G, DAVIS S, McDUGALL K: Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 40:566-575, 2002.
22. ROCCO MV, BLUMENKRANTZ MJ: Nutrition, in *Handbook of Dialysis*, edited by Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (3rd ed), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 420-445.
23. PASSADAKIS P, THODIS E, VARGEMEZIS V, OREOPOULOS DG: Nutrition in diabetic patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 19(Suppl 2):S248-S254, 1999.
24. SILVA MMD, MARTINS C, RIELLA MC: Nutrição e nefropatia diabética, em *Nutrição e o Rim*, editado por Riella MC, Martins C, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, pp 167-176.
25. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
26. HAWLEY JA: Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 20:383-393, 2004.
27. GOLDBERG AP, GELTMAN EM, GAVIN 3rd JR, et al: Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 42:311-316, 1986.
28. JOHANSEN KL: Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med* 35:485-499, 2005.
29. SNYDER RW, BERNS JS: Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 17:365-370, 2004.
30. AISENPREIS U, PFUTZNER A, GIEHL M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin Lispro compared with regular insulin in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 4):5-6, 1999.
31. ERSOY A, ERSOY C, ALTINAY T: Insulin analogue usage in a haemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 21:553-554, 2006.
32. SUZUKI Y, ARAKAWA M: The treatment of the uraemic diabetic. Are we doing enough? A view from Japan. Fumitake Gejyo and Collaborate Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 7):47-55, 1995.
33. MAK RH: Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 13:4-8, 2000.
34. LAHTELA JT, MUSTONEN J, PASTERNAK A: Comparison of intraperitoneal and subcutaneous insulin administration on insulin sensitivity and serum lipids in type I diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment. *Clin Sci (Lond)* 88:427-432, 1995.
35. SCARPIONI L, BALLOCCI S, CASTELLI A, SCARPIONI R: Insulin therapy in uremic diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis; comparison of intraperitoneal and subcutaneous administration. *Perit Dial Int* 14:127-131, 1994.
36. WONG TY, SZETO CC, CHOW KM, et al: Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 46:713-719, 2005.
37. MANLEY HJ, ALLCOCK NM: Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 23:861-865, 2003.
38. LEBOVITZ HE: Therapeutic options in development for management of diabetes: pharmacologic agents and new technologies. *Endocr Pract* 12(Suppl 1):142-147, 2006.
39. HIRSCH IB: Insulin analogues. *N Engl J Med* 352:174-183, 2005.
40. YALE JF: Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 1):S7-S10, 2005.

CRITÉRIOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS
PREDITIVOS DE EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL NA
NEFROPATIA CRÔNICA DO ENFERMO

Transplante Renal



CRITÉRIOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS PREDITIVOS DE EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL NA NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO

Suzimar Rioja
Albanita Viana de Oliveira
Lilimar Rioja



CASO CLÍNICO

M.L.C., sexo feminino, cor branca, 37 anos, portadora de doença renal crônica por litíase renal acompanhada de pielonefrite crônica e hipertensão arterial, em hemodiálise há dois anos, duas gestações, duas hemotransfusões e sorologias negativas, recebeu rim doado por uma irmã idêntica, de 35 anos. A PRA (reatividade contra painel) não foi determinada; o tempo de isquemia a frio, de 1 hora e 27 minutos; e a imunossupressão inicial, à base de prednisona e azatioprina. Treze meses após, a creatinina sérica elevou-se para 2,6mg/dL, sendo a biópsia renal compatível com a rejeição celular aguda. A resposta à pulsoterapia com metilprednisolona foi parcial e o esquema imunossupressor foi modificado para CsA-MMF-Pred (ciclosporina, micofenolato mofetil, prednisona). Uma segunda biópsia, 21 dias após, revelou nefropatia crônica do enxerto grau I de Banff, estando associados o espessamento intimal de segmento de artéria interlobular do tipo fibrocelular e a redução do lúmen vascular. Sete meses mais tarde, após a conversão terapêutica para MMF-SRL-Pred (micofenolato mofetil, sirolimus, prednisona), houve redução da creatinina (de 4,6 para 3,8mg/dL) e o enxerto manteve-se funcionante por mais 35 meses. Após esse período, constatou-se o agravamento da lesão (Banff II/III) e a paciente retornou à hemodiálise.

COMENTÁRIOS

Segundo a literatura específica, aproximadamente 40% dos transplantes renais evoluem lenta mas progressivamente para a disfunção crônica do enxerto, por vezes a partir dos primeiros meses, e deixam de funcionar ao final da primeira década, de sorte que esta já é uma das causas prevalentes de doença renal terminal, responsá-

vel pelo retorno dos pacientes à lista de espera por um novo transplante¹.

O quadro foi inicialmente descrito por Porter et al em 1963², não estando até hoje plenamente esclarecido, sabendo-se que para ele concorrem fatores imunes, como o grau de compatibilidade entre os antígenos classes I e II de receptor e doador, o grau de sensibilização do receptor, a rejeição aguda tardia, a presença de rejeição aguda corticorresistente e a imunossupressão subótima, e fatores não-imunes, entre eles o tempo de permanência e o tipo de terapia substitutiva da função renal empregado, a diferença de idade entre receptor e doador, o tempo de isquemia a frio e/ou a evolução com função retardada do enxerto e a massa reduzida de néfrons funcionantes³.

A *disfunção crônica do enxerto* deve ser presumida quando se observa declínio progressivo da filtração glomerular, freqüentemente acompanhado de proteinúria (maior que 500mg/24 horas em 20 a 26% dos casos) e hipertensão arterial, e sob o termo incluem-se: a) *nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina*, que mais freqüentemente acomete os pacientes que recebem enxerto de doador de mais idade ou de doador *marginal*; b) *nefropatia crônica do enxerto*, identificada pelos achados histopatológicos de vasculopatia obliterativa, reduplicação da membrana basal glomerular, glomerulosclerose, espessamento da membrana basal dos capilares peritubulares, fibrose intersticial, atrofia tubular, graus variados de infiltrado de macrófagos e linfócitos e depósito de CD4, achados que, desde 1991, vêm sendo objeto de esforços para a sistematização de sua interpretação, conforme os critérios de Banff⁴. O diagnóstico diferencial deve incluir a doença glomerular, nas formas de recidiva ou de *novo*, e as infecções, sobretudo as virais, não devendo ser desconsiderada a possibilidade de concomitância dessas situações.

Até o presente momento, as investigações demonstram que na imunologia da nefropatia crônica do enxerto estão envolvidos: a) reações imunes, decorrentes da incompatibilidade genética entre receptor e doador; b) especificidade da resposta imune, da qual parecem participar antígenos de histocompatibilidade que não somente os de classes I e II; c) mediadores, cujo papel ainda não é totalmente compreendido. Possivelmente, também concorreriam para o quadro: a) genes que protegeriam o enxerto da rejeição aguda, mas não da rejeição crônica; b) diferentes graus de inflamação que acometem o tecido; c) produção excessiva de citosinas, decorrente de lesão repetida; d) produção de anticorpos contra moléculas que participam da reparação tecidual; e) perda de matriz extracelular, sobretudo da área tubular, com conseqüente desorganização tecidual; f) envelhecimento prematuro das células endoteliais e tubulares do enxerto, histologicamente caracterizado por atrofia.

A prevenção do quadro deve incluir a vigilância à adesão ao uso dos imunossuppressores, o tratamento agressivo dos episódios de rejeição aguda, o controle do diabetes e da hipertensão arterial, o uso de drogas antilipídêmicas e a terapêutica combinada com inibidores da ECA (enzima conversora da angiotensina) e bloqueadores do receptor da angiotensina II, sobretudo em pacientes de maior risco, dado que o vasoceptídeo angiotensina II possui ação não-hemodinâmica fisiopatológica no rim, incluindo efeitos pró-inflamatórios e pró-fibrinogênicos⁵⁻⁸.

Segundo alguns autores, os protocolos livres de inibidores da calcineurina, ou a retirada precoce dessas drogas, pode ser útil^{9,10}. Como o tratamento da nefropatia crônica do enxerto é difícil, particularmente nos casos de lesão avançada, o diagnóstico precoce é de suma importância, e biópsias seqüenciais podem orientar quanto ao emprego de drogas com potencial antiproliferativo sobre as células do endotélio vascular e sem efeito nefrotóxico adicional, propriedades do micofenolato mofetil (MMF) e do sirolimus (SRL).

O MMF é descrito como droga de segunda linha, capaz de prevenir os episódios de rejeição aguda com mais eficiência que a azatioprina e de retardar as alterações precoces da rejeição crônica^{11,12}. Nossa experiência com o esquema duplo MMF-Pred, em pacientes em que o inibidor de calcineurina foi retirado por haver prejuízo da função renal, resultou em estabilização do quadro em cerca de 30% dos casos, sem, todavia, ser observada redução da creatinina sérica.

O SRL tem a propriedade de inibir a via de coestimulação necessária à síntese de citosinas e de proteínas, tanto quanto o processo de transcrição de DNA, e revelou-se, em modelos experimentais de transplante cardíaco e renal, droga capaz de inibir a ativação, a proliferação e a migração das células da parede da musculatura lisa dos vasos, prevenindo a formação neointimal e reduzindo a gravidade da doença vascular crônica do enxerto¹³⁻¹⁶.

Um efeito sinérgico, resultante da associação das duas drogas, conseqüente ao fato de que SRL aumenta

a AUC (área sobre a curva) do MMF, foi comprovado e um estudo prospectivo e randomizado realizado por Jolicœur et al¹⁷ demonstrou redução do score de Banff em ratos que a receberam, o mesmo não ocorrendo quando uma das duas foi usada isoladamente, assim como ser o efeito benéfico do SRL dose-dependente.

Esse esquema foi incorporado à nossa prática ambulatorial e, desde outubro de 2001, 47 pacientes foram convertidos para essa terapia, independentemente do tempo de transplante (1 a 156 meses), das características demográficas e do valor da creatinina sérica. Um tempo mínimo de seis meses foi exigido para a análise dos resultados e a melhora da função renal foi definida por redução sustentada da creatinina sérica em pelo menos 15%. Todos os pacientes receberam inibidores de enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e antilipídêmicos, além da adequação da dieta. Complicações hematológicas graves não foram observadas, eventuais episódios de diarreia foram controlados com a redução da dose do micofenolato e um número mínimo de pacientes desenvolveu ulcerações orais, de caráter não-infeccioso, que regrediram com a redução da dose do sirolimus.

Uma das pacientes faleceu, de causa não-renal. Três retornaram à hemodiálise por não adesão ao tratamento. Uma quarta evoluiu com dislipidemia grave (triglicérides = 1.400mg/dL), sendo o sirolimus suspenso. Dois enxertos foram perdidos, antes de completados seis meses de evolução, possivelmente em razão da inadequação da dose do sirolimus. Os resultados melhoraram após o ajuste da dose (2 a 5mg/dia), a partir da determinação do nível sérico da rapamicina (alvo entre 8 e 12ng/mL). Quanto ao micofenolato, considerando que nessa associação, em particular, a disponibilização do ácido micofenólico na circulação é maior que em outras combinações, a dose máxima recomendada é de 1,5g/dia (250 a 1.500mg/dia)¹⁸.

Um paciente desenvolveu abscesso renal no 32º mês de tratamento, sendo submetido à nefrectomia do enxerto, e um outro, cuja lesão renal pré-conversão foi compatível com o grau III de Banff, perdeu a função após 19 meses de seguimento.

Dois pacientes retornaram à diálise (após 35 e 26 meses de terapia, respectivamente), possivelmente em razão da coexistência da elastose da hipertensão arterial como lesão mais significativa que as da nefropatia crônica do enxerto. Nesse particular, a literatura já registrara que as lesões da isquemia/reperfusão e da hipertensão arterial seriam os fatores aloantígenos independentes que mais contribuiriam para o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto. Mais recentemente, Viklicky et al¹⁹ compararam a evolução de ratos transgênicos hipertensos e ratos normotensos que desenvolveram lesão renal acelerada após a clipagem do pedículo renal por 45 minutos e que foram randomizados para receber sirolimus ou placebo por 16 semanas. Os ratos normotensos que receberam sirolimus evoluíram com menor proteinúria, glomerulosclerose e expressão de TGF-beta 1 (fator de crescimento transformador beta

1) que os ratos normotensos que receberam placebo. Os ratos hipertensos, tratados ou não com sirolimus, exibiram proteinúria, glomerulosclerose e vasculopatia mais graves, assim como hipertrofia compensatória e expressão de TGF-beta 1 maiores que os normotensos. Quando tratados com sirolimus, eles evoluíram com menor proteinúria que os ratos hipertensos tratados com placebo, mas apenas por curto intervalo de tempo, não se verificando bom resultado a longo prazo. Ao final da 16ª semana de observação, a biópsia de controle demonstrou não haver distinção entre os achados morfológicos de ratos hipertensos tratados ou não com sirolimus. Com esses resultados, pode-se concluir que a hipertensão renina-dependente agravou a lesão renal induzida por isquemia/reperfusão.

Sete pacientes nos quais se havia comprovado na biópsia pré-conversão terapêutica à coexistência de glomerulopatia, nas formas de recidiva ou *de novo* (mais freqüentemente a glomerulosclerose segmentar e focal) e nefropatia crônica do enxerto evoluíram, entre o 4º e o 24º mês de uso da associação, com aumento significativo da proteinúria (> 3g/24 horas). O aumento subsequente da creatinina sérica determinou a suspensão do sirolimus, sendo a estabilidade recuperada com a reintrodução de pequena dose do inibidor de calcineurina²⁰. Ditttrich et al descreveram o aparecimento de casos de glomerulonefrite pós-transplante entre o segundo e o nono mês do uso da rapamicina²¹. Daniel et al demonstraram um efeito pró-inflamatório induzido por anticorpos anti-Thy 1 em ratos cuja doença glomerular foi tratada com sirolimus²². Em análise multivariada, compreendendo 59 pacientes, Diekmann et al determinaram que a proteinúria menor que 800mg/dia foi a única variável independente a prever o sucesso da terapia²³.

Em outro paciente que também evoluiu com agravamento da proteinúria, o duplo contorno da membrana basal, observado à luz da microscopia óptica, levou à suspeita de glomerulopatia crônica do transplante, causa pouco comum de disfunção crônica do enxerto. A doença tem patogênese desconhecida e costuma aparecer entre o segundo ano e a primeira década de pós-transplante. De acordo com análise feita por Sijpkens et al, fatores de risco para o quadro seriam a pré-sensibilização e os episódios tardios de rejeição aguda. O autor também demonstrou a associação da doença com a reatividade contra painel positiva, assim como a presença de depósitos glomerulares de CD4, concluindo tratar-se de lesão imunomediada²⁴.

Os demais 28 pacientes de nossa série mantêm o enxerto funcionando, por período que varia de 6 a 45 meses. Em 14 deles (7 Banff I; 6 Banff II e 1 Banff III), houve redução da creatinina sérica em mais de 15% do valor inicial; nos demais, a creatinina pré-terapia permanece estável (11 Banff I e 3 Banff II). Com esse resultado, julgamos que o estadiamento da lesão pela classificação de Banff, isoladamente, não se traduz em indicador de resposta à terapia, o que, pelo menos em parte, pode-se dever ao fato de que a aterosclerose do enxerto,

que consiste de espessamento concêntrico da íntima da maior parte das artérias e arteríolas, resultante da migração de miofibroblastos da camada média para a íntima, proliferação e depósito extracelular de matriz proteica, parece não ser preditiva da extensão de área luminal disponível para o fluxo sanguíneo, *in vivo*.

Assim sendo, melhor entendimento da patogênese da nefropatia crônica do transplante parece depender da identificação de achados histológicos outros, mais específicos, assim como de achados laboratoriais capazes de distinguir suas variadas causas e seu comportamento heterogêneo. Nesse sentido, a participação de reações imunes, dependentes de aloanticorpos, vem, mais recentemente, sob intensa investigação, na tentativa de se configurar uma teoria humoral da rejeição crônica.

Em 2001, os dados de Mauiyyedi et al²⁵ suportaram a hipótese de que parte de casos de nefropatia crônica do enxerto seriam mediados por anticorpos e que poderiam ser distinguidos de uma outra categoria, não específica, de rejeição crônica, a partir da demonstração da presença de CD4 na interface do endotélio e membrana basal dos capilares peritubulares. Na maioria dos pacientes CD4 positivos, foi demonstrada a presença de anticorpos anti-HLA do doador, o que não se repetiu nos casos CD4 negativos. Em 2002, Regele et al²⁶, avaliando pacientes com disfunção crônica do enxerto, detectaram a presença de CD4 em capilares peritubulares em 34% de biópsias realizadas após 12 meses de transplante. O depósito endotelial de CD4 esteve associado à glomerulopatia do transplante, com a laminação da membrana basal dos capilares peritubulares e com o acúmulo de células inflamatórias mononucleares nos capilares peritubulares. Além disso, o acompanhamento com biópsias seqüenciais revelou que os depósitos de CD4 podem ocorrer de novo ou desaparecer em qualquer momento do pós-transplante. Com esses dados, o autor concluiu que a ativação do complemento na microvasculatura renal, indicador de alorreatividade humoral, contribuía para o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto.

A comparação entre espécimes de biópsias de pacientes com disfunção do enxerto, com biópsias protocolares e biópsias de rins nativos de portadores de doença glomerular permitiu a Mroz et al²⁷ estabelecerem correlação entre a expressão de CD4 e achados morfológicos específicos de rejeição crônica: 83% dos pacientes com CD4 positivo em capilares peritubulares e glomérulos apresentavam alterações morfológicas compatíveis com rejeição crônica, enquanto depósitos de CD4 em glomérulo, somente, foram também encontrados em rins de pacientes com glomerulopatias, à semelhança de anticorpos outros, característicos desses quadros.

O impacto da expressão positiva de CD4 em capilares peritubulares, na disfunção crônica do enxerto, foi avaliado por Jeong et al²⁸. Noventa e três espécimes de biópsias renais de noventa e três pacientes foram coradas imunologicamente com anticorpo monoclonal anti-CD4. A positividade em capilares peritubulares foi evi-

denciada em 40% dos casos de rejeição aguda e em 21% dos casos de rejeição crônica. Quando as amostras foram divididas de acordo com a positividade para o CD4, a frequência de rejeição aguda foi mais elevada no grupo positivo que no grupo CD4 negativo. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em relação à prevalência de rejeição crônica, considerados os critérios morfológicos convencionais. Graus de lesão histológica, incluindo tubulite, inflamação intersticial e fibrose intersticial não foram significativamente distintos entre os grupos CD4 positivo e negativo. Todavia, a sobrevida em dois anos, após biópsia, foi menor no grupo CD4 positivo (34,8% versus 59%).

Ishii et al²⁹ examinaram o papel da lesão microvascular no desenvolvimento da nefropatia crônica, comparando biópsias obtidas de transplantados com disfunção do enxerto e espécimes obtidos na fase pré-transplante. O envolvimento humoral e celular foi previamente determinado por coloração com CD4, CD3 e TIA-1. Nos casos de nefropatia crônica do enxerto, a lesão microvascular foi evidente, independentemente da positividade para CD3 em células T, TIA-1 em células citotóxicas e/ou depósito de complemento. Ou seja, os casos de nefropatia crônica do enxerto foram caracterizados por lesão e perda de capilares peritubulares e fibrose intersticial, tendo sido ou não mediados por componente humoral. A agressão peritubular foi definida pela presença de células apoptóticas, laminação da membrana basal e perda de capilares peritubulares. O autor demonstrou correlação significativa entre a perda de capilares peritubulares e a gravidade da nefropatia crônica do enxerto, com o desenvolvimento de fibrose intersticial, com a disfunção do enxerto e proteinúria. A correlação entre a perda de capilares em glomérulos com o grau de esclerose glomerular e com a proteinúria foi positiva, mas não com a gravidade da nefropatia crônica ou com o grau de disfunção de enxerto.

No exame do mesmo material com CD34, a caracterização da nefropatia crônica do enxerto foi, uma vez mais, definida pela lesão e perda de capilares tubulares e pela fibrose intersticial, independentemente da existência ou não de componente humoral na gênese do quadro. Correlação significativa entre o número (reduzido) de capilares peritubulares e o desenvolvimento da fibrose intersticial foi verificada, concluindo-se que a imunistoquímica para CD34 é método útil na detecção da lesão microvascular³⁰.

Além disso, a demonstração de que níveis elevados de CD30 solúvel (sCD30) no pré-transplante estão associados à maior frequência de rejeição mediada por anticorpos, com impacto sobre o prognóstico futuro, pode auxiliar na individualização do tratamento imunossupressor³¹.

O tema critérios clínicos e histopatológicos preditivos de evolução desfavorável na nefropatia crônica do enxerto permanece em aberto e um dos próximos desafios parece estar em determinar se o desaparecimento dos anticorpos da circulação poderia bloquear o desenvolvimento ou o avanço da nefropatia crônica.

Agradecimentos

Aos Drs. Juliana Manhães e Fábio Espíndola, ex-residentes, e ao Coordenador do Setor de Transplante Renal do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Dr. Edison Régio de Moraes Souza.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MORRIS PJ: *Kidney Transplantation: Principles and Practice* (5th ed), edited by Peter J, Morris, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, pp 408-419.
2. PORTER KA, THOMSON WR, OWEN K, et al: Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Br Med J* 14:639-645, 1963.
3. MATAS A: Chronic rejection in renal transplant recipients – risk factors and correlates. *Clin Transplant* 8(3 Pt2):332-335, 1994.
4. SOLEZ K, AXELSEN RA, BENEDIKTSSON H, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411-422, 1993.
5. D'AMICO G, BAZZI C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63:809-825, 2003.
6. KOMINE N, KHANG S, WEAD LM, et al: Effect of combining ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 39:159-164, 2002.
7. WOLF G, BUTZMANN U, WENZEL UO: The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 93:P3-P13, 2003.
8. WOLF G, RITZ E: Terapêutica combinada com inibidores da ACE e bloqueadores do receptor da angiotensina II para sustentar a progressão da doença renal crônica: patofisiologia e indicações. *Kidney Int* (Ed port) 1:1-14, 2005.
9. WEIR MR, WARD MT, BLAHUT AS, et al: Long-term impact of discontinued or reduced calcineurina inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 59:1567-1573, 2001.
10. FLECHNER SM, KURIAN SM, SOLEZ K, et al: De Novo kidney transplantation without use of calcineurina inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 4:1776-1785, 2004.
11. PARK JH, PARK JH, YANG CW, et al: Mycophenolate mofetil prevents the progression of chronic kidney allograft nephropathy. *Transplant Proc* 32:1747, 2000.
12. MOLINA MG, SERON D, MORAL RG, et al: Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 77: 215-220, 2004.
13. CALNE RY, COLLIER DS, LIM S, et al: Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 2:227, 1989.
14. AKSELBAND Y, HARDING MW, NELSON PA: Rapamycin inhibits spontaneous and fibroblast growth factor beta-stimulated proliferation of endothelial cells and fibroblasts. *Transplant Proc* 23:2833-2836, 1991.
15. DUMONT FJ, SU Q: Mechanism of action of the immunosuppressant rapamycin. *Life Sci* 58:373-395, 1996.
16. SEHGAL SN: Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 31:335-340, 1998.
17. JOLICOEUR EM, QI S, XU D, et al: Combination therapy of mycophenolate mofetil and rapamycin in prevention of chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 75:54-59, 2003.
18. SIROLIMUS EUROPEAN RENAL TRANSPLANT STUDY GROUP: MMF may be given at lower doses when used in association with sirolimus in renal transplant (abstract). *Transplantation* 68:391, 1999.
19. VIKLICKY O, BOHMOVA R, OUYANG N, et al: Effect of sirolimus on renal ischaemia/reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats. *Transpl Int* 17:432-441, 2004.

20. RIOJA S, MANHÃES J, RIOJA L, OLIVEIRA AV: A coexistência de glomerulopatia no pós-transplante pode limitar o uso de sirolimus no tratamento da nefropatia crônica do enxerto (abstract). IX Congresso Brasileiro de Transplantes e IV Congresso Luso-Brasileiro de Transplantes, Salvador, 2005.
21. DITTRICH E, SCHMALDIENST S, SOLEIMAN A, et al: Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurina-inhibitor therapy. *Transpl Int* 17:215-220, 2004.
22. DANIEL C, ZISWILER R, FREY B, et al: Proinflammatory effects in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis of the immunosuppressive agent SDZ RAD, a rapamycin derivare. *Exp Nephrol* 8:52-62, 2000.
23. DIEKMANN F, BUDDÉ K, OPPENHEIMER F, et al: Predictors of success in conversion from calcineurina inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 4:1869-1875, 2004.
24. SIJPKENS YW, JOOSTEN SA, WONG MC, et al: Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney Int* 65:2409-2418, 2004.
25. MAUIYYEDI S, PELLE PD, SAIDMAN S, et al: Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 12:574-582, 2001.
26. RÉGELE H, BOHMIG GA, HABICHT A, et al: Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13:2371-2380, 2002.
27. MROZ A, DURLIK M, CIECIURA T, et al: C4d complement split product expression in chronic rejection of renal allograft. *Transplant Proc* 35:2190-2192, 2003.
28. JEONG HJ, KIM SH, KIM YS, et al: Peritubular capillary C4d deposition in chronic allograft dysfunction. *Yonsei Med J* 45:859-864, 2004.
29. ISHII Y, SAWADA T, KUBOTA K, et al: Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 67:321-332, 2005.
30. ISHII Y, SAWADA T, KUBOTA K, et al: Loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 37:981-983, 2005.
31. RAJAKARIAR R, JIVANJI N, VARAGUNAM M, et al: High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection. *Am J Transplant* 5:1922-1925, 2005.

POLIOMAVÍRUS NO TRANSPLANTE RENAL

Arthur Ferreira Tavares Neto



HISTÓRICO

Pertencente à subfamília Papovaviridae e identificado inicialmente em ratos, vírus Murino K, por Kilham em 1952¹, recebeu essa denominação por causar uma grande variedade de tumores em ratos recém-nascidos².

Em humanos, o *Poliomavirus hominis* 1 e 2 foram detectados em 1971 e denominados com as iniciais dos pacientes onde foram isolados, respectivamente BK vírus e JC vírus³⁻⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Apesar de apresentar em humanos elevada soroprevalência (80 a 90% da população geral)⁶⁻⁸, não levam à morbidade significativa. Pouco se sabe a respeito de sua transmissão ou sobre os eventos durante a infecção primária⁹; acredita-se que a exposição oral e/ou respiratória sejam importantes^{7,10}.

Após a transmissão durante a infância, o vírus BK permanece latente no trato urinário, pois apresenta tropismo pelo seu epitélio. Reativação com replicação ativa intermitente e virúria assintomática pode ser observada em até 30% dos pacientes com imunidade celular suprimida: gestantes^{11,12}, pacientes com câncer sob quimioterapia¹³, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{14,15} e transplantados sob imunossupressão química (10-45% no transplante renal e 50% no transplante de medula óssea)^{7,16,17}.

No entanto, infecção ativa muito raramente pode ocorrer nesses pacientes, com exceção do desenvolvimento de nefrite tubulointersticial e estenose ureteral nos transplantados renais e cistite hemorrágica nos receptores de medula óssea^{9,18}. Existem ainda relatos de casos raros de vasculopatia, retinite, hepatite, pneumonite e meningoencefalite, além de associação com lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Guillain-Barré e uma variedade de neoplasmas¹⁹.

Há possibilidade também de ocorrência de doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) com transformação maligna induzida pelo vírus BK (BKV) por meio da inibição de genes supressores de tumores como P53^{20,21}, principalmente na situação do transplante duplo rim-pâncreas, em que for mantida a imunossupressão após perda da função do enxerto renal infectado, portanto com viremia prolongada²².

Já o vírus JC (JCV) pode causar a leucoencefalopatia multifocal progressiva nos pacientes HIV positivos, embora não se possa descartar um possível papel na agressão renal durante uma co-infecção com o BKV²³.

Quando ativado, o JCV interrompe a produção da proteína básica mielina pelos oligodendritos apenas no sistema nervoso central (SNC). Embora essa ação seja raramente descrita em transplantados, apresenta alta incidência em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), o que sugere deficiência específica na vigilância imune desses pacientes²⁴.

INCIDÊNCIA

Antes de 1988, em 600 pacientes transplantados de quatro estudos, a reativação do BKV foi associada apenas inconsistentemente com estenose ureteral e graus variáveis de disfunção do enxerto²⁵⁻²⁸. E ainda até 1995 apenas três publicações relatavam um total de oito pacientes com nefrite associada ao BKV (BKVN) em transplantados renais²⁹⁻³¹. Interessantemente, dois grandes estudos documentaram um aumento significativo na incidência dessa complicação de 1995 a 2001, com elevação de 1% para 5% dessa taxa^{32,33}.

Este "surto" repentino de uma até então rara complicação nos transplantados pode sugerir a presença de novos fatores de risco, provavelmente ligados à imunossupressão mais potente, tendo sido identificada a replicação persistente do BKV em pacientes transplantados renais como causa importante de disfunção renal e per-

da do enxerto naqueles tratados com micofenolato mofetil (MMF) e tacrolimus (TAC)^{30,33-35}.

A incidência de estenose ureteral tem sido relatada entre 3^{10,36} e 8%³⁷, embora, provavelmente, seja geralmente atribuída a complicações cirúrgicas do implante vesical ou complicações isquêmicas do ureter distal (infarto).

Por outro lado, pode ser que o envolvimento do BKV venha sendo subdiagnosticado devido à dificuldade na identificação do vírus em lesões esclerosadas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos transplantados renais com virúria não apresenta sintomas atribuídos à infecção pelo poliovírus, podendo ser observada em alguns piúria estéril³⁸.

A progressão para nefropatia pelo BKV (BKVN) ocorre sem sinais ou sintomas da infecção ativa ou doença, exceto pela evidência de disfunção renal com aumento agudo ou lentamente progressivo da creatinina (em um período de semanas), podendo ser acompanhado de febre e com um exame de urina com piúria e cilindros epiteliais.

A maioria dos episódios de BKVN ocorre nos primeiros três meses depois do transplante¹⁷, com intervalo médio de 11 a 13 meses^{33,37}, podendo ocorrer mais de dois anos após.

O diagnóstico é baseado em achados de citologia urinária e detecção do DNA viral no plasma por PCR (reação de cadeia de polimerase), sendo confirmado pela biópsia renal com demonstração histológica das alterações virais ou corpos de inclusão intranucleares nas células epiteliais, ratificados pela imunistoquímica com utilização de anticorpos monoclonais contra o antígeno T do BKV ou pela microscopia eletrônica.

A evolução para perda do enxerto ocorre em 45 a 50% dos casos^{17,39}, podendo ser maior naqueles casos erroneamente tratados como episódios de rejeições recorrentes, com perda do enxerto em mais de 90% dos casos^{32,40,41}. A alta prevalência, a baixa morbidade, a latência e a excreção assintomática confundem a terminologia virológica relativa à infecção pelo vírus BK em transplantados.

Infecção – evidência de exposição ao BKV sem diferenciação entre estado de latência ou replicação.

Replicação – evidência de multiplicação viral (primária se em soronegativo; secundária se em soropositivo).

Doença – evidência de multiplicação viral associada a envolvimento de lesão em órgãos.

PATOLOGIA

A impressão inicial é consistente com rejeição aguda celular (RCA), pela presença de infiltrado mononuclear e invasão focal dos túbulos (tubulite) com os linfócitos e plasmócitos permeando a membrana basal tubular. O infiltrado intersticial é mais evidente ao redor dos túbulos infectados¹¹, e o dano tubular é caracterizado por

apoptose, fragmentos de células epiteliais tubulares no lúmen, descamação com destacamento das células afetadas da membrana basal tubular levando a sua desnudação e achatamento epitelial⁴². Quanto mais extensa a tubulite, mais difícil é a diferenciação com RCA.

Abundância de plasmócitos, apoptose proeminente de células tubulares, destruição do ducto coletor e ausência de endarterite ou hemorragia intersticial são “figuras” que podem distinguir essa entidade da RCA^{43,44}. O reconhecimento das inclusões virais nucleares sela o diagnóstico. A célula epitelial tubular infectada mostra um núcleo alargado, hipercromático, com inclusões basofílicas que lembram um nucléolo⁹.

À microscopia eletrônica observamos, além das inclusões virais intranucleares, dano tubular caracterizado por necrose de células tubulares, inclusões lisossômicas proeminentes e cilindros luminiais protéicos e celulares⁴².

A biópsia do enxerto é mandatória para a complementação diagnóstica da nefropatia pelo BKV; no entanto, o uso desse procedimento invasivo é inadequado para a monitorização.

FATORES DE RISCO

A associação de exames microbiológicos que medem a atividade viral com a identificação de fatores de risco individuais é importante guia de quando o tratamento preemptivo (diminuição da imunossupressão) deva ser iniciado.

A procura por fatores de risco para o desenvolvimento de BKVN estatisticamente significantes tem sido desapontadora devido às limitações nos desenhos dos estudos retrospectivos e dos resultados contrastantes dos diferentes estudos.

Fatores de risco para outras infecções virais em transplantados como soronegatividade, uso específico de anticorpos antilinfocíticos, tempo de isquemia fria prolongada não foram associados significativamente a BKVN⁴⁵. Por outro lado, demonstraram conferir predisposição à conversão de infecção assintomática em BKVN maior número de desencontros (*mismatches*), HLA (antígeno leucocitário humano), presença de lesão renal por rejeição, utilização de pulsos de corticóides e imunossupressão a longo prazo com MMF e tacrolimus^{41,45,46}.

Maior número de desencontros HLA entre o doador e receptor aumenta o risco de rejeição e pode também diminuir a eficiência do MHC (complexo maior de histocompatibilidade) e da imunidade antiviral celular mediada ligada ao MHC, permitindo a replicação viral de forma despercebida.

Há tendência em se considerar risco aumentado de reativação viral quando utilizamos imunossupressão a longo prazo com tacrolimus e MMF; principalmente em níveis elevados (> 8ng/mL)^{46,47}, o tacrolimus parece apresentar um risco maior que a ciclosporina⁴⁸. Em estudo clássico³⁴, dos cinco casos diagnosticados em 70 pacientes, todos tinham sido convertidos de ciclosporina

na para altas doses de tacrolimus como terapia de resgate, quatro dos cinco pacientes também tinham sido convertidos de azatioprina (AZA) para MMF (embora por um breve período), porém seria muito simplista assumir que o tacrolimus seja a única causa para a manifestação da doença renal pelo BKV, pois muitos pacientes também usaram essa droga da mesma forma e não desenvolveram a doença. Por outros dois motivos, a intensidade da imunossupressão pode não ser a única responsável por essa predisposição:

- 1^a) Replicação do BKV e aparecimento da BKVN não estão associados ao uso de anticorpos antilinfocitários para a terapia de indução, mas com seu uso para o tratamento de rejeição^{41,45}.
- 2^a) A ausência de BKVN nos receptores de enxerto não-renal que foram submetidos ao mesmo nível de imunossupressão²⁴.

Foi demonstrado, portanto, que o grau de imunossupressão é importante, mas o dano do enxerto deve ser também um determinante crítico. Consistente com essa hipótese, observa-se que a BKVN é menos incidente em enxerto renal de doador vivo relacionado que do doador cadavérico^{7,35,49}.

Essa predisposição pode ter a forma de lesão isquêmica, nefrotoxicidade, rejeição ou outras condições não identificadas.

A isquemia do enxerto e a resposta aloimune podem contribuir para a ativação da infecção pelo BKV⁹. O dano da célula tubular e a subsequente diferenciação têm sido demonstrados em promover a replicação do BKV e infecção manifesta em ratos⁵⁰. O rim sofre infecção aguda pelo BK e reativa infecção persistente em resposta ao dano celular e à regeneração.

A secreção de poliomavírus não foi aumentada pela isquemia fria⁵¹, mas a isquemia quente e a reperfusão durante a procura e implantação do órgão têm sido ligadas a:

- um estado inflamatório no enxerto com ativação do TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa), NF- κ B (fator nuclear – kappa B), infiltração neutrofílica e síntese de óxido nítrico;
- o dano à célula tubular;
- e ao aumento da expressão das moléculas de superfície celular.

Essas alterações contribuem para a ativação viral^{11,50,52}, em que a lesão imune, as citocinas pró-inflamatórias e lesão por isquemia-reperfusão estimulariam a replicação viral e a expressão de receptores virais na superfície celular, tornando o rim transplantado mais suscetível à invasão viral.

Possivelmente, a combinação desses fatores de risco seria necessária. Tais fatores podem ser, por exemplo, as altas doses de tacrolimus em associação com episódios repetidos de rejeição lesando as células tubulares renais.

Teríamos por definição uma patogênese multifatorial de fatores complementares com determinantes do:

- Paciente – soronegatividade, idade mais elevada, sexo masculino³⁹.
- Enxerto – rim, desencontros HLA, lesão por rejeição/nefrotoxicidade.
- Vírus – cepa, mutações, co-infecção (CMV – citomegalovírus, vírus JC, SV 40 – *simium virus* 40).

Esses fatores atuam de modo sinérgico e modulado pela imunossupressão de maneira dose-dependente e pela resposta inflamatória.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A probabilidade de replicação do BKV, viremia e BKVN situa-se em torno de 30%, 13% e 8%, respectivamente⁴⁵.

O diagnóstico precoce da nefrite pelo BKV (BKVN) melhora a resposta à redução da imunossupressão, estabilizando ou melhorando a função renal, aumentando o *clearance* da viremia e diminuindo a perda do enxerto^{41,45,53}. Os marcadores de replicação viral do BKV são úteis na identificação de pacientes sob risco para o desenvolvimento da nefrite pelo BKV e devem ter ajustada a carga de imunossupressão (terapia preemptiva), justificando, portanto, a introdução de *screening* para a replicação viral rotineiramente no seguimento dos transplantados renais, principalmente naqueles considerados de alto risco, para melhor relação custo-benefício. Alguns desses testes rastreadores podem ser realizados em pacientes assintomáticos durante as visitas rotineiras e com 3, 6 e 12 meses após o transplante, bem como quando houver aumento na creatinina e nas eventuais biópsias protocolares. Alguns pacientes apresentam replicação pelo CMV (citomegalovírus) e BKV, mas as duas infecções não foram significativamente associadas⁴⁵.

Sorologia – a soropositividade para o BKV é muito alta na população geral (em torno de 80% dos receptores de rim)⁴⁵ e geralmente não é útil no diagnóstico da infecção pelo BKV, afetando o enxerto renal.

É possível que um aumento no título sérico possa ocorrer devido à reativação da infecção^{26,54}. O valor para verificar o estado sorológico pré-transplante não é claro. Por isso, um soro positivo para o doador e negativo para o receptor (D+/R-) tem sido implicado como fator de risco para infecção pelo BKV nos transplantados renais^{28,54-56}. A replicação viral foi observada em 58% dos soronegativos em comparação com apenas 21% dos soropositivos, e também entre os receptores soronegativos a replicação foi mais freqüente entre aqueles com doador soropositivo (D+/R- 69% contra D+/R- – 37%)⁵⁶. Na realidade, a combinação do estado (D+/R-) não se revelou um fator de risco para o desenvolvimento da doença renal pelo BKV⁴⁵, no qual 80% dos pacientes que desenvolveram a BKVN eram soropositivos antes do transplante. Portanto, a BKVN constitui-se uma infecção secundária e não primária, depondo contra a hipótese de que o transplante de rim de doador BKV (+) em receptor BKV (-) seja uma causa maior de BKVN.

PCR (reação de cadeia de polimerase) do DNA viral na urina ou na biópsia renal – baixo valor preditivo positivo devido à detecção de genomas latentes, mesmo em indivíduos assintomáticos³⁷.

Citologia urinária – a análise citológica da urina corada pelo método de Papanicolaou pode detectar a presença de células semelhantes às do carcinoma renal, com núcleos aumentados e com grande inclusão basofílica única, denominadas células *decoy* (*decoy cells* ou células enganosas).

A identificação dessas células na urina (idealmente mais de cinco células por campo, embora a identificação de apenas uma única célula possa ser significativa)³⁴ é considerada sinal de replicação viral do BKV no trato urinário, sendo fortemente sugestivas de infecção pelo BKV, embora não sejam consideradas um marcador específico para a presença de nefropatia pelo BKV (BKVN)^{34,35}. Essa impressão que pode ser reforçada pela combinação com um achado persistente de um exame de urina sugere inflamação.

Células *decoy* para o diagnóstico de BKVN:

Sensibilidade – 100%; valor preditivo negativo – 100%.
Especificidade – 71%; valor preditivo positivo – 29%.
Quando comparado com diagnóstico por biópsia renal⁴⁵.

Deve ser realizada rotineiramente no primeiro ano após o transplante, quando houver aumento da creatinina, realização de biópsia do enxerto e detecção de células anormais nos estudos microscópicos de citologia urinária para exame de urina.

- **PCR do DNA viral no plasma** – devido ao baixo valor preditivo positivo das células *decoy* (29%), a viremia BKV é considerada o principal marcador diagnóstico da nefropatia para BKV.

Viremia BKV para o diagnóstico de BKVN

Sensibilidade – 100%; valor preditivo negativo – 100%.
Especificidade – 88%; valor preditivo positivo – 50%.
Quando comparado com o diagnóstico por biópsia⁴⁵.

A carga viral do BKV no plasma correlaciona-se com o grau de acometimento do enxerto renal^{39,45}:

- Baixa carga viral < 10.000 cópias/mL – alta probabilidade de não detecção do BKVN nas biópsias do enxerto.
- Alta carga viral > 10.000 cópias/mL – maior probabilidade de detecção da BKVN nas biópsias do enxerto.

A detecção do DNA do BKV por PCR no plasma tem sido correlacionada com a replicação do BKV no enxerto renal, servindo como um marcador do curso da infecção^{49,58}. Também é provável uma queda da viremia e até desaparecimento com a redução da imunossupressão⁴⁹.

A correlação entre a carga viral plasmática e o envolvimento do enxerto sugere ainda que a viremia seja de-

vida em grande parte, se não inteiramente, à replicação no órgão transplantado. Essa noção é reforçada pela rápida queda na carga viral nos pacientes que se submetem a transplantectomia, a despeito da continuação da imunossupressão^{49,59}.

Por outro lado, a carga viral permanece substancialmente baixa nos pacientes que apresentam viremia sem nefropatia detectada pela biópsia do enxerto. A replicação viral no enxerto não pode ser descartada nessa situação, pois pode estar presente, de forma bem limitada ou restrita, em focos que não foram detectados pela biópsia e que presumivelmente não estão levando à disfunção do enxerto.

Logo, pacientes que apresentam carga viral baixa pelo PCR podem ter replicação nos rins, mas possivelmente não é suficiente para causar disfunção do enxerto. Talvez pacientes com BKV circulante, mas sem comprometimento renal, possam, em última análise, beneficiar-se da redução do nível da imunossupressão.

- **Biópsia do enxerto** – a presença de células *decoy*, PCR-DNA para BKV e biópsia renal positiva indica replicação viral, viremia e doença renal, respectivamente.

É sugerido o seguimento com citologia urinária nas consultas de rotina, PCR nos casos positivos para células *decoy* e confirmação diagnóstica com biópsia do enxerto, o que permitiria ainda o diagnóstico de outros fatores patológicos como rejeição e toxicidade aos inibidores de calcineurina, os quais podem afetar a estratégia de intervenção.

Essa intervenção, por outro lado, pode basear-se apenas na utilização do PCR-DNA para BKV e possivelmente na detecção das células *decoy*, uma vez que um terço das biópsias dos pacientes com BKVN pode não ser diagnosticado⁶⁰.

A monitorização regular com PCR-DNA para BKV é necessária também para avaliar a resposta terapêutica⁴⁹, o que, mais uma vez, não pode ser substituído pela biópsia.

TRATAMENTO

Profilaxia – o grande aumento na incidência de nefropatia pelo BKV (BKVN) nos últimos anos pode até ser atribuído ao crescimento da realização de biópsias e progresso nos métodos para a identificação das causas da disfunção do enxerto. No entanto, é mais provável que seja conseqüente à introdução de novos agentes imunossupressores mais potentes, resultando no aumento da carga de imunossupressão total. Parece também que o nível dessa imunossupressão seja mais importante do que o uso de determinado agente imunossupressor específico, embora ainda seja uma questão controversa.

Toda terapia profilática é baseada no entendimento de que uma população inteira está sob risco substancial para infecção e merece tratamento preventivo.

A diminuição do nível de imunossupressão, particularmente em pacientes idosos, mostrou claramente a

redução da incidência de BKVN³². Essas diminuições da dose das drogas imunossupressoras reduzem a carga viral, porém aumentam o risco de rejeição. É necessário um rigoroso seguimento desses pacientes.

A nefrite intersticial associada à infecção pelo BKV pode levar à fibrose progressiva e à nefropatia crônica do enxerto, sendo, portanto, muito importante que o reconhecimento diagnóstico dessa entidade seja precoce, antes que ocorra o dano tubulointersticial com progressão para fibrose.

Terapia preemptiva – o uso de agentes antimicrobianos para prevenir uma infecção específica pode estar associado a exames microbiológicos de atividade da doença que predizem a maior probabilidade de doença invasiva.

Embora ainda não exista definição clara de uma estratificação do risco para o desenvolvimento de BKVN em transplantados renais, já podemos identificar alguns fatores determinantes e moduladores dessa afecção, cuja presença justifica a realização de rastreamento para a detecção do vírus e sua doença nesses pacientes. Isso se deve principalmente ao diagnóstico precoce porque ele melhora a resposta à redução da imunossupressão, com maior probabilidade de estabilização ou aumento da função do enxerto e depuração da viremia, reduzindo ainda a perda do enxerto se atuarmos antes da instalação da nefropatia crônica do enxerto.

Na prática clínica, devemos indicar nos pacientes de maior risco e sempre que houver elevação da creatinina (atenção especial para aqueles casos de “rejeição” que não respondem ao tratamento) a pesquisa de células *decoy* na urina e idealmente quantificação do PCR-DNA viral plasmático.

A presença e a intensidade da carga viral do BKV estão correlacionadas com o risco de nefropatia sintomática^{45,59}, sendo a base da identificação dos pacientes sob risco de desenvolver a doença (BKVN) e que, portanto, são candidatos à terapia preemptiva, beneficiando-se da redução dos níveis de imunossupressão mesmo que ainda não existam sinais de disfunção renal.

INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Redução da imunossupressão

Não existem protocolos validados para o tratamento da BKVN. O tratamento é baseado principalmente na redução da imunossupressão, embora venha crescendo o entusiasmo pela terapia antiviral com cidofovir⁶¹⁻⁶³ e pela conversão para um imunossupressor com atividade antiviral à leflunomida⁶⁴⁻⁶⁶.

Apesar de a positividade do PCR-DNA no plasma se correlacionar bem com o grau de acometimento do enxerto renal, devemos, nessa situação, realizar a biópsia do enxerto, pois, apesar de não aumentar a sensibilidade diagnóstica para BKVN, pode identificar outros fatores patológicos que podem impactar na estratégia de intervenção, como, por exemplo, rejeição aguda, nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina e elevado grau de fibrose.

A rejeição aguda é a principal desordem que mais se confunde com a BKVN¹⁰. Pacientes com BKVN tratados com o aumento do nível da imunossupressão tiveram alta incidência de perda do enxerto^{32,40,41}. Por outro lado, a redução do nível de imunossupressão pode estabilizar ou reduzir a velocidade do declínio da função do enxerto nesses pacientes, mas aumenta o risco de rejeição^{9,27,34}.

O objetivo da redução da imunossupressão é diminuir a replicação viral sem provocar rejeição aguda. O estágio da BKVN e a presença de rejeição concorrente ou subsequente à redução da imunossupressão são determinantes importantes do sucesso final. A monitorização da carga viral pelo PCR-DNA plasmático constitui-se em um guia bastante útil, que permite novas modificações e ajustes necessários na imunossupressão (Quadro 46.1).

Quadro 46.1 – Redução da imunossupressão.

Com RA concorrente – primeiro tratamento anti-rejeição, seguido de redução da carga da imunossupressão

Sem RA associada – reduzir, trocar ou suspender o regime imunossupressor em uso: sucesso em 50 a 90% dos casos (definido pela estabilização da função)

Estratégias:

Descontinuar o agente antimetabólico (MMF, AZA) e reduzir a dose do inibidor de calcineurina^{4,67}

Ciclosporina – 100-150ng/mL

Tacrolimus – 3-5ng/mL

Trocar tacrolimus por ciclosporina, o que indiretamente reduziria o MMF⁶⁸

Substituir o inibidor calcineurina por agente com atividade antiproliferativa como o sirolimus (SRL)^{37,45,69}

(ex., TAC + MMF + PRED – SRL + MMF + PRED)

Regime com agente com presumida atividade antiviral como o leflunomida⁶⁶

(ex., TAC + MMF + PRED – TAC + LFE + PRED)

RA = rejeição ajuda; TAC = tacrolimus; MMF = micofenolato mofetil; PRED = prednisona; SRL = sirolimus; LFE = leflunomida.

Leflunomida

A leflunomida, um potente inibidor da síntese de pirimidinas aprovado para o tratamento da artrite reumatóide (Arava[®]), é uma droga imunossupressora cujo metabolito ativo A 77 1726 possui substancial atividade antiviral *in vitro* e em animais⁷⁰ e parece ser eficaz em humanos⁶⁴.

Essa droga tem sido indicada para quebrar o círculo vicioso rejeição, tratamento anti-rejeição e progressão da BKVN. O tratamento consiste na suspensão do MMF e diminuição da dose da anticalcineurina, seguida da dose de ataque de 100mg de leflunomida por dia durante cinco dias, passando para dose de manutenção de 20 a 60mg por dia, com nível sérico-alvo entre 50 e 100µg/mL (melhores resultados com nível sérico > 40µg/mL). A leflunomida inibe a replicação das partículas virais (*virion envelope assembly*)⁶⁵.

Cidofovir

É um nucleotídeo análogo da citosina que tem atividade contra vários DNA vírus, utilizado para o tratamento da retinite causada pelo CMV e para o tratamento da leucoencefalopatia multifocal progressiva causada pelo poliomavírus JC nos pacientes com AIDS⁷¹.

O cidofovir age inibindo a ação da DNA polimerase⁷² e, como o BKV, não possui em seu genoma essa terapia antiviral deveria ter uma ação limitada. No entanto, acredita-se que o cidofovir possa reduzir o pool de células permissivas ao BKV por meio de sua ação antiproliferativa. Ainda existem poucos dados no tratamento da BKVN em humanos^{61-63,73}. É necessária, portanto, a realização de *trials* controlados para a definição da dose ideal, a toxicidade e o melhor papel desse antiviral no tratamento dos pacientes transplantados renais com BKVN.

O cidofovir acumula-se nas células epiteliais tubulares, sendo altamente nefrotóxico nas doses habituais, com desenvolvimento de proteinúria e/ou insuficiência renal em 20% dos pacientes⁷¹.

No entanto, baixas doses dessa droga, em torno de 1/10 da usada para o tratamento da retinite pelo CMV, têm sido associadas com a redução da uremia e estabilização da função renal, sem toxicidade significativa⁶¹⁻⁶³.

Doses por via intravenosa de 0,25mg/kg diluídos em 1.000mL de soro fisiológico a 0,9% devem ser precedidas pela hidratação com 1.000mL de soro fisiológico a 0,9%, aplicadas a cada duas semanas, durante três a seis meses^{61,63} dependendo da resposta (diminuição da viremia/melhora da função).

Imunoglobulina por via intravenosa

Em decorrência da alta prevalência do BKV na população geral, a imunoglobulina por via intravenosa deve conter anticorpos contra o BKV, podendo, portanto, ser efetiva no tratamento da infecção por esse vírus. Também vem-se mostrando efetiva no tratamento da rejeição aguda refratária⁷⁴. Deve-se considerar sua utilização na BKVN associada à rejeição aguda (500mg/kg/dia por três a sete dias).

RE-TRANSPLANTE

Existem relatos de casos de ocorrência de nova BKVN após re-transplante em que foi realizada nefrectomia prévia do antigo enxerto renal, BKVN de novo⁷⁵.

A nefrectomia não é pré-requisito para o re-transplante após a perda do enxerto por BKVN, exceto se houver persistência da replicação viral (viremia). Devemos ter atenção especial àqueles pacientes com transplante duplo rim e pâncreas, com perda do rim por BKVN e que mantêm a imunossupressão para o enxerto pancreático, pois a viremia prolongada durante a imunossupressão continuada pode levar à PTLN (doença linfoproliferativa pós-transplante) pela transformação maligna mediada pelo BKV²².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KILHAM L: Isolation in suckling mice of a virus from C3H mice harboring Bittner milk agent. *Science* 116:391-392, 1952.
2. GROSS L: A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 83:414-421, 1953.
3. ZURHEIN G, CHOU SM: Particles resembling papovaviruses in human cerebral demyelinating disease. *Science*, 148:1477-1479, 1965.
4. GARDNER SD, FIELD AM, COLEMAN DV, HULME B: New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1:1253-1257, 1971.
5. PADGETT BL, WALKER DL, ZURHEIN GM: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencefalopathy. *Lancet* 1:1257-1260, 1971.
6. KNOWLES WA: The epidemiology of BK virus and the occurrence of antigenic and genomic subtypes, in *Human Polyoma Viruses, Molecular and Clinical Perspectives*, edited by Khalili K, Stoner GL, New York, Wiley-Liss, 2001, pp 527-559.
7. SHAH KV: Polyoma viruses, in *Fields Virology* (3rd ed), edited by Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 2027-2043.
8. SHAH KV, DANIEL RW, WARSZAWSKI RM: High prevalence of antibodies to BK virus, an sv 40 - related papova virus, in residents in Maryland. *J Infect Dis* 128:784-787, 1973.
9. MYLONAKIS E, GOES N, RUBIN RH, et al: BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 72:1587-1592, 2001.
10. PAHARI A, REES L: BK virus - associated renal problems - clinical implications. *Pediatr Nephrol* 18:743-748, 2003.
11. CHESTERS PM, HERITAGE J, MCCANCE DJ: Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in desiated tissues. *J Infect Dis* 147:676-684, 1983.
12. COLEMAN DV, WOLFENDALE MR, DANIEL RA: A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy. *J Infect Dis* 142:1-8, 1980.
13. HOGAN TF, PADGETT BL, WALKER DL, et al: Survey of human polyomavirus (JCV, BKV) infections in 139 patients with lung cancer, breast cancer, melanoma, or lymphoma. *Prog Clin Biol Res* 105:311-324, 1983.
14. MARKOWITZ RB, THOMPSON HC, MUELLER JE, et al: Incidence of BK virus and JC virus viremia in human immunodeficiency virus - infected and - uninfected subjects. *J Infect Dis* 167:13-20, 1993.
15. SUNDSKJORD A, FLAEGSTAD T, FLO R: BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1 - infected persons: prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis* 169:485-490, 1994.
16. DEMETER LM: JC, BK and other polyoma viruses, progressive multifocal leukoencephalopathy, in *Principles and Practice of Infectious Diseases* (5th ed), edited by Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 1645-1649.
17. RANDHAWA PS, DEMETRIS AJ: Nephropathy due to polyomavirus tipe BK. *N Engl J Med* 342:1361-1363, 2000.
18. HARIRIAN A, RAMOS ER, DRACHENBERG CB, et al: Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient. *Transplantation* 73:1350-1353, 2002.
19. REPLOEG MD, STORCH GA, CLIFFORD DB: BK virus: a clinical review. *Clin Infect Dis* 33:191-202, 2001.
20. CORALLINI A, PAGNANI M, CAPUTO A, et al: Cooperation in oncogenesis between BK virus early region gene and the activated human c - Harvey ras oncogene. *J Gen Virol* 69(Pt 10):2671-2679, 1988.
21. BENJAMIN TL: Polyomavirus: old findings and new challenges. *Virology* 289:167-173, 2001.
22. TROFE J, GABER LW, STRATTA RJ, et al: Polyomavirus in kidney and kidney - pancreas transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 5:21-28, 2003.

23. RANDHAWA P, BAKSH F, AOKI N, et al: JC Virus infection in allograft kidneys: analysis by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Transplantation* 71:1300-1303, 2001.
24. FISHMAN JA: BK virus nephropathy – polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med* 347:527-530, 2002.
25. MACKENZIE EF, POULDING JM, HARRISON PR, AMER B: Human polyomavirus (HPV) – a significant pathogen in renal transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 15:352-360, 1978.
26. GARDNER SD, MACKENZIE EF, SMITH L, PORTEN AA: Prospective study of the human polyoma viruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 37:578-586, 1984.
27. HOGAN TF, BORDEN EC, McBAIN JA, et al: Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 92:373-378, 1980.
28. ANDREWS CA, SHAH KV, DANIEL RW, et al: A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis* 158:176-181, 1988.
29. PAPPO O, DEMETRIS AJ, RATKOW RB, RANDHAWA PS: Human polyomavirus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 9:105-109, 1996.
30. MATHUR VS, OLSON JL, DARRAGH TM, YEN TSB: Polyomavirus – induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 29:754-758, 1997.
31. PURIGHALLA R, SHAPIRO R, McCAULEY J, RANDHAWA P: BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 26:671-673, 1995.
32. RAMOS E, DRACHENBERG CB, PORTOCARRERO M, et al: BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transplant* 16:143-153, 2002.
33. RANDHAWA PS, FINKELSTEIN S, SCANTLUBURY V, et al: Human polyomavirus – associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 67:103-109, 1999.
34. BINET I, NICKELEIT V, HIRSCH HH, et al: Polyomavirus, disease under new immunosuppressive drugs a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67:918-922, 1999.
35. NICKELEIT V, HIRSCH HH, BINET IF, et al: Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 10:1080-1089, 1999.
36. COLEMAN DV, MACKENZIE EF, GARDNER SB, et al: Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. *J Clin Pathol* 31:338-347, 1978.
37. RAMOS E, DRACHENBERG CB, PAPADIMITRIOU JC: Clinical course of polyomavirus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 13:2145-2151, 2002.
38. GEETHA D, TALUSAN Y, RACUSEN L: Human polyomavirus causing renal allograft dysfunction (abstract). *Transplantation* 69(Suppl):S-387, 2000.
39. HIRSCH HH: Polyomavirus BK nephropathy: a (re-) emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2:25-30, 2002.
40. HIRSCH HH: BK virus replication and disease in solid organ transplant recipients: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 48:262-268, 2003.
41. BUEHRIG CK, LAGER DJ, STEGALL MD, et al: Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyoma virus – associated nephropathy. *Kidney Int* 64:665-673, 2003.
42. DRACHENBERG CB, HIRSCH HH, RAMOS E, PAPADIMITRIOU JH: Polyomavirus disease in renal transplantation: review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 36:1245-1255, 2005.
43. van GORDER MA, DELLA PELLE P, HENSON JW, et al: Cynomolgus polyomavirus infection: a new member of the polyoma virus family causes interstitial nephritis, ureteritis, and enteritis in immunosuppressed cynomolgus monkeys. *Am J Pathol* 154:1273-1284, 1999.
44. COLVIN RB: Renal transplant pathology, in *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (5th ed), edited by: Jennett JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 1409-1540.
45. HIRSCH HH, KNOWLES W, DICKEMMAMM M, et al: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal – transplant recipients. *N Engl J Med* 397:488-496, 2002.
46. MENGEL M, MARWEDEL M, RADERMACHER J: Incidence of polyomavirus – nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 18:1190-1196, 2003.
47. NICKELEIT V, HIRSCH HH, ZELLER M: BK-virus nephropathy in renal transplant tubular necrosis. MHC – class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 15:324-332, 2000.
48. FINK JC, WILLAND AM, ROCHUSSEN JR, et al: The increased incidence of BK polyomavirus in renal transplant recipients treated with Prograf (abstract). *Transplantation* 69(Suppl):S-385, 2000.
49. NICKELEIT V, KLIMKAIT T, BINET IF, et al: Testing for polyomavirus type BK in plasma to identify renal – allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 342:1309-1315, 2000.
50. ATENCIO IA, SHADAN FF, ZHOV XJ, et al: Adult mouse kidney become permissive to acute polyomavirus infection and reactive persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *J Virol* 67:1424-1432, 1993.
51. PRIFTAKIS B, BOGDANOVIC G, TYDEN G, DALIANIS T: Polyoma viraemia in renal transplant patients is not correlated to the cold ischemia period or to rejection episodes. *J Clin Microbiol* 38:406-407, 2000.
52. DONNAHOO KK, SHAMES BD, HARKEN AH, MELDRUM DR: The role of tumor necrosis factor in renal ischemia – reperfusion injury. *J Urol* 162:196-203, 1999.
53. RAMOS ER, DRACHENBERG CB, PAPADIMITRIOU JC: Impact of prospective urine cytology on graft function for earlier diagnosis of polyomavirus nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 13:378A, 2002.
54. SHAH KV: Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:754-755, 2000.
55. SMITH JM, McDONALD RA, FINN LS, et al: Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 4:2109-2117, 2004.
56. GINEVRI F, De SANTIS R, COMOLI P, et al: Polyomavirus BK infection in pediatric kidney – allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 75:1266-1270, 2003.
57. BAKSH FK, FINKELSTEIN SD, SWALSKY PA, et al: Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus – associated interstitial nephritis after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 38:354-365, 2001.
58. MAYR M, NICKELEIT V, HIRSCH HH, et al: Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 38:E13, 2001.
59. LIMAYE AP, JEROME KR, KULU CS: Quantitation of BKV load in serum for the diagnosis of BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 183:1669-1672, 2001.
60. DRACHENBERG CB, PAPADIMITRIOU JC, HIRSCH HH, et al: Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 4:2082-2092, 2004.
61. VATS A, SHAPIRO R, RANDHAWA S: Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus – associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 75:105-112, 2003.
62. KADAMBI PV, JOSEPHSON MA, WILLIAMS J: Treatment of refractory BK-virus associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 3:186-191, 2003.
63. OLA B, HILDE T, KARSTON M, et al: Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 17:2023-2025, 2002.

64. WILLIAMS JW, JAVAID B, KADAMBI PV, GILLEN D, et al: Leflunomide for polyoma virus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 352:1157-1158, 2005.
65. KNIGHT DA, HEJMANOWSKY AQ, DIERKSHEIDE JE, et al: Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 71:170-174, 2001.
66. PODUVAL RD, KADAMBI PV, JAVAID B, et al: Leflunomide – a potential new therapeutic agent for BK nephropathy (abstract). *Am J Transplant* 3:186-191, 2003.
67. RAMOS E, DRACHEMBERG LB, PORTOCARRERO M: Effects of type of immunosuppression reduction in patients with BK allograft nephropathy (abstract). *Am J Transplant* 3:561, 2003.
68. GERBASE MW, FATHI M, SPILIOPOULOS A, et al: Pharmacokinetics of mycophenolic acid associated with calcineurin inhibitors: long-term monitoring in stable lung recipients with and without cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 22:587-596, 2003.
69. WALI R, DRACHENBERG CB, HIRSCH HH: Early detection of BK virus associated nephropathy in renal allograft recipients and modifications of immunosuppressive therapy to combinations with sirolimus and prednisone is associated with a reduction in BK viremia and improvement of allograft function (abstract). *Am J Transplant* 3:371, 2003.
70. WALDMAN WJ, KNIGHT DA, BLINDER L: Inhibition of cytomegalovirus in vitro and in vivo by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Intervirology* 42:412-418, 1999.
71. VANDERCAM B, MOREAU M, GOFFIN E, et al: Cidofovir – induced end stage renal failure. *Clin Infect Dis* 29:948-949, 1999.
72. NAESENS L, De CLERCQ E: Recent developments in herpes virus therapy. *Herpes* 8:12-16, 2001.
73. KELLER LS, PEH CA, NOLAN J, et al: BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial Transplant* 18:1013-1014, 2003.
74. CASADEI DH, del C RIAL M, OPELZ G, et al: A randomized and prospective study comparing treatment with high – dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 71: 53-58, 2001.
75. RAMOS E, DRACHEMBERG CB, LU: Retransplant in patients whose first renal allograft was lost to BK – associated nephropathy (abstract). *Am J Transplant* 3:189, 2003.

MODELO PARA ORGANIZAÇÃO DE UM PROGRAMA DE TRANSPLANTES RENAI EM LARGA ESCALA, DENTRO DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES

José Osmar Medina Pestana
Maria Lúcia dos Santos Vaz
Hélio Tedesco Silva Júnior



INTRODUÇÃO

O Brasil vem desenvolvendo eficientes modelos de assistência pública para procedimentos de alto custo, acima do esperado para países em desenvolvimento¹. Dois bons exemplos são o atendimento a portadores de HIV e o programa de transplante de órgãos, cujas atividades foram regulamentadas pelo governo, que também custeia todo o tratamento, inclusive as drogas de uso contínuo. Uma das principais razões do sucesso desses programas é o investimento na formação de profissionais brasileiros em programas de pós-graduação nos Estados Unidos e na Europa, nos últimos 30 anos, patrocinados por agências federais e estaduais. Após o retorno, esses profissionais ocupam posições importantes em Universidades, liderando o desenvolvimento desses programas suportando uma população de 175 milhões de habitantes, distribuída em uma área de 8.200.000 quilômetros quadrados, com um produto interno bruto (PIB) ao redor de 700 bilhões de dólares, dos quais apenas 5% (cerca de 35 bilhões ou 200 dólares por pessoa) são destinados, anualmente, ao sistema público de saúde, gerando expectativa de vida ao nascimento de 71 anos, índice de fertilidade de 2,1 e taxa de mortalidade neonatal de 35 para cada 1.000 nascidos vivos (IBGE, 2005).

O Ministério da Saúde regula e controla a doação de órgãos em todo o País e as Organizações de Procura de Órgãos estão geralmente vinculadas a Hospitais Universitários. As listas de espera para transplante são organizadas regionalmente, em cada estado. A

alocação dos órgãos é centralizada na Secretaria Estadual de Saúde e supervisionada pelo Ministério Público. Menos de 5% dos transplantes são realizados por instituições privadas de saúde, também regulamentadas e monitoradas pelo governo federal¹.

O desenho do programa de transplante renal em larga escala nasceu no Hospital do Rim e Hipertensão, fundado há sete anos (1998) como órgão suplementar do Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Possui 90 leitos destinados ao tratamento da maioria das doenças renais, ocupados principalmente por transplantados. O programa de transplantes foi iniciado com a intenção de realizar pelo menos um transplante ao dia, sendo esse objetivo ultrapassado nos últimos cinco anos. Descrevemos sua organização, incluindo os recursos humanos e a logística de suporte para selecionar, realizar e acompanhar esse grande número de pacientes. Os resultados apresentados demonstram melhora progressiva nas sobrevidas do enxerto e do paciente, atestando que a sobrecarga de trabalho não apresentou impacto negativo na qualidade de assistência médica prestada aos pacientes. Discutimos as dificuldades, as limitações e as possíveis soluções observadas nesse programa que podem colaborar com as diretrizes da “Aliança Global para Transplante” proposta pela Sociedade Internacional de Transplantes, para melhorar o acesso dos pacientes à realização do transplante em todos os continentes (<http://www.transplantation-soc.org/globalalliance.php>).

PROGRAMA NACIONAL BRASILEIRO

1. Lista de espera – estima-se que existam aproximadamente 58.000 pacientes em diálise no Brasil, com uma prevalência de 340 por milhão de habitantes, abaixo do que é encontrado em outros países, como Japão, EUA e Espanha^{2,3}. O programa nacional de transplante permite que todos os pacientes que se encontrem em diálise possam receber um transplante renal de doador cadáver e encoraja a inscrição da maioria dos pacientes em lista de espera, a menos que apresente contra-indicação absoluta. Com base nessa política, aproximadamente 70% dos pacientes em programa crônico de diálise encontram-se na lista de espera por um transplante renal com doador cadáver, em contraste com outros países, onde apenas 30 a 50% dessa população encontra-se listada³. As recomendadas periódicas avaliações clínicas, cardiovascular e urológica, especialmente nos pacientes diabéticos e idosos, não têm sido uniformemente realizadas, considerando a imprevisibilidade do tempo de espera decorrente da seleção baseada, predominantemente, na compatibilidade HLA. Desde 2002, o algoritmo em uso soma 3,2 e 0,5 pontos para cada compatibilidade encontrada, respectivamente, nos *loci* DR, B e A, sendo o tempo de espera considerado somente nos casos de empate na pontuação HLA. Anteriormente, a seleção dos pacientes era baseada exclusivamente no tempo em diálise, e um número razoável de pacientes do início da lista podia ser adequadamente avaliado e preparado. Atualmente, o tempo médio de espera na lista de transplante é de aproximadamente 50 a 60 meses, mas, tendo com base a seleção HLA, pacientes recém-admitidos em diálise podem ser selecionados por apresentarem maior compatibilidade que os demais. Desde o início dos anos 80 e até recentemente, os centros brasileiros de transplante realizavam mais transplantes com doador vivo que com doador cadáver. O número e a porcentagem de transplantes renais com doador cadáver cresceram de 862 (49%), em 1996, para 1.790 (53%), em 2004, superando o número de transplantes com doador vivo pela primeira vez^{4,5}, possivelmente em decorrência da organização e regulamentação do sistema de procura e alocação de órgãos de cadáver¹.
2. Procura de órgãos – a obtenção de órgãos de doador cadáver aumentou de 2,5 para 7 por milhão de habitantes no Brasil, nos últimos cinco anos⁴. De acordo com o sistema nacional de transplantes, cada um dos 27 estados brasileiros possui uma Central de Notificação, Doação e Procura de Órgãos (CNCDO), localizada na Secretaria Estadual da Saúde, e que coordena uma ou mais Organização de Procura de Órgãos (OPO), dependendo do tamanho da população do estado. Dentro da região metropolitana da cidade de São Paulo, que possui aproximadamente 18 milhões de habitantes, existem quatro OPO regionais. Um fato interessante e diferente, especialmente quando comparado com o sistema americano⁶, é que a

maioria das OPO é coordenada e trabalha em conjunto com um grande centro universitário de transplante. A regulamentação nacional estabelece como obrigatória a notificação de todos os potenciais doadores de órgãos para a central estadual da CNCDO. Essa organização, por sua vez, comunica à OPO regional apropriada, que se encarrega de: a) confirmar o diagnóstico de morte cerebral; b) providenciar o consentimento informado para a doação dos órgãos, assinado por um membro da família (consentimento requerido); c) transportar o doador do hospital de origem para um centro de referência, devido à falta de infra-estrutura apropriada para a retirada dos órgãos no hospital local, fato que ocorre em aproximadamente 60% das notificações; d) comunicação com o laboratório de imunogenética para fornecer todo o material necessário para a tipagem HLA e a realização da prova cruzada; e) contatar e coordenar as equipes de transplante e adequar o tempo para a retirada dos órgãos, baseando-se nas orientações da CNCDO com relação aos pacientes selecionados para a alocação desses órgãos; f) orientar o destino do corpo de acordo com a legislação local.

3. Centros de transplante brasileiros – no final de 2004, existiam 138 centros de transplante renal registrados e autorizados, realizando, nesse ano, 3.332 transplantes, sendo que apenas 47 centros (34%) realizaram mais de 30 transplantes renais no ano. O número de transplantes por milhão de habitantes, por ano, é 20, comparado com 50 nos EUA, 30 na Inglaterra e 55 na Espanha^{4,7}. Havia também 29 centros de transplante cardíaco realizando um total de 204 transplantes, 42 centros de transplante hepático realizando 935 transplantes, 14 centros de transplante combinado de pâncreas e rim realizando 160 transplantes, 5 centros de transplante pulmonar realizando 42 transplantes e 154 centros de transplante de córnea realizando 6.532 transplantes⁴.

O PROGRAMA EM LARGA ESCALA DE TRANSPLANTE RENAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO E DO HOSPITAL DO RIM E HIPERTENSÃO

O programa de transplante renal da Instituição iniciou-se em 1976 como uma modalidade de tratamento para a insuficiência renal crônica dentro da disciplina de nefrologia. Na ocasião, eram realizados menos de 10 transplantes renais por ano. Em 1983, o programa foi totalmente reorganizado, obtendo uma área física com 12 leitos, conduzido por médicos, enfermeiros e auxiliares especializados e submetidos à educação continuada. Essas mudanças na organização e logística do setor levaram a um aumento progressivo no número anual de transplantes, de 31 em 1983 para 174 em 1998. O tempo de espera, dentro do setor público, ainda era grande, mesmo para os pacientes com doador vivo, que tinham que esperar até dois anos para ser transplantados,

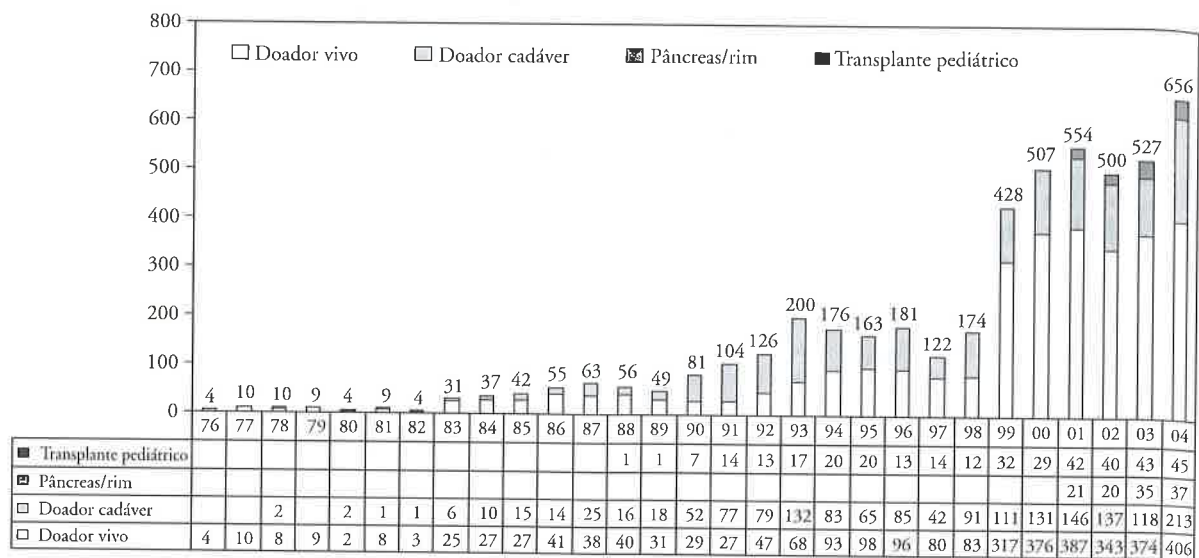


Figura 47.1 – Número de transplantes renais realizados na Universidade Federal de São Paulo (1976-2004).

o que levava muitos pacientes a utilizarem de maneira mandatória a assistência privada para a realização do transplante. A partir da inauguração do Hospital de Rim e Hipertensão, o número anual de transplantes renais aumentou substancialmente, alcançando 656 em 2004, incluindo um grande número de transplantes pediátricos (45) e transplantes combinados de rim e pâncreas (37), estes últimos iniciados a partir de 2000 como parte do mesmo programa. A idéia de construir esse novo prédio e de expandir suas atividades foi baseada na crescente demanda e também no aumento progressivo da experiência e expectativa de crescimento da equipe. Foram realizados 4.882 transplantes renais entre 1976 e 2004, sendo 3.172 entre janeiro de 1999 e dezembro de 2004 (Fig. 47.1).

PROGRAMA DE TRANSPLANTE RENAL COM DOADOR CADÁVER

Atualmente, a OPO regional, coordenada por esse serviço, cobre uma região de 7 milhões de habitantes. Uma enfermeira e cinco nefrologistas coordenam a organização e todo o processo de doação 24 horas por dia. Em casos duvidosos, um sistema hierárquico fornece a decisão sobre a realização ou não da doação dos órgãos, sendo muitas vezes essa decisão tomada pelo chefe do programa de transplante. A enfermeira e os nefrologistas realizam visitas de rotina aos hospitais pertencentes à OPO regional para averiguar a presença de potenciais doadores de órgãos, aprimorar o conhecimento sobre identificação e manutenção dos potenciais doadores e fortalecer a colaboração das equipes desses hospitais. Uma vez que a família autorize a doação dos órgãos, a CNCDO designa as equipes cirúrgicas que irão proceder a retirada de cada órgão de acordo com a lista de espera centralizada. De 1999 a 2004, o número de potenciais doadores nessa OPO aumentou de 196 para 461 por ano (Tabela 47.1).

Há 15 anos analisamos, pela primeira vez, o número de potenciais doadores da cidade de São Paulo por meio da revisão dos dados do Instituto Médico Legal, que realizara 11.607 necropsias naquele ano, sendo 74% vítimas de morte violenta, 85% homens, 72% com idade entre 15 e 45 anos. Considerando que 27% apresentavam traumatismo craniano como causa única de morte e, desses, 70% haviam recebido atendimento médico antes do óbito, concluímos que havia diariamente seis potenciais doadores na cidade de São Paulo (com 10 milhões de habitantes na ocasião) que eram vítimas de traumatismo craniano, além daqueles potenciais doadores, devido a acidente vascular cerebral e outras causas, não avaliados neste estudo⁸. O mesmo estudo foi repetido 10 anos depois, mostrando número similar de necropsias (12.504), mas com um número muito maior de notificações de morte cerebral (878 versus 148 por ano)⁵.

Problemas e soluções possíveis – atualmente, aproximadamente 50% dos pacientes com morte cerebral não estão em condições hemodinâmicas e clínicas adequadas para a doação dos órgãos quando notificados para as OPO. No último ano, dos 461 pacientes com diagnóstico clínico de morte cerebral, apenas 242 (52,5%) foram inicialmente considerados em condições clínicas adequadas para serem potenciais doadores. A falta de motivação da equipe médica que atende o potencial doador em iniciar o processo de doação e/ou falhas na organização das equipes de procura de órgãos são os fatores mais importantes que a recusa familiar ou a escassez de órgãos. Esse sistema pode ser melhorado e resultar em maior número de doadores com a criação e o desenvolvimento de coordenadores de transplante intra-hospitalares (semelhante ao modelo espanhol)⁹ e em educação continuada para um diagnóstico precoce e manutenção adequada dos potenciais doadores. Por outro lado, a contribuição do uso de doadores com cri-

Tabela 47.1 – Atividade anual da captação de órgãos, avaliação pré-transplante e seguimento pós-transplante entre 1999 e 2004.

Ano	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Captação de órgãos (números anuais)						
Notificações de morte cerebral	196	327	379	373	472	461
Consentimentos obtidos	128	178	208	199	237	242
Recusas familiares	85	114	132	127	140	106
Doadores efetivos	43 (22%)	64 (20%)	76 (20%)	72 (19%)	70 (15%)	104 (23%)
Avaliações pré-transplante (anual)(n)						
Total de consultas				6.184	6.648	5.904
Primeira consulta para doador vivo				519	738	768
Consultas para doador cadáver				1.047	1.647	1.805
Tipagens HLA				1.126	1.341	1.188
Prova cruzada				595	899	818
Exames laboratoriais				3.186	2.670	2.425
Arteriografias renais				319	332	467
Transplantes realizados/ano						
Doador vivo (n)	429	507	554	500	527	656
Doador cadáver (n)	317	376	408	363	409	443
	111	131	146	137	118	213
Atividades pós-transplante (n)						
Pacientes em seguimento		1.069	1.457	1.833	2.249	2.815
Consultas anuais		14.590	17.710	21.144	24.082	30.226
Biópsias renais anuais		641	658	614	459	648
Determinações laboratoriais		230.003	369.028	436.448	505.184	536.628
Ciclosporina		12.459	14.232	16.130	9.809	10.637
Tacrolimus		878	4.358	6.877	10.068	13.965
Sirolimus			190	1.177	3.893	8.896
Ácido micofenólico						215

térios expandidos deve ser mantida ou aumentar no futuro, considerando o aumento progressivo da expectativa de vida da população geral. Nessa análise, 55% (253/461) das mortes cerebrais foram secundárias a acidente vascular cerebral, fato que vem crescendo continuamente, desde 1999 (88/196, 45%). Essa relação também é vista entre os potenciais doadores em condição clínica adequada no momento em que a família assina o consentimento para doação (139/242, 57,4%) e também na porcentagem de doadores efetivos (56/104, 53,8%). Esse fato pode estar relacionado à redução do número de mortes resultantes da violência urbana. Nesta região existem aproximadamente 3.200 pacientes na lista de espera para transplante renal com doador cadáver e aproximadamente 25 novas inscrições por semana. Como citado anteriormente, não há critérios restritivos para o paciente se inscrever na lista, considerando que (1) é necessário um grande número de pacientes para obter o esperado benefício a longo prazo da seleção por compatibilidade HLA; (2) com um tempo médio de espera de 50 a 60 meses, é inviável para um centro único a realização de reavaliações periódicas, bem como prestar assistência individual a esses pacientes, considerando que anualmente apenas 10% deles serão transplantados. Uma melhor avaliação, tratamento adequado das co-morbidades e cuidadosa seleção dos candidatos certamente irão melhorar a sobrevida do transplante e são mais factíveis no sistema de seleção baseado no tempo de espera e preparo permanente dos primeiros

candidatos. Com a seleção baseada no HLA, a participação dos centros de diálise nesta avaliação periódica é mandatória, alimentando o banco de dados clínicos das instituições de transplante.

PROGRAMA DE TRANSPLANTE RENAL COM DOADOR VIVO

O programa de transplantes renais com doador vivo foi criado com base no modelo de referência de estações de trabalho, em que o paciente progride de uma a outra, até chegar ao ambulatório pós-transplante. Uma equipe para avaliação pré-transplante constituída de cinco nefrologistas, um assistente social, um psicólogo e três assistentes administrativos está organizada para a realização desse trabalho. A secretaria funciona das 8 às 18 horas, para organizar documentos e agendar as consultas, realizadas diariamente das 16 às 20 horas, cinco dias por semana. Os potenciais receptores têm sua primeira consulta agendada na mesma semana, após uma chamada telefônica, ou diretamente no hospital. Após a primeira consulta, os pacientes são encaminhados para os procedimentos seguintes, avaliação imunológica (HLA e prova cruzada), avaliação laboratorial, realização de arteriografia ou angiorressonância renal, de forma que após 30 a 60 dias é possível agendar a data do transplante. Todos esses testes são realizados dentro da própria instituição. Os pacientes deixam o hospital após cada procedimento, com a próxima consulta agendada,

evitando a necessidade de telefonemas adicionais. Habitualmente, são necessárias aproximadamente duas semanas para a seleção do melhor doador, baseada no desejo de doação, no senso comum, na compatibilidade HLA e no resultado da prova cruzada. São necessárias mais duas semanas para realizar os exames de avaliação do doador e uma semana para a arteriografia renal, com realização concomitante de imagem tardia aos 60 minutos para a identificação dos ureteres (dispensando a realização de urografia) e de cineangiocoronariografia para doadores com idade superior a 50 anos. Finalmente, uma última semana é destinada para averiguação de todos os exames realizados e agendamento do transplante. Esse calendário pode ser encurtado de acordo com a disponibilidade do doador para realizar todos os procedimentos em função de suas atividades profissionais regulares. Entretanto, é sempre dado tempo suficiente para a família para um completo entendimento das razões, riscos e possíveis benefícios da doação. A função renal do doador é avaliada por meio da depuração de creatinina de 24 horas, com um limite mínimo para doação de 80mL/min/1,73m². Os doadores selecionados realizam ultra-sonografia abdominal total, seguida por arteriografia ou angiressonância renal, dependendo da disponi-

bilidade. O limite de idade inferior para doação, legalmente, é de 21 anos, mas sempre relutamos em aceitar doadores com idade inferior a 30 anos, ou doação de filhos para pais, ou de jovens para receptores mais idosos. Não há restrição com relação à idade máxima para doação. O doador vivo mais idoso que selecionamos foi uma senhora de 81 anos, que doou o rim para o filho de 56 anos de idade, com sucesso. Com relação aos doadores idosos, a presença de lesão coronariana não necessariamente exclui a doação. Todos os pacientes são adequadamente avaliados, tratados quando necessário e podem ser considerados aptos para a doação após avaliação do risco cirúrgico. Quando uma avaliação não-nefrológica é necessária, ela também é realizada no mesmo ambulatório, com urologista, cardiologista, endocrinologista, gastroenterologista e pediatra. Para as demais especialidades, é necessário o encaminhamento para a disciplina correspondente. Finalmente, desde o último ano, um médico generalista vem acompanhando todos os doadores, pelo menos anualmente, originando um registro clínico de evolução dos doadores. O quadro 47.1 mostra um algoritmo e os testes realizados para a seleção do doador. A tabela 47.1 resume os números dessas atividades nos últimos três anos.

Quadro 47.1 – Algoritmo das avaliações para receptores de transplante renal com doador vivo.

1. Primeira consulta agendada por telefone
2. Semana 1:
 - Primeira consulta – avaliação dos riscos/benefícios e discussão
 - Avaliação clínica/social/psicológica do receptor
 - Avaliação dos riscos/benefícios e expectativas
 - Discussão e seleção dos potenciais doadores
 - Aspectos legais
 - Identificação dos potenciais doadores
3. Semana 2:
 - Imunogenética – tipagem HLA e prova cruzada
4. Semana 3:
 - Seleção do doador (com base na compatibilidade HLA, idade, decisão familiar)
5. Semana 4:
 - Avaliação do doador (hematológica/bioquímica/eletrocardiograma/radiografia do tórax/ultra-sonografia abdominal, todos realizados no mesmo dia)
6. Semana 5:
 - Revisão de toda a avaliação clínica e laboratorial do doador
7. Semana 6:
 - Arteriografia/urografia (com coronariografia para doadores com idade superior a 50 anos)
8. Semana 7:
 - Programação da data do transplante
 - Revisão das condições do doador e receptor – agendamento do transplante
 - Documentação legal enviada na semana anterior ao transplante
 - Nova prova cruzada uma semana antes do transplante
 - Admissão hospitalar: na véspera da cirurgia
 - Repetição da tipagem ABO
 - Avaliação pré-anestésica
 - Avaliação hematológica/bioquímica/radiografia do tórax e eletrocardiograma de rotina para doador e receptor
 - Cirurgia do transplante

Apesar do grande número de transplantes com doador vivo, a decisão é sempre complexa e extensivamente discutida entre os membros da família. De acordo com a regulamentação nacional, a doação entre vivos é permitida somente entre parentes até quarto grau ou entre cônjuges. Como citado anteriormente, considerando-se a alta mortalidade relativa após a doação renal (3 por 10.000) e a falta de dados precisos sobre o impacto da doação na função renal do rim remanescente a longo prazo¹⁰, relutamos em aceitar doadores jovens (idade inferior a 30 anos), mesmo quando são filhos propostos a doar para os pais. Também não são aceitos doadores não-relacionados, troca de doadores vivos ou doações com caráter altruísta de não-aparentados.

Problemas e soluções possíveis – o programa de transplante renal com doador vivo está organizado separadamente do programa com doador cadáver, de forma que os pacientes que possuem um potencial doador vivo são preparados para transplante independentemente de se encontrarem na lista de espera. A realização de um grande número de transplantes renais com doador vivo, quando comparado com doador cadáver, não expressa nenhuma preferência por esse tipo de transplante, mas reflete uma consequência da grande demanda desses pacientes, que é referenciada em função da eficiência desse programa. As opiniões e as restrições quanto ao uso de doadores vivos estão embasadas no fato de que a diálise pode oferecer uma qualidade de vida razoável, não suficientemente inferior ao transplante, para justificar o uso irrestrito de doadores vivos. Além disso, o aumento da expectativa de vida poderá tornar necessária a presença dos dois rins para manter uma função adequada por mais de 70 ou 80 anos, considerando o aumento da prevalência de obesidade, hipertensão, diabetes e doenças vasculares. Com base nesses argumentos, acreditamos que a doação em vida, com a plena consciência dos seus riscos, só se justifica quando fundamentada em forte relação afetiva entre o doador e o receptor, sendo nosso paradigma a doação de pais para filhos.

IMUNOGENÉTICA

O departamento de tipagem tecidual e imunogenética funciona 24 horas por dia e possui 45 funcionários, incluindo um médico. São usadas as técnicas-padrão para a tipagem HLA (microlinfocitotoxicidade e PCR – reação em cadeia de polimerase para tipagem do *locus* DR), prova cruzada (microlinfocitotoxicidade – CDC, CDC-AGH) e reatividade contra painel (PRA). As células são testadas contra o soro mais recente do paciente (menos de três meses) e contra o pico da PRA. Em 2004, para o programa de transplante renal com doador vivo, foram realizadas 2.555 tipagens HLA (819 receptores e 1.736 potenciais doadores) e 2.167 provas cruzadas. Para o programa de transplante renal com doador cadáver foram realizadas 1.302 tipagens HLA (1.167 novos receptores e 135 doadores) e 3.298 provas cruzadas. Foram realizados, no total, 10.588 PRA. Todos esses exames são remunerados pelo sistema público de saúde.

UNIDADE DE TRANSPLANTE HOSPITALAR

Espaço físico

É constituído por dois andares, cada um com 24 leitos em 10 quartos de dois leitos e um de quatro leitos, destinados a novos transplantes ou reinternações. Seis nefrologistas (três no período das 7 às 13 horas e três das 13 às 19 horas) coordenam os cuidados dos pacientes, auxiliados por residentes, pós-graduandos e médicos visitantes. Em cada andar trabalham também dois enfermeiros, 16 técnicos e um auxiliar administrativo. Todas as noites e durante os finais de semana, cada andar é atendido por um médico plantonista, que permanece no local, durante todo seu turno. Um grupo de especialistas também auxilia diariamente no atendimento aos pacientes, o qual inclui infectologistas, cardiologistas, endocrinologistas, hematologistas, pediatras e cirurgões gerais e vasculares. Em dois outros andares, estão disponíveis 20 leitos para atendimento de pacientes de convênio privado.

Hospital-dia

Possui 12 leitos para a realização de procedimentos diários, como biópsia renal, angiografia, colocação ou remoção de cateteres. São realizadas, diariamente, duas a três biópsias de rim transplantado, guiadas por ultrasonografia, pelo nefrologista, na beira do leito.

Centro cirúrgico

Possui quatro salas cirúrgicas totalmente equipadas e cinco leitos de recuperação destinados também aos doadores antes de retornarem à enfermaria. Existem 11 cirurgões divididos em equipes de três cirurgões por dia, para cada dia da semana, de segunda a sábado, com plantões nos finais de semana. Cada equipe é responsável por todas as retiradas de órgãos e pelos transplantes do dia. Por outro lado, incentivamos cada cirurgião a acompanhar qualquer complicação cirúrgica do transplante realizado por ele.

Procedimento cirúrgico

Doador vivo – a nefrectomia do doador habitualmente é realizada por meio de técnica subcostal anterior¹¹, sob anestesia geral, com tempo médio de internação de 2,9 dias. Não utilizamos técnica laparoscópica para nefrectomia em função da falta de análise detalhada dos seus riscos e do alto custo associados ao procedimento quando comparado com a técnica atual realizada por meio de pequena incisão (6 a 9cm), com curto tempo de internação, número reduzido de complicações e baixa intensidade de dor relatada pelos pacientes^{12,13}.

Os receptores recebem o órgão sob anestesia geral, por meio da incisão tradicional de Gibson. As anastomoses vasculares são realizadas de forma término-terminal nos vasos ilíacos externos. É realizada anastomose ureterovesical externa, exceto nos casos de anormalidades anatômicas. O uso de cateter de duplo J é decisão da equipe cirúrgica no momento do transplante, e a sonda vesical de Foley permanece habitualmente por

quatro dias. Durante 2003, em 527 transplantes analisados, a técnica de Gregoir foi utilizada em 81% das anastomoses da bexiga, seguida pela técnica de Politano em 16,1%. Dezesesseis por cento dos transplantes utilizaram cateter de duplo J. Ocorreram 13 fístulas urinárias (2,6%), 4 trombozes arteriais (0,8%) e 3 trombozes venosas (0,6%), 10 casos de estenose da artéria renal (2%) com necessidade de angioplastia e colocação de *stent* e 5 (1%) casos de linfocele com necessidade de correção cirúrgica. A média de permanência hospitalar do receptor foi de 9,2 dias (3 a 67, média de 7) para os transplantes com doador vivo e 18,4 dias (6 a 156, média de 12) para os transplantes com doador cadáver. Durante os últimos cinco anos, acumulamos 93 casos de estenose de artéria renal tratados com sucesso, por meio de angioplastia com *stent*, sem nenhuma perda de enxerto¹⁴.

Unidade de terapia intensiva

Com nove leitos disponíveis, esta unidade está estruturada para receber qualquer complicação pós-transplante que necessite de tratamento intensivo. Os pacientes recém-transplantados permanecem na UTI, por 6 a 12 horas, quando existem leitos disponíveis, sendo a maioria deles encaminhada diretamente para a enfermaria.

Setor de imagem e laboratório

O setor de imagem é equipado para realizar todos os exames de rotina, incluindo cardiologia invasiva e tomografia computadorizada. O laboratório central realiza exames hematológicos e bioquímicos de rotina, assim como a determinação sérica/sanguínea da concentração das drogas imunossupressoras, utilizando *kits* comerciais para ciclosporina e tacrolimus e técnica de cromatografia líquida de alto desempenho desenvolvida localmente para a determinação dos níveis de sirolimus¹⁵ e ácido micofenólico¹⁶. A qualidade desses ensaios é monitorizada internamente, de rotina, e também através do *International Proficiency Testing* no Reino Unido. Uma vez que a maioria dos pacientes é acompanhada no local, diariamente são coletadas em torno de 160 amostras de sangue e/ou urina.

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

A unidade ambulatorial é composta de 12 consultórios, com três secretários e um arquivista. Funciona de segunda a sexta-feira, das 7 às 18 horas. Possui seis assistentes administrativos com a função de organizar os dados, preparar os documentos para a obtenção da medicação imunossupressora no sistema público e realizar o agendamento diário dos pacientes. Possui também duas enfermeiras e uma técnica, que verificam e documentam a aderência do paciente, os sinais vitais e elucidam as principais dúvidas dos pacientes. Possui quatro nefrologistas em cada turno de 6 horas e um nefrologista sênior do transplante durante todo o dia. Todos os nefrologistas do transplante são treinados para diagnosticar complicações cirúrgicas e todos praticam a obten-

ção de imagem ultra-sonográfica do rim transplantado em aparelho portátil. A consulta com especialistas pode ser feita no próprio ambulatório, com urologistas, pediatras, cardiologistas, endocrinologistas, nutricionistas, ginecologistas, ortopedistas e dermatologistas.

A maioria dos pacientes mora no estado de São Paulo e aproximadamente 80% são acompanhados em nosso ambulatório, indefinidamente. Os pacientes de outros estados são encaminhados para nefrologistas locais, geralmente anteriormente treinados em nosso centro, e retornam para visitas de rotina a cada 6 a 12 meses. Nos casos de emergência, os pacientes são encaminhados para a emergência do Hospital do Rim. A tabela 47.1 mostra os dados estatísticos de 1999 a 2004.

SOBREVIDA DO TRANSPLANTE

Para o âmbito desta análise, selecionamos os dados de todos os transplantes renais consecutivos realizados nessa instituição, entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003, fornecidos pelo registro do CTS. Isso permitiu uma análise externa com seguimento de pelo menos um ano das sobrevidas do paciente e do enxerto. A tabela 47.2 mostra as características demográficas da população transplantada. É importante salientar a alta proporção de pacientes negros e miscigenados e o relativo longo tempo em diálise, especialmente entre receptores de doador cadáver. A causa mais freqüente de insuficiência renal crônica é indeterminada, seguida por glomerulonefrite crônica e hipertensão arterial. Menos de 10% dos pacientes submetidos a transplante renal são diabéticos. Diferentes esquemas de imunossupressão têm sido utilizados, inicialmente com ciclosporina, azatioprina e prednisona nos primeiros anos, mas atualmente a associação tacrolimus, azatioprina e prednisona é o esquema mais utilizado. Não desistimos do uso da azatioprina como droga adjuvante, considerando: 1. efeito imunossupressor confirmado principalmente no período em que os inibidores de calcineurina não estavam disponíveis; 2. menor número e variedade de eventos adversos quando comparada com outras drogas propostas. Consideramos ainda que, em função desses dois itens, novos estudos deveriam ser elaborados para comparar seu efeito com o das drogas de maior custo e mais efeitos colaterais. A utilização de ácido micofenólico mofetil (MMF) ou sódico (MPS) foi limitada aos pacientes com alto risco imunológico (PRA elevada, re-transplante) e aos pacientes nos quais se pretende suspender o uso de inibidores de calcineurina. A indução com anticorpos policlonais foi restrita a pacientes de alto risco e atualmente é utilizada em todos os receptores de doador cadáver com alto risco de necrose tubular aguda, na dose de 1mg/kg, por três a sete dias. Anticorpos monoclonais anti-IL-2R são utilizados em todos os receptores com idade inferior a 18 anos. A porcentagem de receptores adultos que receberam qualquer forma de terapia de indução foi menor que 10%. Utilizamos sirolimus em 307 pacientes, especialmente em protocolos clínicos, e também em situações em que foi recomendada a

Tabela 47.2 -- Características demográficas da população transplantada (1999-2003).

Parâmetros	Total	Doador vivo	Doador cadáver
n	2.461	1.753	708
Idade (anos)			
0-17	189	88	101
18-50	1.761	1.353	408
> 50	471	281	190
Desconhecida	40	31	9
Sexo, n			
Masculino	1.124	710	414
Feminino	1.302	1.015	287
Desconhecido	35	28	7
Raça, n			
Branca	1.651	1.219	432
Negra	272	161	111
Mestiço	367	262	105
Desconhecida	162	102	60
Tipo de doador			
HLA idêntico	278	278	—
HLA haploidêntico	557	557	—
HLA distinto	231	231	—
Cadáver	708	—	708
Desconhecido	687	687	—
Tempo isquemia fria (meses)			
0-12	152	—	152
13-24	370	—	370
> 24	134	—	134
Desconhecido	52	—	52
Tempo de diálise (meses)	42,3 ± 32,9	25,6 ± 22,6	58,9 ± 43,1
Imunossupressão inicial			
CsA + AZA	1.371	1.128	243
CsA + MMF	308	182	126
TAC + AZA	369	249	120
TAC + MMF	253	92	161
Sem inibidor calcineurina	151	96	55
Desconhecida	9	6	3

CsA = ciclosporina; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato mofetil; TAC = tacrolimus.

não utilização ou a redução das doses de inibidor de calcineurina. Durante esse período, a incidência global de rejeição aguda tratada (confirmada por biópsia ou clinicamente) durante o primeiro ano após o transplante foi de 22% em receptores de transplante renal com doador vivo relacionado, 27% com doador vivo não-relacionado e 26% com doador cadáver (CTS – *Collaborative Transplant Study, Heidelberg, Germany*).

A sobrevida global do paciente e a do enxerto para transplantes renais com doador vivo foram comparáveis com aquelas encontradas nos dados do CTS e UNOS. Por outro lado, a sobrevida do enxerto de receptores de transplante com doador cadáver foi aproximadamente 8% inferior e a sobrevida do paciente foi 5% inferior (Tabela 47.3). Essas diferenças ocorrem nos primeiros seis meses pós-transplante, e, após esse período, as inclinações das curvas para doador vivo e cadáver são muito semelhantes. Diversos fatores podem contribuir para esse achado. Primeiramente, não selecionamos nossos pacientes com base na situação socioeconômica, mesmo

considerando que assumimos uma alta porcentagem com nível socioeconômico muito baixo. Também aceitamos clinicamente todos os candidatos a receptor para transplante com doador cadáver que apresentem uma expectativa de vida estimada superior a dois anos. Possuímos uma grande porcentagem de pacientes de etnia negra, que, assim como os afro-americanos, apresentam sobrevidas inferiores (Tabela 47.3 e Fig. 47.2)¹⁷. Há muita dificuldade em determinar a sobrevida dos pacientes de etnia mista, por não ser fácil classificá-los. Aparentemente, esse grupo de pacientes comporta-se mais como os de origem negra, levando-se em conta a absorção das drogas e a prevalência e gravidade da hipertensão¹⁷. O tempo médio em diálise, um fator de risco independente para a sobrevida inferior, é relativamente alto, assim como a proporção de órgãos provenientes de doadores com critérios expandidos (53,8%) e a alta incidência de necrose tubular aguda, habitualmente acima de 60%. Acreditamos que essa elevada incidência está mais relacionada aos cuidados inadequados na manutenção da

Tabela 47.3 – Sobrevida do paciente, enxerto e enxerto funcionante dos transplantes realizados entre 1999 e 2003.

Sobrevida (%)	Paciente		Enxerto		Enxerto funcionante	
	1 ano	3 anos	1 ano	3 anos	1 ano	3 anos
Global						
Doador vivo relacionado	98,4	96,3	94,1	87,3	95,3	90,2
Doador vivo não-relacionado	96,0	92,8	90,3	82,1	94,2	88,8
Cadáver	90,5	86,7	79,1	71,3	86,5	81,5
Raça						
Doador vivo						
Caucasiano	98,0	96,1	94,1	88,2	95,7	91,5
Mestiço	98,9	98,2	94,4	90,6	95,1	91,9
Negro	96,1	91,2	89,3	78,3	92,4	84,9
Cadáver						
Caucasiano	89,6	86,2	79,9	74,9	87,4	85,5
Mestiço	94,3	87,8	84,7	71,6	90,0	82,6
Negro	92,6	88,0	73,8	61,0	80,7	69,6
Ano do transplante						
Doador vivo						
1999	97,1	95,0	92,3	86,5	94,2	90,3
2000	96,8	94,3	90,0	82,6	92,6	86,8
2001	98,4	96,8	91,9	86,2	93,4	88,8
2002	97,9	96,8	91,9	93,1	96,7	96,0
2003	99,1	–	98,5	–	99,4	–
Doador cadáver						
1999	89,4	83,5	76,1	66,0	85,3	79,8
2000	92,4	89,8	76,3	68,6	82,4	75,7
2001	89,7	85,6	77,8	69,7	84,4	80,7
2002	89,5	–	81,8	–	89,9	–
2003	91,5	–	84,1	–	89,9	–
Número de transplantes						
Cadáver						
Primeiro	91,3	87,4	80,3	72,3	87,0	81,9
Re-transplante	83,4	80,5	68,6	62,3	81,3	76,7

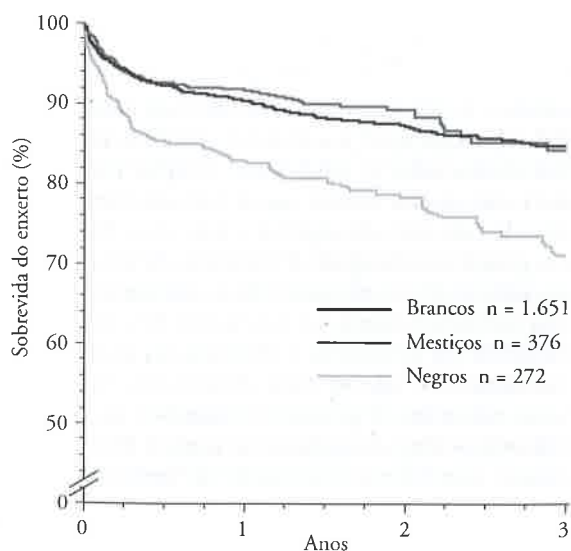


Figura 47.2 – Sobrevida atuarial cumulativa por Kaplan-Meier dos receptores de transplante renal da UNIFESP de acordo com a raça do receptor (com base nos dados do CTS – Collaborative Transplant Study, Heidelberg, Germany). $p = 0,0409$ (teste de igualdade de Log-Rank).

estabilidade hemodinâmica da maioria dos doadores cadáveres que ao tempo de isquemia fria (em média de 20 a 24 horas) ou à solução de perfusão utilizada (Euro-Collins). Mesmo assim, é importante registrar a melhora contínua das sobrevidas de um ano do paciente e do enxerto de 1999 para 2003, entre os receptores de doador cadáver (89,4% vs. 91,5%; 76,1% vs. 84,1%, respectivamente, Tabela 47.3 e Fig. 47.3A), o que também é observado entre os receptores de transplante renal com doador vivo (97,1% vs. 99,1%; 92,3% vs. 98,5%, respectivamente, Tabela 47.3 e Fig. 47.3B).

Problemas e soluções possíveis – acreditamos que uma restrita seleção dos receptores de transplante com doador cadáver diminuiria as perdas de enxerto e óbitos precoces. Talvez o uso mais amplo de terapia de indução também possa melhorar os resultados. Atualmente, apenas os transplantes renais realizados em receptores pediátricos recebem terapia de indução com anticorpos monoclonais anti-IL-2R. A utilização de timoglobulina está restrita aos pacientes altamente sensibilizados (PRA > 50%) e a pacientes com alta probabilidade de desenvolver necrose tubular aguda. Trabalhamos nas causas

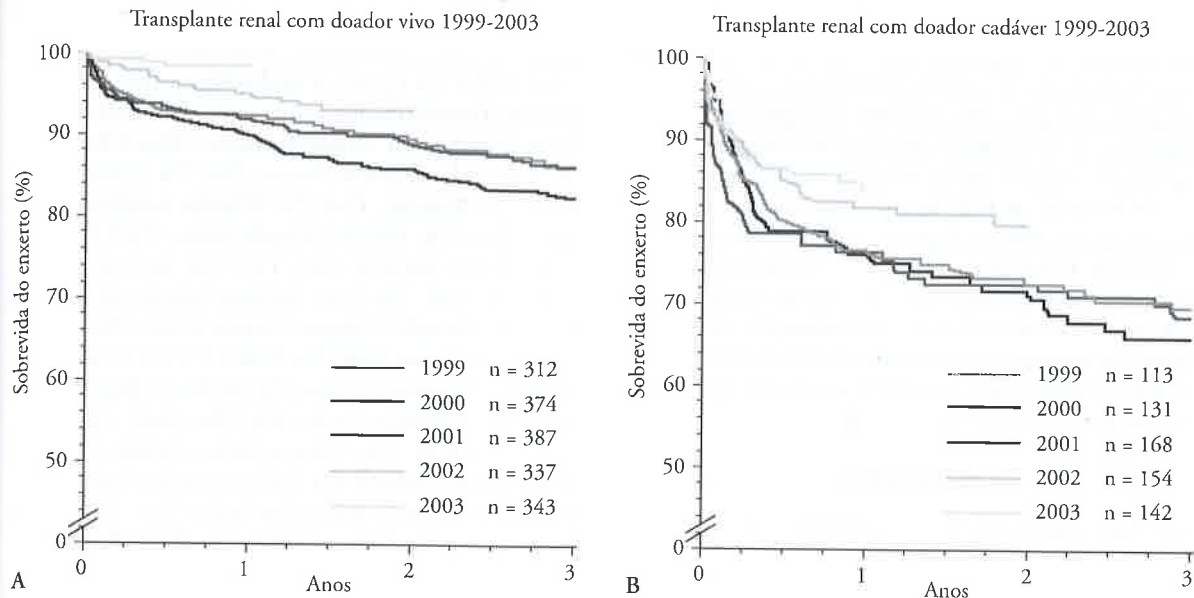


Figura 47.3 – Sobrevida cumulativa do enxerto por Kaplan-Meier, por ano de transplante, com doador cadáver (A) ou vivo (B), de receptores de transplante renal da UNIFESP (com base nos dados do CTS – Collaborative Transplant Study, Heidelberg, Germany). A) $p < 0,0001$ (teste de igualdade de Log-Rank). B) $p = 0,1980$ (teste de igualdade de Log-Rank).

determinantes da alta porcentagem de necrose tubular aguda, relacionadas às condições hemodinâmicas dos doadores cadáveres no momento em que são notificadas pela organização de procura de órgãos.

PESQUISA

Esse grande número de transplantes anuais e a criação de uma unidade de pesquisa clínica permitem contribuir ativamente para diversos protocolos clínicos locais e multicêntricos, nacionais e internacionais, incluindo novas combinações de ciclosporina^{18,19}, dose reduzida de OKT3²⁰, tacrolimus²¹, sirolimus²², everolimus²³, micofenolato mofetil²⁴ e micofenolato sódico²⁵ e FTY720^{26,27}. Foram desenvolvidas técnicas para medir os níveis de sirolimus e ácido micofenólico^{15,16}, e estudados o efeito da rejeição aguda na sobrevida a longo prazo²⁸ e as complicações da imunossupressão na hepatite²⁹ e nas doenças hematológicas^{30,31} e infecciosas³². Foi aprimorada a técnica para nefrectomia aberta do doador por meio de incisão subcostal anterior com abordagem retroperitoneal¹¹, assim como a utilização de técnicas para o tratamento da estenose da artéria renal^{33,34}.

Esses estudos são importantes para identificar os melhores esquemas de imunossupressão para pacientes brasileiros, considerando os aspectos demográficos peculiares da nossa população, bastante diferente daquela relatada nos Estados Unidos e Europa.

A pesquisa básica tem sido desenvolvida independentemente por grupos relacionados utilizando dados dessa população, como pesquisas para estudar o polimorfismo da IL-2 (interleucina-2)³⁵ e a expressão molecular dos mediadores inflamatórios nas biópsias de enxerto renal³⁶.

FINANCIAMENTO

Mais de 90% dos transplantes renais realizados no Brasil são financiados pelo Sistema Público de Saúde, que gastou 400 milhões de dólares nesse programa, durante 2004, sendo 140 milhões alocados para a aquisição de drogas imunossupressoras. As companhias privadas de seguros são responsáveis pelos 10% restantes dos transplantes. O pagamento das seguradoras privadas é duas vezes maior e pode variar de acordo com a seguradora. Ainda assim, mesmo os pagamentos mais elevados são consideravelmente menores que aqueles observados nos EUA e Europa. O pagamento do Sistema Público de Saúde para o transplante renal realizado com doador vivo é de R\$ 14.828,17, comparado com R\$ 19.272,75 para transplantes com doador cadáver. Os honorários médicos são, respectivamente, R\$ 3.707,08 e R\$ 4.819,50, que inclui nefrologistas, anesthesiologistas, cirurgiões e o tratamento de todas as complicações durante o período da primeira internação. O pagamento total da nefrectomia do doador vivo é de R\$ 2.123,60, que inclui R\$ 1.130,34 de honorários médicos. Esses pagamentos correspondem a 10 a 20% dos custos observados nos EUA e Inglaterra^{37,38}, mas são significativamente maiores quando comparados, localmente, com procedimentos cirúrgicos de porte similar, como prostatectomia radical (R\$ 2.570,00 total e R\$ 582,77 honorários) ou revascularização miocárdica (R\$ 3.542,36 total e R\$ 1.078,72 honorários). Dados semelhantes são encontrados no atendimento ambulatorial. O pagamento para cada consulta ambulatorial é de R\$ 135,00 e cobre a consulta médica e os exames laboratoriais simples, excluindo dosagem das drogas imunossupressoras, enquanto uma consulta de rotina em qualquer outra especialidade clínica ou cirúrgica paga apenas R\$ 7,56.

O Sistema Público de Saúde distribui todas as drogas imunossupressoras registradas, de acordo com o regime individualizado, permanentemente, para todos os pacientes transplantados, livre de quaisquer custos. Nas reinternações hospitalares são pagos R\$ 135,00 por dia, independentemente da causa ou de sua complexidade.

O Hospital do Rim repassa os honorários médicos aos cirurgiões, anesthesiologistas e clínicos, com base no número de transplantes realizados. Os honorários médicos são dirigidos diretamente para os médicos que realizaram um determinado procedimento, diferentemente do que ocorre na maioria dos hospitais públicos ou universitários, onde os salários são fixos e não baseados em produtividade.

SUMÁRIO

Foi criado um programa de transplante renal de alto fluxo baseado no modelo de "estação de trabalho", para facilitar o acesso do paciente às diferentes modalidades de tratamento e fornecer cuidados por meio de um sistema descentralizado, capaz de reduzir ao mínimo a burocracia e as interconsultas, ajudando a melhorar a qualidade de vida e a satisfação dessa população. A sobrevivência do transplante vem melhorando progressivamente e é adequada atualmente, levando-se em conta os aspectos demográficos da população transplantada. Esse programa é estruturado em um país em desenvolvimento, que possui alocação adequada e justa de órgãos e que, apesar da baixa remuneração, mantém um aumento crescente no número de transplantes realizados anualmente. A política hospitalar de remunerar os profissionais com base na produtividade tem sido crucial para manter a intensidade desse programa. Trabalhamos para melhorar a logística da procura de órgãos e estabelecer coordenadores de transplante intra-hospitalares para incrementar o número de notificações para o sistema público de transplante e aumentar nosso sucesso em transformar potenciais doadores em doadores efetivos. Não planejamos mudar ou adotar políticas mais flexíveis nos critérios de seleção de doadores vivos.

Agradecimentos

O programa de transplante renal do Hospital do Rim e Hipertensão/UNIFESP complementou o programa do Hospital São Paulo, onde as bases acadêmicas e assistenciais foram estabelecidas, desde 1976, pelo Prof. Dr. Oswaldo Luiz Ramos (*in memoriam*), Prof. Dr. Carlos Stabile Neto (*in memoriam*) e Prof. Dr. Horacio Ajzen. Ao Prof. Dr. Gerhard Opelz, pelo registro do Collaborative Transplant Study, que permitiu a análise da sobrevivência dos nossos pacientes.

Este programa é dividido com todos os membros da Disciplina de Nefrologia e Urologia direta e indiretamente envolvidos no programa de transplante, especialmente com os profissionais permanentemente responsáveis por diferentes atividades deste programa: Carmen Rosa Nieves Pujol e Vânia Garcia Fonseca (assistentes sociais); Hélio Ajzen (administrador); Ana Maria Zanchetta, Edimar Junior Sgotti, Renata Fabia-

na dos Santos, Tatiana Formigoni dos Santos e Valdecira Maria Piveta (enfermeiras); Aparecido Costa Silva (instrumentador cirúrgico); Claudia Rosso Felipe e Sung In Park (farmacêuticos); com a equipe de professores e médicos – Prof. Dr. Álvaro Pacheco e Silva Filho, Prof. Dr. Aparecido Bernardo Pereira, Prof. Dr. Cláudio José Ramos de Almeida, Prof. Dr. Cláudio Santiago Melaragno, Prof. Dr. Fausto Miranda Júnior, Prof. Dr. José Carlos Costa Baptista Silva, Prof. Dr. Laércio Gomes Lourenço, Prof. Dr. Luiz Antônio Ribeiro de Moura, Prof. Dr. Marcello Fabiano Franco, Profa. Dra. Maria Gerbase de Lima, Prof. Dr. Valter Correa Lima, Dra. Alexandra Nicolau Ferreira, Dr. Arcílio de Jesus Roque, Dr. Carlos Eduardo Perillo, Dr. Elias Rassi, Dr. Helio Tedesco Silva Jr., Dra. Kikumi Suzete Kozaki, Dra. Liz Milstein Kuschnaroff, Dr. Luiz Fernando Aranha Camargo, Dra. Maria Lúcia dos Santos Vaz, Dr. Mario Nogueira Jr., Dr. Nelson Gattás, Dr. Paul Clesca, Dra. Paula Goulart Pinheiro Machado, Dr. Paulo César Koch Nogueira, Dr. Paulo Sérgio Luconi, Dr. Pollyane Sousa Gomes, Dr. Reginaldo Carlos Boni, Dr. Riberto Garcia da Silva, Dr. Sergio Felix Ximenes e Dr. Wilson Ferreira Aguiar. Ao anterior e ao atual presidente da Fundação Oswaldo Ramos, Profs. Drs. Artur Beltrame Ribeiro e Nestor Schor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MEDINA-PESTANA JO, VAZ ML, PARK SI, et al: Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant Proc* 36:799-801, 2004.
2. ZATZ R, ROMAO Jr JE, NORONHA IL: Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. *Kidney Int* 63(Suppl 83):S131-S134, 2003.
3. USRDS (United States Renal Data System) 2004 Annual Data Report. 13:218-224, 2004.
4. Registro Brasileiro de Transplante [On-line]. <http://www.abto.com.br/profissionais>.
5. BONI RC, DELMONTE PK, ABBUD-FILHO M, et al: Estimate on the number of potential organ donors in the city of São Paulo in relation to the picture of organ transplantation in Brazil, in *Ethical, Legal, and Social Issues in Organ Transplantation*, edited by Guttmann T, Daar AS, Sells RA, Land W, Berlin, Pabst Science Publishers, 2004, pp 520-527.
6. ROSENDALE JD, McBRIDE MA: Organ donation in the United States: 1990-1999, in *Clinical Transplants* edited by Cecka JM, Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000, pp 85-97.
7. USRDS (United States Renal Data System) 2004 Annual Data Report. 7:140-152, 2004.
8. PESTANA JO, VAZ ML, DELMONTE CA, et al: Organ donation in Brazil. *Lancet* 341:118, 1993.
9. MIRANDA B, VILARDELI J, GRINYÓ JM: Optimizing cadaveric organ procurement: the Catalan and Spanish experience. *Am J Transplant* 3:1189-1196, 2003.
10. GOLDFARB DA, MATIN SF, BRAUN WE, et al: Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 166:2043-2047, 2001.
11. BAPTISTA-SILVA JC, POLI DE FIGUEIREDO LE, CAMARA AL, et al: Outcome of 605 consecutive living donor nephrectomies through an anterior subcostal retroperitoneal approach. *Transplant Proc* 34:451-452, 2002.
12. MATAS AJ, BARTLETT ST, LEICHTMAN AB, et al: Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 3:830-834, 2003.

13. OYEN O, ANDERSEN M, MATHISEN L, et al: Laparoscopic versus open living-donor nephrectomy: experiences from a prospective, randomized, single-center study focusing on donor safety. *Transplantation* 79:1236-1240, 2005.
14. LIMA VC, GARCIA E, PESTANA JO, et al: Angioplasty/stenting for post-transplant renal artery stenosis. (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 37:30A, 2001.
15. Di MARCO GS, DE ANDRADE MC, FELIPE CR, et al: Determination of sirolimus blood concentration using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Ther Drug Monit* 25:558-564, 2003.
16. GUMMERT JB, CHRISTIANS U, BARTEN M, et al: High-performance liquid chromatographic assay with a simple extraction procedure for sensitive quantification of mycophenolic acid in rat and human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 721:321-326, 1999.
17. YOUNG CJ, GASTON RS: Renal transplantation in black Americans. *N Engl J Med* 343:1545-1552, 2000.
18. MACHADO PG, FELIPE CR, HANZAWA NM, et al: An open-label randomized trial of the safety and efficacy of sirolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination. *Clin Transplant* 18:28-38, 2004.
19. FELIPE CR, SILVA HT Jr, MACHADO PG, et al: Time-dependent changes in cyclosporine exposure: implications for achieving target concentrations. *Transplant Int* 16:494-503, 2003.
20. MACHADO PG, TEDESCO HS, SILVA RG, et al: Use of reduced dose of OKT3 (2,5mg) after renal transplantation. *Transplant Proc* 34:104, 2002.
21. FELIPE CR, SILVA HT, MACHADO PG, et al: The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Clin Transplant* 16:262-272, 2002.
22. MACHADO PG, FELIPE CR, PARK SI, et al: Preservation of graft function in low-risk living kidney transplant recipients treated with a combination of sirolimus and cyclosporine. *Braz J Med Biol Res* 37:1303-1312, 2004.
23. VITKO S, TEDESCO H, ERIS J, et al: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-months safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 4:626-635, 2004.
24. DUDLEY C, POHANKA E, RIAD H, et al: Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 79:466-475, 2005.
25. TEDESCO-SILVA H, BASTIEN MC, CHOI L, et al: Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 37:852-855, 2005.
26. TEDESCO-SILVA H, MOURAD G, KAHAN BD, et al: FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 79:1553-1560, 2005.
27. PARK SI, FELIPE CR, MACHADO PG, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of FTY720 in kidney transplant recipients. *Braz J Med Biol Res* 38:683-694, 2005.
28. GALANTE NZ, TEDESCO HS, MACHADO PG, et al: Acute rejection is a risk factor for long-term survival in a single-center analysis of 1544 renal transplants. *Transplant Proc* 34:508-513, 2002.
29. MARIYA FA, DE MELLO PEREZ R, SILVA AE, et al: Prevalence of previous hepatitis A virus infection in renal transplant patients with hepatitis C: evidence of persistent anti-hepatitis A virus immune response. *Transplant Proc* 36:1500-1501, 2004.
30. PELLOSO LA, CAMPOS MG, NASCIMENTO M, et al: Chronic myeloid leukemia following kidney transplantation. *Leuk Res* 29:353-355, 2005.
31. BAIOCCHI OC, COLLEONI GW, CABALLERO OL, et al: Quantification of Epstein-Barr viral load and determination of a cut-off value to predict the risk of post-transplant lymphoproliferative disease in a renal transplant cohort. *Haematologica* 89:366-368, 2004.
32. OZAKI KS, PESTANA JO, GRANATO CF, et al: Sequential cytomegalovirus antigenemia monitoring in kidney transplant patients treated with antilymphocyte antibodies. *Transpl Infect Dis* 6:63-68, 2004.
33. da SILVA RG, LIMA VC, AMORIM JE, et al: Angioplasty with stent is the preferred therapy for posttransplant renal artery stenosis. *Transplant Proc* 34:514-515, 2002.
34. ARRUDA JA, COSTA MA, BRITO FS Jr, et al: Effect of systemic immunosuppression on coronary in-stent intimal hyperplasia in renal transplant patients. *Am J Cardiol* 91:1363-1365, 2003.
35. MORGUN A, SHULZHENKO N, RAMPIM GF, et al: Interleukin-2 gene polymorphism is associated with renal but not cardiac transplant outcome. *Transplant Proc* 35:1344-1345, 2003.
36. FEITOZA CQ, CAMARA NO, PINHEIRO HS, et al: Cyclooxygenase 1 and/or 2 blockades ameliorates the renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury. *Int Immunopharmacol* 5:79-84, 2005.
37. BAKER GM, MARTIN JE, JANG R, et al: Pharmacoeconomic analysis of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 30:4082-4084, 1998.
38. CHILCOTT JB, HOLMES MW, WALTERS S, et al: The economics of basiliximab (Simulect) in preventing acute rejection in renal transplantation. *Transpl Int* 15:486-493, 2002.

FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO: SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS

Francine Brambate Carvalhinho Lemos

William Carlos Nahas

Elias David Neto



SITUAÇÃO ATUAL

INTRODUÇÃO

O dano tecidual causado pela isquemia e a reperfusão do enxerto renal são muito freqüentes nos momentos iniciais do transplante e têm impacto direto na viabilidade e na qualidade do órgão a ser transplantado¹. A manifestação clínica do dano tecidual é a ocorrência do não-funcionamento imediato do enxerto renal, decorrente da necrose tubular aguda. Dependendo da extensão da necrose tubular aguda, o paciente pode apresentar insuficiência aguda do enxerto renal sob a forma oligúrica, necessitando de suporte dialítico logo após o procedimento cirúrgico. Define-se como função retardada do enxerto a necessidade de realização de diálise na primeira semana após o transplante.

A função retardada do enxerto é uma importante complicação no transplante renal. Sua prevalência varia de 20 a 30% na maioria dos centros transplantadores nos Estados Unidos e Europa^{1,2}. No Brasil, a função retardada do enxerto é um problema ainda maior e chega a acometer mais da metade dos pacientes transplantados com doadores cadavéricos. Estudo recente com seis grandes centros de transplante no Brasil mostrou que a freqüência de função retardada do enxerto no período de 2000 a 2002 chegou a 55,6%, variando de 53,9% em 2000 a 51,6% em 2002³. Essa elevada freqüência não modificou nos últimos anos. No período de 2002 a 2004, registramos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP a ocorrência de 51% de função retardada do enxerto em pacientes transplantados com doadores cadavéricos (dados não publicados). As causas de tão elevadas taxas estão possivelmente relacionadas ao processo de captação/doação dos órgãos e às condições do doador. Em nosso país, a notificação

tardia e a manutenção inadequada do potencial doador são pontos frágeis no ciclo de procura e captação dos órgãos. Dessa maneira, um doador jovem e sem doenças cardiovasculares preexistentes passa a ser considerado um doador limítrofe à medida que o quadro hemodinâmico do doador se agrava e compromete a função renal. Observamos ainda que, como em outros países, a ampliação do *pool* de doadores para suprir uma lista crescente de receptores tem levado ao aumento da aceitação de órgãos de doadores com idades extremas e com doenças cardiovasculares associadas, aumentando a suscetibilidade do órgão à lesão pela isquemia-reperfusão⁴.

A ocorrência da função retardada do enxerto exerce impacto negativo sobre a evolução precoce e tardia do enxerto. A curto prazo, o não-funcionamento imediato do rim dificulta o manuseio clínico do paciente transplantado e o ajuste das medicações imunossupressoras. Em nossa unidade, o tempo médio de internação dos pacientes transplantados com doador cadavérico que apresentaram função retardada do enxerto foi de 34 dias, significativamente maior que a média de internação dos pacientes sem função retardada (22 dias, $p < 0,0001$). O maior tempo de internação aumenta o custo do transplante e a morbidade do paciente^{1,5}. Por aumentar a expressão de antígenos HLA e de moléculas de adesão, os eventos inflamatórios ocorridos durante a preservação e reperfusão aumentam a "imunogenicidade" do órgão e facilitam o surgimento de episódios de rejeição celular aguda⁶⁻⁸. Segundo dados americanos, a freqüência de rejeição aguda chega a ser 17% maior em pacientes com função retardada do enxerto, comparada aos pacientes que tiveram o rim funcionando logo após o transplante⁹. Como esses pacientes já têm níveis elevados de creatinina e estão oligoanúricos, o diagnóstico clínico de rejeição aguda não é possível e faz-se necessá-

ria a realização de biópsia renal. Em nosso centro, costumamos indicar biópsia renal para todos os pacientes que ainda persistem em diálise por volta do 10^o ao 14^o dia de pós-operatório.

A longo prazo, alguns estudos mostram que a função retardada do enxerto pode ter impacto tardio na sobrevida do enxerto, independentemente da existência de outros fatores de risco^{2,9,10}. Um estudo americano com mais de 37.000 transplantes renais mostrou que a função retardada do enxerto é um fator preditivo independente para a perda do enxerto ao final do quinto ano, aumentando em 1,5 vez o risco de perda do órgão¹. Esse risco foi ainda maior quando os pacientes com disfunção do enxerto também apresentaram rejeição aguda¹. O mecanismo pelo qual a isquemia e a reperfusão podem influenciar a sobrevida tardia do enxerto certamente não é único e tem sido alvo de intensa investigação experimental. Alguns autores sugerem que a redução do número de néfrons funcionantes após o dano isquêmico seja um mecanismo relevante¹¹. Outros autores sugerem que os monócitos inicialmente recrutados pelo evento isquêmico se diferenciam em macrófagos e, persistindo no local agredido, criam uma condição de inflamação crônica e predisõem ao surgimento de fibrose¹². Ainda, o evento isquêmico grave pode reduzir a densidade de capilares peritubulares e por essa razão também contribuir para o desenvolvimento de fibrose intersticial¹³.

PATOGÊNESE

A patogênese da isquemia-reperfusão no transplante renal é bastante complexa e envolve uma série de eventos isquêmicos e inflamatórios ocorridos durante o período de retirada, preservação, implantação e reperfusão do enxerto¹⁴. Acredita-se que a cascata de eventos iniciada durante a isquemia do enxerto seja potencializada pela resposta inflamatória deflagrada pela reoxigenação do tecido, agravando ainda mais os danos sobre a microcirculação e os túbulos renais. Durante o período de isquemia, a depleção dos estoques de ATP (trifosfato de adenosina) e a redução do transporte iônico transmembrana levam ao aumento da permeabilidade celular e à formação de edema intracelular^{15,16}. O edema das células endoteliais, por sua vez, contribui para a obstrução capilar e prolonga a isquemia local¹⁷. Na reperfusão do enxerto, a expressão de moléculas de adesão e a liberação de espécies reativas de oxigênio e citocinas/quimoquinas pró-inflamatórias aumentam a adesão, a infiltração e a ativação de leucócitos^{18,19}. Após recrutamento e ativação, os leucócitos liberam mais radicais livres de oxigênio e mediadores pró-inflamatórios, gerando, dessa maneira, um ciclo inflamatório na microcirculação²⁰⁻²².

Acredita-se que o dano final ao enxerto sofra influência não somente da intensidade da resposta inflamatória gerada durante a isquemia-reperfusão, mas também da resposta protetora, adaptativa, que o enxerto apresenta diante dessa condição. Potencialmente, uma resposta protetora apropriada poderia atenuar os eventos inflamatórios e reduzir os danos causados pela is-

quemia-reperfusão. Recentemente, observamos que rins de doadores cadavéricos apresentam resposta adaptativa diante da lesão da isquemia-reperfusão significativamente menor, comparada aos rins de doadores vivos²³. A expressão intra-renal de transcritos gênicos de fatores protetores foi pelo menos três vezes menor nos rins de doadores cadavéricos, comparados aos rins de doadores vivos. O motivo de tamanha redução na expressão desses fatores não está claro. Nos doadores cadavéricos, além da instabilidade cardiovascular e outras co-morbidades, a morte cerebral poderia contribuir para o aumento da resposta inflamatória do indivíduo de forma global²⁴. Dessa maneira, é possível que células ou citocinas pró-inflamatórias produzidas durante o período pré-agônico do doador possam estar inibindo a expressão de tão importantes fatores protetores do enxerto.

FATORES DE RISCO

As características do doador e do receptor, além da qualidade e do tempo de preservação dos rins explantados são fatores que podem impactar na ocorrência da função retardada do enxerto.

O doador cadavérico jovem, sem doenças cardiovasculares e cuja *causa mortis* tenha sido traumatismo craniano, é o doador com morte encefálica que oferece órgãos de melhor qualidade, aumentando a possibilidade de funcionamento imediato do enxerto e sua maior sobrevida a longo prazo. Assim como em outros países, a ampliação do *pool* de doadores para suprir uma lista crescente de receptores tem levado ao aumento da aceitação de órgãos de doadores com idades extremas e com doenças vasculares associadas, aumentando assim a suscetibilidade do órgão ao dano pela isquemia-reperfusão. Esses doadores são chamados de limítrofes ou marginais. São considerados doadores limítrofes os indivíduos com idade igual ou maior que 60 anos ou indivíduos entre 50 e 59 anos de idade com pelo menos dois dos seguintes critérios: creatinina sérica no momento da doação maior ou igual a 1,5mg/dL, história prévia de hipertensão ou acidente vascular cerebral como *causa mortis*²⁵. No transplante com rins de doadores limítrofes, o risco de função retardada do enxerto chega a aumentar 1,5 vez²⁶. Portanto, nesses transplantes é fundamental otimizar o processo de captação e preservação do órgão, além de reduzir ao máximo o tempo de isquemia fria. Em alguns centros transplantadores fora do país, o *pool* de doadores limítrofes engloba ainda os doadores com coração parado, que são os indivíduos em parada cardiorrespiratória irreversível associada à parada irreversível da atividade cerebral. Em comparação com os doadores com batimentos cardíacos, o transplante de rins de doadores com coração parado está associado à maior incidência de função retardada do enxerto e ao não-funcionamento primário do enxerto renal²⁷. No Brasil, por questões legais, utilizamos apenas como doadores de coração parado aqueles em morte encefálica que apresentaram parada cardiorrespiratória durante o processo de doação.

A agressão tecidual durante o procedimento do transplante renal parece ter início mesmo antes da retirada dos órgãos. Alguns estudos experimentais mostram que a morte encefálica pode levar ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas MHC (complexo principal de histocompatibilidade) de classe II e moléculas co-estimulatórias^{24,28}. Uma possibilidade é que essa condição pró-inflamatória gerada pelo estado da atividade cerebral possa ser mediada pela liberação de catecolaminas endógenas. Dessa maneira, em tese, o uso clínico de drogas vasoativas como noradrenalina, dopamina e dobutamina para a manutenção da condição hemodinâmica do doador poderia interferir negativamente na qualidade do órgão doado. No entanto, dados da literatura mostram que a administração de catecolaminas pode ser benéfica à manutenção da condição hemodinâmica do doador e que seu uso pode estar associado à melhora da sobrevida tardia do enxerto²⁹. O mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não é claro, mas alguns estudos mostram que o uso de drogas vasoativas pode aumentar a resposta protetora tecidual, com especial destaque para a ação da dopamina. Em cultura de células endoteliais, a adição de dopamina aumenta a expressão *in vitro* de hemeoxigenase-1 (HO-1), uma enzima com propriedades antioxidante, antiapoptótica e antiinflamatória³⁰. Na verdade, a ação protetora mediada pela hemeoxigenase é exercida pelos bioprodutos gerados da conversão do radical heme, como a biliverdina, o ferro livre e o monóxido de carbono³¹⁻³³.

A duração da isquemia fria é um fator de risco importante para a ocorrência de função retardada do enxerto e apontada como uma variável independente para sua sobrevida tardia³⁴. Define-se como tempo de isquemia fria o intervalo entre o início da perfusão do doador com solução hipotérmica e o momento da implantação do rim no receptor. Sabe-se que esse período tem impacto direto na qualidade do órgão. Em um número grande de pacientes transplantados nos Estados Unidos, entre 1985 e 1992, Ojo et al observaram que o risco de função retardada do enxerto aumenta em 23% a cada 6 horas de isquemia fria¹. Na prática clínica, a maioria dos centros utiliza rins com até 24 horas de isquemia fria. Rins preservados por mais de 36 horas têm risco maior de não-funcionamento primário e são freqüentemente recusados. Em nosso centro, entre 2002 e 2004, o tempo médio de isquemia fria foi igual a 19 ± 6 horas, sendo que 74% dos rins foram transplantados com menos de 24 horas (dados não publicados). A nosso ver, deve-se tentar sempre uma redução do tempo de isquemia fria, principalmente no transplante de rins de doadores limítrofes. Dados americanos mostram que rins de doadores marginais, preservados por 17 a 20 horas, podem ter sua taxa de função retardada reduzida à metade se o tempo de isquemia fria não ultrapassar 8 horas³⁵. Essa taxa equipara-se àquela encontrada em rins de doadores não expandidos preservados por 20 horas³⁵.

Dentre os fatores relacionados aos receptores, podemos destacar o grau de sensibilização HLA e sua condição hemodinâmica como fatores de risco relevantes

para a ocorrência da função retardada do enxerto. Dados da nossa instituição mostram que o risco de disfunção do enxerto nos momentos iniciais após o transplante é maior nos receptores com altos títulos de anticorpos anti-HLA³⁶. A necessidade de diálise após o transplante foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram reatividade contra painel igual ou maior que 50%. Verificamos que 90% dos pacientes que tinham painel ≥ 50% pré-transplante necessitaram de diálise na primeira semana³⁶. A condição hemodinâmica do receptor antes e durante o procedimento cirúrgico é outro fator de extrema relevância no funcionamento imediato do enxerto e está relacionada diretamente à condição volêmica do paciente. Em nossa rotina, além da administração por via intravenosa de cristalóides e manitol, costumamos administrar quatro frascos de albumina humana no momento do implante renal, na tentativa de otimizar ao máximo a condição volêmica do paciente. A administração de albumina durante o transplante é uma prática benéfica para o funcionamento imediato do enxerto³⁷.

Um ponto importante no manejo clínico do paciente com função retardada do enxerto já instalada ou sabidamente de alto risco para desenvolvê-la é a escolha e o ajuste do esquema imunossupressor. Nesses pacientes, o balanço imunossupressor deve prevenir o surgimento de rejeição e permitir que o enxerto não-funcionante se recupere do evento isquêmico. Pelo efeito nefrotóxico dos inibidores de calcineurina, muitos centros transplantadores utilizam indução com bloqueadores dos receptores de interleucina-2 ou anticorpos antilinfocitários para reduzir ou retardar o início dos inibidores de calcineurina^{38,39}. Esta também é a nossa prática no Hospital das Clínicas de São Paulo. Para os pacientes com painel menor do que 30%, utilizamos indução com os bloqueadores do receptor de interleucina-2, basiliximabe ou daclizumabe, em associação ao esquema tríplice com corticóide, micofenolato mofetil ou micofenolato sódico e inibidores de calcineurina. Nesses casos, o inibidor de calcineurina é dado desde o início do transplante, em dose reduzida, até o início da recuperação da função renal. Nos pacientes com painel maior que 30% utilizamos indução com anticorpos antilinfocitários, preferencialmente a timoglobulina. O esquema de manutenção é o mesmo, sendo que o inibidor de calcineurina é introduzido posteriormente, em geral um a dois dias antes do término da globulina. Das globulinas antilinfocitárias (antitimocítica e anti-CD3), a preferência em situações de indução é sempre pela timoglobulina. Além de reduzir o número de linfócitos e o risco de rejeição, a timoglobulina possui anticorpos contra uma variedade de células e moléculas envolvidas no processo inflamatório da isquemia e reperfusão do órgão^{40,41}. Por essa razão, alguns autores preconizam que a infusão de timoglobulina tenha início ainda durante o procedimento cirúrgico, para neutralizar a ação de moléculas pró-inflamatórias liberadas durante a reperfusão do órgão⁴². Em comparação à infusão no pós-operatório, a administração de timoglobulina no intra-ope-

ratório mostrou ser mais eficaz na redução da taxa de função retardada⁴². Quando o tempo de isquemia fria é muito prolongado, em geral acima de 24 horas, utilizamos timoglobulina mesmo naqueles pacientes com painel menor que 30%.

O uso de sirolimus em pacientes com função retardada do enxerto não é recomendado. A associação de sirolimus e inibidores de calcineurina em pacientes com necrose tubular aguda após o transplante prolonga a duração da insuficiência renal porque retarda a regeneração das células tubulares⁴³. Além de potencializar o efeito nefrotóxico da ciclosporina, o sirolimus exerce um efeito antiproliferativo direto sobre as células tubulares, retardando sua regeneração após o dano isquêmico^{44,45}. A administração de sirolimus em transplante com doadores cadavéricos deve ser reservado para o período após a recuperação da insuficiência renal aguda.

PERSPECTIVAS

O melhor conhecimento da fisiopatologia da isquemia e reperfusão tem contribuído, ao longo dos anos, para a busca de estratégias que possam reduzir as elevadas taxas de função retardada. Essas estratégias têm sido focadas no manejo do doador, na melhoria das técnicas de procura e preservação dos órgãos e no desenvolvimento de agentes farmacológicos que possam reduzir a agressão inflamatória ou até mesmo aumentar a resposta protetora do enxerto.

O desenvolvimento de soluções de preservação mais apropriadas e o aprimoramento das técnicas de procura e preservação são as estratégias que certamente mais contribuíram para a melhora da qualidade do órgão doado. Às soluções de preservação foram adicionados componentes que reduzem o edema das células endoteliais, que mantêm a homeostase do cálcio e que fornecem substratos energéticos diminuindo a geração de radicais livres. Nos centros americanos e europeus, a solução mais utilizada na preservação de rins de doadores cadavéricos é a solução de Belzer (*University of Wisconsin*), disponível com o nome comercial de Viaspan[®]. Na preservação de rins de doadores cadavéricos, a superioridade da solução de Belzer em relação à EuroCollins foi demonstrada em estudos clínicos⁴⁶. No Brasil, a solução de Belzer destina-se preferencialmente à preservação dos rins explantados de doadores de múltiplos órgãos, já que o uso dessa solução se tornou imprescindível para o sucesso do transplante hepático. Quando os rins são os únicos órgãos sólidos a serem doados, ainda se utiliza a solução EuroCollins com muita frequência, que, embora ofereça uma preservação de qualidade inferior à solução de Belzer, possui um custo menor. Essa é uma prática que pode estar influenciando as altas taxas de função retardada em nosso país e que, embora mais econômica no momento inicial, pode estar contribuindo para o aumento do custo total do procedimento.

A preservação hipotérmica do enxerto renal é uma das etapas fundamentais na manutenção da qualidade

do órgão e tornou-se uma área de grande interesse nos centros transplantadores. Existem dois diferentes métodos de preservação: a estática e a com perfusão contínua pulsátil. Na preservação estática, os rins são perfundidos com solução nutritora hipotérmica, acondicionados em sacola plástica estéril e mantidos a 4°-8°C até o momento da implantação do enxerto no receptor. Na preservação contínua, infunde-se solução de perfusão hipotérmica (4°-8°C) no rim explantado de forma contínua através de máquina de perfusão que controla a pressão e o fluxo da solução infundida.

Nos últimos 30 anos, a utilização de um ou outro método de preservação tem sido alvo de grande debate em vários centros transplantadores no exterior. Nos anos 70, o uso da máquina de perfusão foi o método mais utilizado na preservação de rins de doadores cadavéricos⁴⁷. Já nos anos 80 esse cenário se inverteu. A melhora na qualidade do enxerto renal com a utilização de novas e melhores soluções de perfusão como a solução EuroCollins e a de Belzer (*University of Wisconsin*), associada à logística simplificada do método, levaram ao uso preferencial da perfusão estática. Nesse período, estudos comparativos entre as duas metodologias não mostravam aumento significativo da sobrevida do enxerto com a utilização da perfusão contínua, não justificando, portanto, a preferência por uma metodologia mais cara e de maior complexidade⁴⁸⁻⁵⁰. Nos últimos anos, o interesse pela preservação com a perfusão contínua ressurgiu e a preferência por esse método tem aumentado^{47,51-53}. Este aumento se deve principalmente à necessidade de otimização da preservação de um número cada vez maior de enxertos renais provenientes de doadores considerados limítrofes. Em doadores marginais, o uso da máquina de perfusão reduz o risco de função retardada do enxerto e o número de órgãos descartados⁵⁴.

Em estudo recente, Polyak et al revisaram a experiência em um único centro na preservação de 650 enxertos renais transplantados de 1993 a 1999. Os autores observaram menor incidência de função retardada do enxerto e melhor sobrevida do enxerto no primeiro e segundo anos nos rins preservados com perfusão contínua, comparado aos rins com perfusão estática. A menor incidência de função retardada do enxerto e a melhor sobrevida dos enxertos preservados com perfusão contínua foram observadas tanto em rins de doadores convencionais como em rins provenientes de doadores marginais⁵¹.

Alguns centros mostraram que a perfusão contínua com a máquina de perfusão reduz o custo do transplante renal por diminuir a incidência de função retardada do enxerto^{47,53}. Nos Estados Unidos, o custo intra-hospitalar de um paciente transplantado que evolui com função retardada do enxerto varia entre US\$ 21,000⁵³ e US\$ 31,000⁵, significativamente maior que a média de US\$ 15,000 gastos por um paciente com função imediata do enxerto após o procedimento do transplante⁵. Mesmo considerando o custo adicional na preservação do enxerto de aproximadamente US\$ 1,000 por paciente

com a utilização da máquina de perfusão, a redução da incidência de função retardada do enxerto pode levar à economia de US\$ 1,455 por paciente transplantado com doador cadavérico⁴⁷. Essa economia pode chegar a US\$ 14,700 quando os doadores tiverem idade superior a 55 anos⁵².

No Brasil, os centros transplantadores não têm experiência com perfusão contínua com máquina e tampouco sabemos se esse tipo de preservação pode trazer algum impacto na redução das altas taxas de função retardada do enxerto. Para responder a essas questões, formulamos um estudo prospectivo e randomizado que iniciou em 2006 e que se propõe a avaliar o método de perfusão contínua do enxerto com máquina de perfusão como alternativa terapêutica na otimização da preservação dos enxertos renais, captados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. A expectativa é que esse método de preservação possa reduzir a ocorrência de função retardada do enxerto e que melhore a qualidade do órgão doado.

O desenvolvimento de agentes farmacológicos tem sido uma estratégia bastante investigada nos modelos experimentais de isquemia e reperfusão. Em animais, o aumento de citocinas com perfil antiinflamatório como as interleucinas-10 e 13 ou o bloqueio da ação de diferentes citocinas ou quimoquinas pró-inflamatórias mostrou ser uma abordagem eficaz na redução do dano causado pela isquemia e reperfusão^{55,56}. Também foram testados com sucesso os bloqueadores da ação de interleucina-1, quimoquinas CXCL8 e MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) e os anticorpos contra o fator de necrose tumoral TNF- α ⁵⁷⁻⁵⁹. Além da intervenção sobre a ação de citocinas e quimoquinas, outros estudos mostram que o bloqueio da ativação do fator 5 do complemento também pode contribuir na redução do dano tecidual⁶⁰.

Embora os agentes farmacológicos forneçam resultados bastante promissores na área experimental, o uso clínico desses componentes ainda não se mostrou eficiente na mesma proporção. Exemplos disso são os anticorpos monoclonais contra a molécula de adesão ICAM1 e a molécula acessória para a célula T, o LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen*). O uso desses dois anticorpos não reduziu as taxas de função retardada do enxerto^{61,62}. A razão para tamanha diferença entre os achados experimentais e os estudos clínicos está possivelmente relacionada à multiplicidade de combinações dos fatores de risco encontrada nos doadores humanos associada a uma estratégia ineficaz de se bloquear apenas um único componente da complexa cascata inflamatória. Possivelmente, a manipulação terapêutica mais eficaz contra o dano tecidual causado pela isquemia e reperfusão não estará restrita a um único agente farmacológico, e sim relacionada a uma combinação de medidas farmacológicas ou não.

A tese de que a melhora nas taxas de função retardada do enxerto não será alcançada por meio de uma única medida clínica encontra apoio em estudos que ressaltam a importância de outras variáveis no resultado

final da isquemia e reperfusão no rim transplantado. Nos últimos anos, o papel da variabilidade genética dos receptores e seus doadores tem sido apontado como uma dessas variáveis. Em um dos estudos, St Peter et al avaliaram o polimorfismo genético de duas enzimas com função antioxidante, a glutatona-S-transferase (GST) e a manganês superóxido dismutase (MnSOD), em receptores renais e seus doadores. Os autores observaram que os rins de doadores que apresentavam o alelo GSTM1*B na forma homo ou heterozigótica estavam mais protegidos contra os danos da isquemia e reperfusão⁶³. Os receptores desses rins apresentaram menores taxas de função retardada do enxerto. Nesse estudo, não houve associação entre o polimorfismo do receptor e a ocorrência de função retardada do enxerto, assim como não houve nenhuma associação com o polimorfismo da MnSOD⁶³. Mais recentemente, Baan et al avaliaram o polimorfismo de uma outra enzima envolvida na resposta protetora do enxerto, a hemeoxigenase-1⁶⁴. Também nesse estudo foram avaliados receptores renais e seus respectivos doadores, e nenhuma associação foi encontrada com o polimorfismo do receptor. Ao contrário do estudo anterior, o fato de receber rins de doadores com genótipo para alta produção de hemeoxigenase não foi capaz de prevenir a ocorrência de função retardada do enxerto. No entanto, os enxertos com perfil genético para alta produção de hemeoxigenase e que foram expostos a um período de isquemia fria maior que 24 horas tiveram sobrevida, a longo prazo, significativamente melhor que os enxertos com perfil genético para a baixa produção de hemeoxigenase⁶⁴. Esses dados sugerem que, mesmo não se conseguindo evitar a instalação da necrose tubular aguda, a resposta protetora do enxerto parece exercer papel importante na modulação dos eventos inflamatórios causados pela isquemia e reperfusão.

Mesmo que ainda restritas à parte experimental, os estudos mostram que as manobras para se aumentar a resposta protetora do órgão podem reduzir a ocorrência da função retardada do enxerto. São estudos bastante promissores que têm demonstrado que o aumento da atividade da enzima hemeoxigenase ou mesmo a administração de seus produtos como o monóxido de carbono e a biliverdina pode atenuar a lesão tecidual causada pela isquemia e reperfusão^{32,65}.

No cenário nacional, nosso maior desafio no momento é melhorar a qualidade do órgão doado. Medidas como identificação precoce do potencial doador e melhora do manejo clínico desse doador podem, seguramente, trazer benefícios significativos na qualidade do órgão doado e na redução das nossas altas taxas de função retardada do enxerto. Nesse sentido, o Ministério da Saúde, através da Portaria nº 1.752, determinou recentemente que todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos constituam uma Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante, com a função de detectar possíveis doadores, contribuir para o diagnóstico de morte encefálica e interagir com as Centrais Estaduais de Trans-

plante. Além de trabalhar ativamente na discussão do problema junto aos órgãos de saúde, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos tem investido no treinamento das equipes responsáveis pela captação e retirada de órgãos, além de organizar encontros e congressos para buscar propostas que possam melhorar as condições dos órgãos doados. Reduzir a taxa de disfunção do enxerto não é tarefa fácil, principalmente quando consideramos todas as dificuldades do nosso sistema de saúde. No entanto, um país com uma atividade transplantadora tão vigorosa como a nossa não pode deixar de perseguir esse objetivo com muita determinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OJO AO, WOLFE RA, HELD PJ, et al: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63:968-974, 1997.
- KONING OH, PLOEG RJ, VAN BOCKEL JH, et al: Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* 63:1620-1628, 1997.
- AZEVEDO LS, CASTRO MC, MONTEIRO DE CARVALHO DB, et al: Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc* 37:2746-2747, 2005.
- PORT FK, BRAGG-GRESHAM JL, METZGER RA, et al: Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 74:1281-1286, 2002.
- ROSENTHAL JT, DANOVITCH GM, WILKINSON A, ET-TEMBER RB: The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 51:1115-1118, 1991.
- HALLORAN PF, HOMIK J, GOES N, et al: The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 29:79-81, 1997.
- SHOSKES DA, HALLORAN PF: Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 155:1831-1840, 1996.
- TAKADA M, NADEAU KC, SHAW GD, et al: The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J Clin Invest* 99:2682-2690, 1997.
- SHOSKES DA, CECKA JM: Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 66:1697-1701, 1998.
- SMITS JM, VAN HOUWELINGEN HC, DE MEESTER J, et al: Permanent detrimental effect of nonimmunological factors on long-term renal graft survival: a parsimonious model of time-dependency. *Transplantation* 70:317-323, 2000.
- AZUMA H, NADEAU K, MACKENZIE HS, et al: Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 63:519-528, 1997.
- GUELER F, GWINNER W, SCHWARZ A, HALLER H: Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 66:523-527, 2004.
- BASILE DP, DONOHUE D, ROETHE K, OSBORN JL: Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F887-F899, 2001.
- MASSBERG S, MESSMER K: The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 30:4217-4223, 1998.
- MAZZONI MC, BORGSTROM P, INTAGLIETTA M, ARFORS KE: Lumenal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 29:27-39, 1989.
- JEROME SN, KONG L, KORTHUIS RJ: Microvascular dysfunction in postischemic skeletal muscle. *J Invest Surg* 7:3-16, 1994.
- MENGER MD, PELIKAN S, STEINER D, MESSMER K: Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox". *Am J Physiol* 263(6 Pt 2):H1901-H1906, 1992.
- EPIHIMER MJ, GRANGER DN: Ischemia/reperfusion-induced leukocyte-endothelial interactions in postcapillary venules. *Shock* 8:16-25, 1997.
- SPRINGER TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425-434, 1990.
- LENTSCH AB, YOSHIDOME H, CHEADLE WG, et al: Chemokine involvement in hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: roles for macrophage inflammatory protein-2 and Kupffer cells. *Hepatology* 27:507-512, 1998.
- KUKIELKA GL, SMITH CW, LAROSA GJ, et al: Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest* 95:89-103, 1995.
- KARAKURUM M, SHREENIWAS R, CHEN J, et al: Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest* 93:1564-1570, 1994.
- LEMOES FB, IJZERMANS JN, ZONDERVAN PE, et al: Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 14:3278-3287, 2003.
- TAKADA M, NADEAU KC, HANCOCK WW, et al: Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 65:1533-1542, 1998.
- METZGER RA, DELMONICO FL, FENG S, et al: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 3(Suppl 4):114-125, 2003.
- ROSENGARD BR, FENG S, ALFREY EJ, et al: Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2:701-711, 2002.
- GOK MA, BUCKLEY PE, SHENTON BK, et al: Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: a single-center experience. *Transplantation* 74:664-669, 2002.
- NIJBOER WN, SCHUURS TA, VAN DER HOEVEN JA, et al: Effects of brain death on stress and inflammatory response in the human donor kidney. *Transplant Proc* 37:367-369, 2005.
- SCHNUELLE P, BERGER S, DE BOER J, et al: Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 72:455-463, 2001.
- BERGER SP, HUNGER M, YARD BA, et al: Dopamine induces the expression of heme oxygenase-1 by human endothelial cells in vitro. *Kidney Int* 58:2314-2319, 2000.
- MAINES MD: The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:517-554, 1997.
- OTTERBEIN LE, BACH FH, ALAM J, et al: Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 6:422-428, 2000.
- BROUARD S, OTTERBEIN LE, ANRATHER J, et al: Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 192:1015-1026, 2000.
- ROODNAT JJ, MULDER PG, VAN RIEMSDIJK IC, et al: Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation* 75:799-804, 2003.
- JOHNSTON TD, THACKER LR, JEON H, et al: Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant* 18(Suppl 12):28-32, 2004.
- MONTEIRO F, BUELOW R, MINEIRO C, et al: Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Transplantation* 63:542-546, 1997.
- DAWIDSON IJ, SANDOR ZF, COORPENDER L, et al: Intraoperative albumin administration affects the outcome of cadaver renal transplantation. *Transplantation* 53:774-782, 1992.
- NOVICK AC, HWEI HH, STEINMULLER D, et al: Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. Results of a randomized prospective study. *Transplantation* 42:154-158, 1986.

39. SZCZECZ LA, BERLIN JA, ARADHYE S, et al: Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 8:1771-1777, 1997.
40. BONNEFOY-BERARD N, VINCENT C, REVILLARD JP: Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation* 51:669-673, 1991.
41. BOURDAGE JS, HAMLIN DM: Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 59:1194-1200, 1995.
42. GOGGINS WC, PASCUAL MA, POWELSON JA, et al: A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 76:798-802, 2003.
43. STALLONE G, DI PAOLO S, SCHENA A, et al: Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. *J Am Soc Nephrol* 15:228-233, 2004.
44. ANDOH TF, LINDSLEY J, FRANCESCHINI N, BENNETT WM: Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 62:311-316, 1996.
45. LIEBERTHAL W, FUHRO R, ANDRY CC, et al: Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F693-F706, 2001.
46. PLOEG RJ, van BOCKEL JH, LANGENDIJK PT, et al: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 340:129-137, 1992.
47. SOUTHARD D, D'ALESSANDRO AM: Pulsatile perfusion versus static storage for kidney preservation. *Curr Opin Organ Transplantation* 5:237-241, 2000.
48. OPELZ G, TERASAKI PI: Kidney preservation: perfusion versus cold storage-1975. *Transplant Proc* 8:121-125, 1976.
49. OPELZ G, TERASAKI PI: Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 33:64-68, 1982.
50. VAN DER VLIET JA, VROEMEN JP, COHEN B, et al: Preservation of cadaveric kidneys. Cold storage or machine perfusion? *Arch Surg* 118:1166-1168, 1983.
51. POLYAK MM, ARRINGTON BO, STUBENBORD WT, et al: The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990s. *Transplantation* 69:249-258, 2000.
52. BURDICK JF, ROSENDALE JD, MCBRIDE MA, et al: National impact of pulsatile perfusion on cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 64:1730-1733, 1997.
53. LIGHT JA, GAGE F, KOWALSKI AE, et al: Immediate function and cost comparison between static and pulsatile preservation in kidney recipients. *Clin Transplant* 10:233-236, 1996.
54. SCHOLD JD, KAPLAN B, HOWARD RJ, et al: Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant* 5:1681-1688, 2005.
55. DONCKIER V, LOI B, CLOSSET J, et al: Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation* 75:902-904, 2003.
56. KE B, SHEN XD, LASSMAN CR, et al: Interleukin-13 gene transfer protects rat livers from antigen-independent injury induced by ischemia and reperfusion. *Transplantation* 75:1118-1123, 2003.
57. HARADA H, WAKABAYASHI G, TAKAYANAGI A, et al: Transfer of the interleukin-1 receptor antagonist gene into rat liver abrogates hepatic ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 74:1434-1441, 2002.
58. SEKIDO N, MUKAIDA N, HARADA A, et al: Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature* 365:654-657, 1993.
59. FURUICHI K, WADA T, IWATA Y, et al: Gene therapy expressing amino-terminal truncated monocyte chemoattractant protein-1 prevents renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 14:1066-1071, 2003.
60. DE VRIES B, MATTHIJSSEN RA, WOLFS TG, et al: Inhibition of complement factor C5 protects against renal ischemia-reperfusion injury: inhibition of late apoptosis and inflammation. *Transplantation* 75:375-382, 2003.
61. SALMELA K, WRAMNER L, EKBERG H, et al: A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: a report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67:729-736, 1999.
62. HOURMANT M, BEDROSSIAN J, DURAND D, et al: A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation* 62:1565-1570, 1996.
63. ST PETER SD, IMBER CJ, JONES DC, et al: Genetic determinants of delayed graft function after kidney transplantation. *Transplantation* 74:809-813, 2002.
64. BAAN C, PEETERS A, LEMOS F, et al: Fundamental role for HO-1 in the self-protection of renal allografts. *Am J Transplant* 4:811-818, 2004.
65. TULLIUS SG, NIEMINEN-KELHA M, BUELOW R, et al: Inhibition of ischemia/reperfusion injury and chronic graft deterioration by a single-donor treatment with cobalt-protoporphyrin for the induction of heme oxygenase-1. *Transplantation* 74:591-598, 2002.

O PAPEL DA CITOMETRIA DE FLUXO NA DETECÇÃO DE ALOANTICORPOS ANTI-HLA PRÉ-TRANSPLANTE RENAL

Sandra Regina Fernandes
 Jorge Milton Neumann
 David Saitovitch



INTRODUÇÃO

O complexo principal de histocompatibilidade (CPH) é uma região gênica polimórfica e localizada no braço curto do cromossomo 6. No homem, é denominado sistema HLA (antígeno leucocitário humano). Candidatos a receber um enxerto renal podem apresentar anticorpos direcionados a antígenos HLA de classe I (expressos nas células nucleadas e plaquetas) ou de classe II (expressos nas células do sistema imune envolvidas com apresentação antigênica)¹.

Anticorpos pré-formados contra antígenos HLA de classe I do doador são a principal e mais conhecida causa de rejeição hiperaguda, que leva à perda do enxerto². Esses anticorpos também podem estar envolvidos com outros eventos após o transplante, como rejeições aguda e crônica e em enxertos primariamente não-funcionantes^{1,3}.

Embora, desde sua descoberta, esses anticorpos tenham sido extensivamente estudados, persistem controvérsias quanto à participação de anticorpos anti-HLA classes I e II na rejeição ao enxerto. Atribui-se, em parte, tais controvérsias a questões técnicas relacionadas à detecção desses. Essas questões estão diretamente relacionadas à sensibilidade e à especificidade das metodologias. Outra questão importante refere-se à possibilidade de plena caracterização dos isótipos dos anticorpos detectados, principalmente IgG e IgM^{4,8}.

ANTICORPOS ANTI-HLA E SENSIBILIZAÇÃO

Pacientes à espera de um transplante podem desenvolver anticorpos anti-HLA como resultado de transfusões sangüíneas, gestações e/ou transplantes prévios⁹. Aproximadamente 20% das mulheres tendem a produzir anticorpos anti-HLA após gestações, às vezes não detectáveis no soro pré-transplante. Esses pacientes, chamados de sensibilizados, podem representar uma população considerável dentro da lista de espera de um centro de transplante e, dependendo do grau de sensibilização, permanecer muito tempo à espera de um rim. No Reino Unido, 20% dos pacientes em lista de espera para o primeiro transplante e 77% à espera de um segundo transplante são sensibilizados¹⁰. Portanto, é necessário avaliar os candidatos à espera de um transplante com relação ao grau de sensibilização e, com essa informação, predizer prováveis incompatibilidades em possíveis doadores, evitando o desenvolvimento de rejeição ou perda do enxerto, o que leva ao retorno do receptor à lista de espera para transplante e com implicações na sua morbimortalidade¹¹. O reconhecimento desse grupo de candidatos a receber um enxerto renal também tem sido importante, atualmente, com o advento das chamadas "terapias de dessensibilização", que tem permitido o transplante com sucesso de pacientes que anteriormente permaneceriam por longos períodos de tempo, às vezes pelo resto de suas vidas, em lista de espera¹².

Essa avaliação, quanto à sensibilização prévia, tem sido efetivada nos laboratórios de imunologia de transplantes através da prova cruzada (*cross match*) e da reatividade contra painel (*panel reactive antibody* - PRA).

PROVA CRUZADA (CROSS MATCH)

A prova cruzada realizada no pré-transplante tem como objetivo identificar anticorpos anti-HLA do doador no soro do receptor. Tais anticorpos, quando presentes, le-

vam à rejeição hiper-aguda. Portanto, a positividade dessa prova contra-indica o transplante. Na prova cruzada, o soro do receptor é testado especificamente contra células do doador. Dois métodos distintos podem ser utilizados para sua realização: citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e citometria de fluxo (CF). Pode-se, também, realizar a prova cruzada para a monitorização do sistema imune do receptor após o transplante, verificando a possibilidade de reação humoral contra o doador, às vezes anterior à deficiência de função renal.

REATIVIDADE CONTRA PAINEL (*PANEL REACTIVE ANTIBODY* – PRA)

A PRA tem como objetivo determinar o perfil imune dos candidatos a um transplante renal e demais órgãos, quanto à exposição prévia e aos antígenos do sistema HLA relevantes em transplantes¹³⁻¹⁴.

A informação obtida com o teste PRA é usada para determinar o grau de aloimunização humoral, expressa como um valor percentual do painel de anticorpos reativos (%PRA). Esse tem valor preditivo para a sobrevida do enxerto e a ocorrência de episódios de rejeição após o transplante¹⁵⁻²⁰.

Estudos mostram claramente que receptores de enxerto renal com reatividade anti-HLA não-doador específico, identificado por meio da realização da PRA no pré-transplante, possuem um risco elevado de desenvolver episódios de rejeição e menor sobrevida do enxerto, quando comparados com aqueles que não apresentam essa reatividade¹⁹⁻²³. Monteiro et al mostraram que pacientes com PRA > 10% no pré-transplante perdem o enxerto em 33% dos casos, enquanto a perda do enxerto nos pacientes com PRA negativa é de 12%²⁰. Süsal e Opelz, em estudo multicêntrico, avaliando a sensibilização pré-transplante contra antígenos HLA de classes I e II, observaram não haver diferença na sobrevida do primeiro enxerto renal em dois anos em pacientes sem anticorpos anti-HLA, ou apenas apresentando anticorpos anti-HLA de classes I ou II detectados por meio da PRA ELISA. A diferença encontrada estava nos pacientes com anticorpos direcionados contra ambas as classes de moléculas HLA e associados a enxertos com ≥ 3 *mismatches*²¹.

A reatividade contra painel, além de servir como uma triagem inicial para designar receptores com um risco maior de apresentar menor sobrevida do enxerto, também é utilizada para definir a imunossupressão, além de prever possíveis provas cruzadas positivas, indicativas da presença de anticorpo anti-HLA e motivo de impedimento do transplante²⁴.

A reatividade contra painel é, portanto, uma ferramenta importante de avaliação pré-transplante, embora a prova cruzada seja, ainda hoje, o teste decisivo para detectar possíveis incompatibilidades em termos de anticorpos anti-HLA pré-formados, no soro do receptor, direcionados a alelos específicos do doador^{9,21,23}.

MÉTODOS DE REALIZAÇÃO DA PRA E APLICAÇÃO EM TRANSPLANTES

Ao longo de quase 40 anos, a citotoxicidade dependente de complemento (CDC) tem sido a metodologia clássica para a detecção de anticorpos anti-HLA, empregada tanto na reatividade contra painel quanto na realização da prova cruzada²⁵. As críticas com relação a essa metodologia, descrita por Terasaki e McLelland em 1964, referem-se ao fato de não detectar anticorpo que não fixa complemento, baixa afinidade ou baixos títulos de anticorpos^{4,26}. Estudos mostraram perda imunológica do enxerto em alguns receptores renais mesmo mediante prova cruzada negativa, a princípio, indicativa da não presença de anticorpo anti-HLA doador específico, iniciando os primeiros questionamentos sobre a sensibilidade dessa metodologia^{4,5,11}. Contudo, a relevância clínica em transplante renal dos anticorpos detectados com metodologias mais sensíveis, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a citometria de fluxo (CF), permanece por ser determinada^{27,28}.

CITOTOXICIDADE DEPENDENTE DE COMPLEMENTO

A reatividade contra painel realizada por meio da citotoxicidade dependente de complemento (CDC) emprega linfócitos do sangue periférico, como células-alvo, para a detecção dos anticorpos anti-HLA. É necessário um painel de linfócitos que compreenda praticamente todos os antígenos HLA existentes na população em estudo. Normalmente, a PRA CDC serve para detectar anticorpo anti-HLA de classe I. Para a detecção de anticorpo anti-HLA de classe II, é necessária a utilização de linfócitos B isolados, o que é de uso menos freqüente entre os laboratórios, pois envolve maior complexidade²⁹. Devido à necessidade de aumentar a sensibilidade da técnica para a detecção de anticorpos anti-HLA de classe I, essa foi modificada com a adição de uma anti-globulina humana (AGH), o que proporcionou a detecção de anticorpos não fixadores de complemento ou em títulos mais baixos que a clássica metodologia CDC. Essa foi chamada de CDC-AGH e passou a ser utilizada na prova cruzada pré-transplante^{4,6,13}.

Para facilitar o uso dessa metodologia, ensaios comerciais foram desenvolvidos e utilizados nos laboratórios na avaliação da reatividade contra painel dos receptores em lista de espera. Porém, um dos principais inconvenientes desses ensaios comerciais baseados no uso da CDC encontra-se no fato de utilizarem células congeladas e com um tempo de viabilidade curto para uso. Assim, poucos centros de transplantes relatam estudos utilizando essa opção comercial de PRA¹⁴. Outro inconveniente da CDC encontra-se no fato de detectar auto-anticorpos sem impacto na sobrevida do enxerto e, portanto, sem relevância em transplantes. Esses auto-anticorpos são freqüentemente do isótipo IgM e podem ser eliminados pelo tratamento do soro do receptor com ditiotreitól (DTT – agente redutor que quebra a ponte de sulfeto dos anticorpos IgM), antes da realização da prova cruzada ou da PRA CDC^{7,13}.

ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO

Novas tecnologias surgiram, nos últimos anos, para a realização da reatividade contra painel devido aos inconvenientes metodológicos da citotoxicidade dependente de complemento descritos acima³⁰⁻³³.

No ensaio imunoenzimático (ELISA) para a identificação de anticorpos anti-HLA, moléculas purificadas de HLA são fixadas em placas onde anticorpos se ligam a essas moléculas e podem ser detectados utilizando-se uma anti-IgG humana marcada com peroxidase e medidos por leitura de absorvância. Uma das principais vantagens desse método é não necessitar de linfócitos vivos e de complemento de coelho para sua realização. Além disso, a interpretação dos resultados é menos subjetiva que o método CDC, devido à leitura automatizada.

Há duas diferentes formas básicas de PRA ELISA. A primeira é utilizada como um *screening* e usa um *pool* de antígenos HLA em um único poço da placa de ELISA. O resultado desse teste é descrito como *negativo* ou *positivo* e com separação para os antígenos de classes I e II. A segunda forma, além da separação dos antígenos de classes I e II, define o resultado em valor percentual e a especificidade do anticorpo.

Esse ensaio mostrou alta correlação ($r = 0,81$) com CDC quando realizado em cinco laboratórios diferentes, como publicado por Buelow et al³². Dubois et al, comparando métodos diferentes para a detecção de anticorpos anti-HLA, relataram que a PRA ELISA demonstrou sensibilidade 8% maior que a PRA-CDC³³.

CITOMETRIA DE FLUXO

Métodos baseados na citometria de fluxo (CF) para a realização da prova cruzada e PRA, utilizados nos últimos anos, demonstram detectar anticorpos anti-HLA classes I e II de maneira mais fácil e sensível que os que utilizam ELISA e CDC, mesmo com a adição da anti-globulina humana (AGH)^{4,30,34}. Esse método permite a diferenciação de anticorpos contra células T e B e a distinção entre IgG e IgM. Hoje, além da citometria de fluxo convencional primeiramente descrita (*flow PRA*), existe também a avaliação Multiplex utilizando a tecnologia Luminex (Multiplex-Luminex).

Na citometria convencional, encontram-se duas opções de avaliação para a realização da PRA. A primeira apresenta os resultados em percentual de reatividade, sem fornecer as especificidades antigênicas e apenas definindo valores separados para os anticorpos direcionados a antígenos de classes I e II. Na segunda opção de teste, além do valor percentual, são fornecidas as respectivas especificidades HLA. Em ambos, são utilizadas pérolas de 2-4 μ m de diâmetro cobertas com antígenos HLA purificados e solubilizados, aos quais se ligam os anticorpos anti-HLA. Esses antígenos foram obtidos de culturas de células humanas modificadas pelo vírus Epstein-Barr. Resumidamente, soro dos pacientes e pérolas são incubados em um tubo de ensaio e, após lava-

gens e adição de um conjugado específico para a análise desejada, a leitura é realizada utilizando-se um citômetro de fluxo e a análise é feita por meio de um *software* específico. Para cada análise, um tubo de controle positivo e negativo é utilizado. Para a análise dos resultados, dois histogramas são criados para a identificação das pérolas de HLA, bem como de fluorescência ligada a essas pérolas. O primeiro histograma refere-se à análise da região das pérolas nos parâmetros de luz absorvida e refletida, enquanto o segundo analisa a intensidade de fluorescência dessa população. As pérolas com o controle negativo são usadas como início da região de análise. A partir desse ponto, a região positiva é identificada (em porcentagem) por meio das pérolas que sofreram um desvio para a direita desse ponto de origem. O controle positivo e os soros dos pacientes são analisados usando-se como referência esse padrão de reação do controle negativo e geralmente são considerados positivos os resultados $\geq 10\%$.

No sistema Luminex, sistema que envia e recebe dois ou mais sinais através de um circuito comum, 100 microesferas marcadas com uma mistura de dois fluorocromos em diferentes proporções de cor permitem a definição de especificidade e o percentual de reatividade. De forma similar, esse citômetro possui dois detectores para a análise: o primeiro para a classificação das micropartículas pela emissão de fluorescência e o segundo que detecta as reações positivas e posteriormente as analisa por meio de um *software* específico.

CDC, ELISA E CF: UMA COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS

Importantes estudos relatam informações valiosas a respeito das diferentes metodologias quanto às sensibilidades e suas utilizações na avaliação pré e pós-transplante, propiciando um melhor conhecimento para a escolha dos testes por parte dos histocompatibilistas e centros de transplantes.

Um estudo multicêntrico mostrou que 96% dos soros de 826 pacientes em lista de espera, candidatos a um retransplante renal, apresentavam anticorpo anti-HLA quando detectados usando PRA CDC-AGH, ELISA e CF em conjunto, porém quando utilizado somente PRA CDC-AGH apenas 86% desses pacientes apresentavam anticorpos anti-HLA¹¹.

Gebel e Bray, em importante estudo sobre a definição de paciente não sensibilizado, relataram que 25% de 302 pacientes PRA CDC-AGH negativos possuíam anticorpo anti-HLA classe I ou II quando analisados por meio da PRA CF²⁸. Bryan et al, em estudo similar, avaliando candidatos a um re-transplante renal, relataram que 57% das PRA CDC-AGH, com resultado negativo, apresentavam algum nível de anticorpo anti-HLA classe I detectado por meio da PRA CF³⁴.

Encontram-se, na literatura, alguns estudos sugerindo que pacientes não-sensibilizados podem ser transplantados, com segurança, sem a necessidade de uma prova cruzada pré-transplante, para reduzir o tempo de

isquemia fria^{35,36}. Nesses estudos, os pacientes são definidos como não-sensibilizados quanto à presença de anticorpos anti-HLA classe I, baseados na realização da PRA por citotoxicidade dependente de complemento com a adição de antiglobulina humana (PRA CDC-AGH)^{35,36}. Kerman et al observaram, em sua população de estudo, 11% de pacientes com 0% PRA e um risco de 0,6% de possibilidade de uma prova cruzada positiva, quando testado contra possíveis doadores cadavéricos³⁷. Gebel e Bray descreveram que 20 a 30% dos pacientes PRA CDC-AGH negativos, na verdade, possuíam anticorpos anti-HLA, quando testados por meio de outras metodologias, como a PRA ELISA e a PRA CF. Essa mesma publicação revelou, também, que aproximadamente 10% das PRA ELISA com resultados negativos apresentavam anticorpo anti-HLA detectado, exclusivamente, com a PRA CF²⁸. Assim, esses autores, favoráveis à não realização da prova cruzada final nos receptores chamados não-sensibilizados, com o uso de metodologias baseadas na citotoxicidade dependente de complemento, teriam de 20 a 30% de risco de transplantar um receptor com algum nível de anticorpo anti-HLA não detectado por meio dessa metodologia.

Enquanto alguns autores reportam estudos mostrando uma correlação significativa entre os métodos ELISA e CDC-AGH para a detecção de anticorpos, outros relatam uma diferença significativa de percentual e de especificidades de anticorpos detectados entre os diferentes métodos, principalmente quando na comparação a citometria de fluxo é incluída^{34,38,39}.

Kerman et al, comparando a PRA ELISA e a PRA AGH, demonstraram correlação clínica apenas para a PRA ELISA. Nesse estudo, os pacientes com resultado da PRA < 10% apresentaram 35% de frequência de rejeição aguda, enquanto os pacientes com PRA ≥ 10% apresentaram 70% (p < 0,001). A sobrevida do enxerto no primeiro ano também foi maior nos pacientes com PRA < 10% (85% de sobrevida) que naqueles com PRA ≥ 10% (74%)²².

Rebibu et al avaliaram, em dois estudos, a PRA CF e demonstraram excelente sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade na detecção de anticorpos anti-HLA quando comparada a outros métodos (CDC e ELISA). Primeiramente, os autores definiram os valores de corte para a definição de resultados positivos. Nesses estudos, o valor de corte positivo foi de 15% para a classe I e de 10% para a classe II. O objetivo final desses estudos foi prever provas cruzadas com resultado positivo, por meio do uso da PRA CF. Os autores relataram excelente concordância, demonstrando que todas as provas cruzadas de CF com resultado positivo possuíam também PRA CF positivo, quando o mesmo soro era testado; embora nem todos os soros PRA CF positivo apresentaram o resultado da prova cruzada de CF também positivo^{40,41}.

Gebel et al, além de relacionarem as diferentes sensibilidades entre os métodos de realização da PRA, procuraram avaliar se os receptores renais com anticorpos detectáveis, exclusivamente, com a PRA CF no pré-trans-

plante têm risco maior de desenvolver rejeição que os pacientes sem esses anticorpos. Esses autores não demonstraram a ocorrência de rejeição hiperaguda ou acelerada, mas verificaram maior número de episódios de rejeição nos pacientes com anticorpos detectados exclusivamente com a PRA CF (36%, 4/11) que os pacientes sem esses anticorpos (8%, 3/36; p < 0,02). Descreveram, também, que o tempo médio para a ocorrência do primeiro episódio de rejeição foi de 100 dias para os pacientes com anticorpos detectados com a PRA CF e 250 para aqueles sem esses anticorpos⁴².

Em nossa casuística, PRA ELISA e PRA CF foram comparadas da seguinte maneira: 244 receptores de rim de doador cadáver foram transplantados na Santa Casa de Porto Alegre, entre 1998 e 2002⁴³. Em todos os casos, a prova cruzada pré-transplante (CDC) foi negativa, e pelo menos um PRA ELISA havia sido realizado pré-transplante por paciente. O soro estocado dos receptores na ocasião do transplante permitiu que PRA CF fosse realizada, de forma retrospectiva, para cada um desses receptores. Dessa análise, resultaram três grupos: 1. PRA ELISA e CF negativos (grupo negativo); 2. PRA ELISA e CF positivos (grupo positivo); e 3. PRA ELISA negativa e CF positiva, conforme demonstrado na figura 49.1. Nos grupos "positivos" e "ELISA negativo/CF positiva" houve predomínio de mulheres e retransplantes, sendo que o primeiro grupo recebeu mais terapia de indução com anticorpos antilinfocitários, enquanto o segundo recebeu mais terapia de indução com anticorpos anti-IL-2R.

A prevalência de pacientes com anticorpos IgG anti-HLA de classe I detectados no pré-transplante utilizando a metodologia PRA ELISA foi de 14,3% (IC 95%: 10,2-19,4), enquanto com a utilização da PRA CF foi

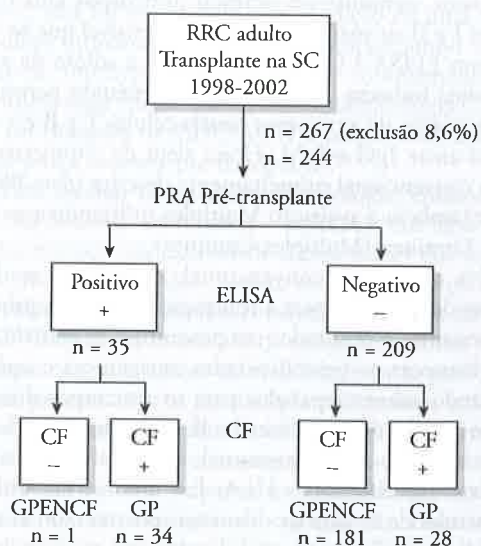


Figura 49.1 – Grupos de estudo conforme o resultado da PRA. RRC = receptor de rim de cadáver; SC = Santa Casa; CF = citometria de fluxo; GN = grupo negativo; GP = grupo positivo; GNEPCF = grupo negativo no ELISA e positivo na citometria de fluxo.

de 25,4% (IC 95%: 20,1-31,4); portanto, 11,1% a mais de pacientes sensibilizados detectados por meio da PRA CF (Fig. 49.2). Vinte e oito pacientes foram definidos como sensibilizados somente com a PRA CF. Desses, oito pacientes apresentaram PRA = 50%. Portanto, 3% (n = 8/244) a mais de hipersensibilizados detectados com a PRA CF (Fig. 49.3). A média percentual de anticorpos anti-HLA de classe I dos grupos negativo e positivo (ELISA PRA), quando da reavaliação do soro dos pacientes com a PRA CF, foi de 35,4% ± 30,6% e 58,3% ± 27,0%, respectivamente.

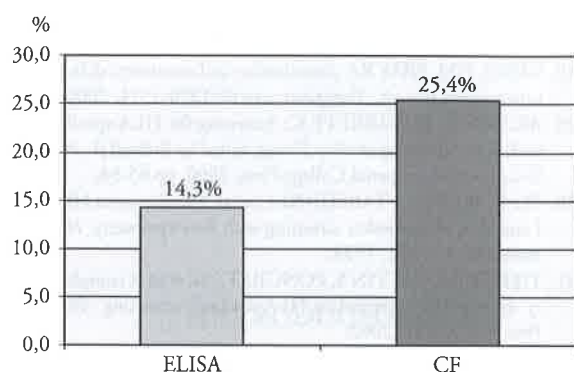


Figura 49.2 – Prevalência de detecção de pacientes com anticorpos IgG anti-HLA de classe I com a PRA ELISA e a PRA CF.

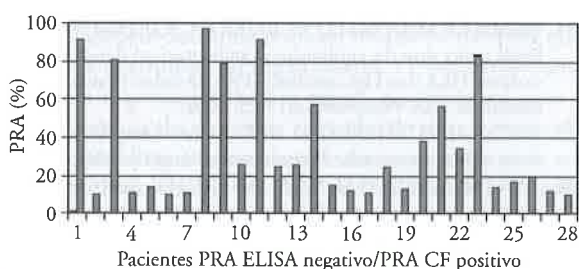


Figura 49.3 – Pacientes com PRA ELISA negativo e seus respectivos níveis de anticorpos detectados com a PRA CF.

Disfunção precoce do enxerto renal, caracterizada como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, ocorreu em 61,7% (n = 150) dos pacientes. Essa ocorrência foi maior no grupo positivo (79,4%; n = 27) e no grupo negativo ELISA/CF positiva (64,3%; n = 18) que no grupo negativo (58%; n = 105). A sobrevivência do enxerto ao final do primeiro ano foi semelhante nos grupos negativo e negativo ELISA/CF positiva CF (86%), enquanto no grupo positivo foi de 65%. Porém, a sobrevivência do enxerto ao final de seis anos foi muito diferente (76% no grupo negativo, 65% no grupo positivo e 41% no grupo negativo ELISA/CF positiva), conforme demonstrado pelo método de Kaplan-Meier (Fig. 49.4).

Esses dados sugerem relevância clínica para aloanticorpos anti-HLA em baixos níveis, detectados por

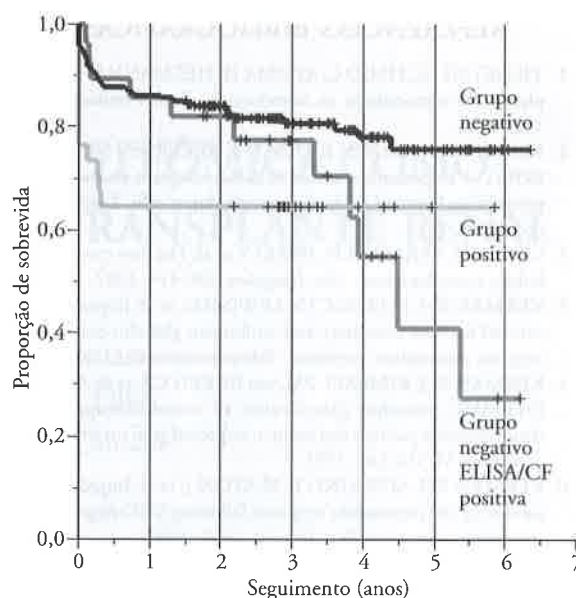


Figura 49.4 – Sobrevivência do enxerto renal (Kaplan-Meier) para os grupos negativo, positivo e negativo ELISA/CF positiva em seis anos de seguimento. p = 0,0166.

metodologia com elevada sensibilidade, como é o caso da citometria de fluxo. Houve impacto na ocorrência de disfunção precoce do enxerto e também na sobrevivência do enxerto a longo prazo. Tais anticorpos podem estar envolvidos na patogênese da rejeição crônica.

Atualmente, a citometria de fluxo, conforme vários estudos citados acima, está sendo considerada vantajosa no que se refere ao tempo, à sensibilidade e à melhor definição de anticorpos anti-HLA, embora seu alto custo deva ser considerado, principalmente em termos de implantação em ampla escala.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reatividade contra painel avalia o grau de sensibilidade de cada paciente e esse resultado, assim como o tempo em lista de espera e a compatibilidade HLA são utilizados para determinar a pontuação dos pacientes em lista de espera para transplante com doador cadáver. É recomendada a realização da PRA em intervalos de dois meses ou 20 dias após a transfusão sanguínea. Em geral, os centros de transplantes consideram os pacientes com resultados de PRA < 10% como não-sensibilizados, entre 11% e 50% como sensibilizados e > 50% como hipersensibilizados. Conforme essa classificação, os pacientes recebem sua pontuação. Assim, considerando que a citometria de fluxo é a técnica mais sensível para a detecção desses anticorpos, confirmada por meio de vários estudos, novos critérios deveriam ser estabelecidos para a classificação dos pacientes em lista de espera, levando em consideração as diferentes técnicas de realização da reatividade contra painel.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TILNEY NL, SCHMID C, AZUMA H, HEEMANN UW: Transplantation immunology: an introduction. *Transpl Immunol* 2:99-102, 1994.
2. KISSMEYER-NIELSEN F, OLSEN F, PETERSEN VP, FJELDBORG O: Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1:662-665, 1966.
3. COOK DJ, TERASAKI PI, IWAKI Y, et al: The flow cytometry in kidney transplantation. *Clin Transplant* 409-414, 1987.
4. KERMAN RH, BUREN CTV, LEWIS RM, et al: Improved graft survival for flow cytometry and antihuman globulin crossmatch-negative retransplant recipients. *Transplantation* 49:52-56, 1990.
5. KERMAN RH, KIMBALL PM, van BUREN CT, et al: AHG and DTE/AHG procedure identification of crossmatch-appropriate donor-recipient pairings that result in improved graft survival. *Transplantation* 51:316-320, 1991.
6. KERMAN RH, SUSSKIND B, SLATON J, et al: Improved graft survival in 100 retransplant recipients following AHG-negative crossmatching. *Transplant Proc* 29:1451-1453, 1997.
7. TELLIS VA, MÁTAS AJ, SENITZER D, et al: Successful transplantation after conversion of a positive crossmatch to negative by dissociation of IgM antibody. *Transplantation* 47:127-129, 1989.
8. TAYLOR CJ, CHAPMAN JR, TING A, MORRIS PJ: Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. *Transplantation* 48:953-958, 1989.
9. MARTIN S, DYER PA: Identification and importance of MHC. *Transpl Immunol* 2:108-115, 1994.
10. FUGGLE SV, MARTIN S: Toward performing transplantation in highly sensitized patients. *Transplantation* 78:186-189, 2004.
11. EL-AWAR N, TERASAKI P, LAZDA V, et al: Almost all patients who are waiting for a regraft of a kidney transplant have anti-HLA antibodies. *Transplant Proc* 34:2531-2532, 2002.
12. STEGALL MD, GLOOR J, WINTERS JL, et al: A comparison of plasmapheresis versus high dose ivig desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 6:346-351, 2006.
13. SHENTON BK: The detection and relevance of pretransplant antibodies. *Transpl Immunol* 2:135-137, 1994.
14. SEZER S, ÖZDEMİR FN, TURAN M, et al: Comparison of panel reactive antibody levels with clinical and laboratory parameters in end-stage renal disease patients. *Transplant Proc* 30:844-845, 1998.
15. KERMAN RH, OROSZ CG, LORBER MI: Clinical relevance of anti-HLA antibodies pre and post transplant. *Am J Med Sci* 313:275-278, 1997.
16. SÜSAL C, OPELZ G: Predictive power of Elisa-detected anti-HLA class I antibodies in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 33:1730-1731, 2001.
17. BARAMA A, OZA U, PANEK R, et al: Effect of recipient sensitization (peak PRA) on graft outcome in haploidentical living related kidney transplants. *Clin Transplant* 14:212-217, 2000.
18. VECCHIA LKD, BOOK BK, MILGROM ML, et al: Predictive value of enzyme-linked immunosorbent assay-detected IgG anti-HLA antibodies for pediatric renal allograft rejection. *Transplantation* 64:1744-1747, 1997.
19. MONTEIRO F, BUELOW R, MINEIRO C, et al: Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Transplantation* 63:542-546, 1997.
20. MONTEIRO F, MINEIRO C, RODRIGUES H, et al: Pretransplant and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by Elisa identifies patients at high risk of graft loss. *Transplant Proc* 29:1433-1434, 1997.
21. SÜSAL C, OPELZ G: Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 73:1269-1273, 2002.
22. KERMAN RH, SUSSKIND BM, KATZ S, et al: PRA-STAT identifies high-risk, alloimmune recipients (abstract) *Hum Immunol* 49(Suppl 1):96, 1996.
23. CHRISTIAANS MHL, NIEMAN F, van HOOFF JP, et al: Detection of HLA class I and II antibodies by ELISA and complement-dependent cytotoxicity before and after transplantation. *Transplantation* 69:917-927, 2000.
24. BRAUN WE: Laboratory and clinical management of the highly sensitized organ transplant recipient. *Hum Immunol* 26:245-260, 1989.
25. PATEL R, TERASAKI PI: Significance of the positive cross match test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 280:735-739, 1969.
26. KARUPPAN SS, OHLMAN S, MÖLLER E: The occurrence of cytotoxic and non-complement-fixing antibodies in the crossmatch serum of patients with early acute rejection episodes. *Transplantation* 54:839-843, 1992.
27. PIERQUIN A, MASSON D, TOUPANCE O, et al: False-negative results in anti-HLA antibody detection by Sangstat Elisa: complement dependent cytotoxicity is not yet obsolete. *Transplantation* 27:1533-1534, 1996.
28. GEBEL HM, BRAY RA: Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patient. *Transplantation* 69:1370-1374, 2000.
29. BROWN C, NAVARRETE C: Screening for HLA-specific antibodies, in *Histocompatibility Testing*, edited by Bidwell JL, Navarrete C, London, Imperial College Press, 2000, pp 65-98.
30. PEI R, WANG G, TARSITANI C, et al: Simultaneous HLA class I and class II antibodies screening with flow cytometry. *Hum Immunol* 59:313-322, 1998.
31. TIERCY JM, CATTIN S, PONGRATZ G, et al: A complementary strategy for pretransplant HLA antibody screening. *Transplant Proc* 34:850-851, 2002.
32. BUELOW R, MERCIER I, GLANVILLE L, et al: Detection of panel-reactive anti-HLA class I antibody by enzyme-linked immunosorbent assay or lymphocytotoxicity: results as a blinded, controlled multicenter study. *Hum Immunol* 44:1-11, 1995.
33. DUBOIS V, PERRAT G, ASSAQA A, et al: Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. *Transplant Proc* 34:847-849, 2002.
34. BRYAN CF, McDONALD SB, BAIER KA, et al: Flow cytometry beads rather than the antihuman globulin method should be used to detect HLA class I IgG antibody (PRA) in cadaveric renal regraft candidates. *Clin Transplant* 16:15-23, 2002.
35. MÁTAS AJ, SUTHERLAND DER: Kidney transplantation without a final crossmatch. *Transplantation* 66:1835-1836, 1998.
36. TAYLOR CJ, SMITH SI, MORGAN CH, et al: Selective omission of the donor cross-match before renal transplantation: efficacy, safety and effects on cold storage time. *Transplantation* 69:719-723, 2000.
37. KERMAN RH, SUSSKIND B, RUTH J, et al: Can an immunologically, nonreactive potential allograft recipient undergo transplantation without a donor-specific crossmatch? *Transplantation* 66:1833-1845, 1998.
38. HARMER AW, HEADS AJ, VAUGHAN RW: Detection of HLA class I- and class II-specific antibodies by flow cytometry and PRA-STAT screening in renal transplant recipients. *Transplantation* 63:1828-1832, 1997.
39. MANSOUR I, MESSAED C, AZOURY M, et al: Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry, and Elisa in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. *Transplant Proc* 33:2844-2847, 2001.
40. REBIBOU JM, CHABOD J, BITTENCOURT MC, et al: Flow-PRA evaluation for antibody screening in patients awaiting kidney transplantation. *Transpl Immunol* 8:125-128, 2000.
41. REBIBOU JM, CHABOD J, BITTENCOURT MC, et al: Flow-PRA evaluation for antibody screening in patients awaiting kidney transplantation. *Transplant Proc* 32:2745-2746, 2000.
42. GEBEL HM, BRAY RA, RUTH JA, et al: Flow PRA to detect clinically relevant HLA antibodies. *Transplant Proc* 33:477, 2001.
43. FERNANDES SR, NEWMANN J, RODRIGUES HT, et al: Detection and clinical relevance of pre-transplant anti-HLA class I IgG antibodies by flow-PRA. (submetido à revista *Transplantation*).

ANÁLISE GENÔMICA E PROTEÔMICA COMO FERRAMENTA CLÍNICA NO TRANSPLANTE RENAL

Viviane Campos Ponciano
 Álvaro Pacheco Silva Filho
 Niels Olsen Saraiva Câmara



INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado o melhor tratamento para a maioria dos pacientes com doença renal crônica terminal, porque proporciona melhor qualidade de vida e maior sobrevida para estes pacientes^{1,2}. Atualmente, grande parte dos transplantes é realizada entre doadores e receptores geneticamente diferentes, o que tem o potencial de provocar uma resposta imune do receptor que levaria à destruição do órgão doado. O desenvolvimento dessa resposta imune é o maior impedimento para a sobrevivência do enxerto e necessita de tratamento crônico com drogas imunossupressoras potentes para ser evitada. Essas drogas, por sua vez, suprimem o sistema imune do hospedeiro de maneira não-específica e provocam vários efeitos colaterais, entre eles distúrbios metabólicos como diabetes e dislipidemias, risco aumentado de infecções e de câncer^{3,4}.

Apesar das recentes reduções na incidência de rejeição aguda⁵, a nefropatia crônica do transplante e os efeitos colaterais dos imunossupressores são ainda importantes causas de perda do enxerto e de morbidade do paciente^{3,4,6}. Essa situação evidencia que o manejo atual dos pacientes transplantados ainda está longe do ideal. Por exemplo, ainda não é possível manter uma monitorização imunológica eficiente e não-invasiva do enxerto, o que permitiria individualizar melhor o tratamento imunossupressor.

Nesse contexto, podemos entender porque é essencial expandir nosso conhecimento sobre o sistema imune e também sobre a resposta do órgão transplantado aos mecanismos imunes e não-imunes de lesão.

A conclusão do projeto Genoma, no final da década de 1990, possibilitou o surgimento de uma tecnologia que permite analisar a expressão diferencial de milhares de genes simultaneamente, os chamados *microarrays*^{7,8}. Essa tecnologia, apesar de nova, tem revolu-

cionado as pesquisas em várias áreas da medicina, inclusive o transplante renal, na medida em que amplia rapidamente a quantidade de informações disponíveis sobre a expressão gênica em diversas situações clínicas e experimentais. Por ser uma tecnologia recente, ainda existem dificuldades em alguns aspectos, como preocupações com a reprodutibilidade dos experimentos e com o manejo da enorme quantidade de informações geradas^{9,10}, mas os *microarrays* já se firmaram como uma ferramenta importante de investigação e têm potencial para ser incorporados na prática clínica também^{11,12}.

Por outro lado, a descrição da seqüência genômica humana e a definição dos genes geraram também uma questão crucial, que é a necessidade de se estabelecer uma relação funcional entre os genes e seus produtos finais, as proteínas. *Proteômica* é o estudo em larga escala das proteínas na era pós-genômica, dirigido para identificar e caracterizar a expressão, função e regulação das proteínas, além da perturbação desse equilíbrio por drogas ou doenças¹³.

As proteínas formam a maquinaria funcional das células e por esse motivo fornecem as informações mais relevantes para uma melhor compreensão de determinado evento celular. A expressão ou função das proteínas é modulada em vários pontos, desde a transcrição até a pós-tradução (Fig. 50.1), e essas mudanças geralmente não podem ser previstas considerando-se apenas a análise dos ácidos nucléicos. Na verdade, existe uma correlação fraca entre a abundância de RNA mensageiro (mRNA) transcrito do DNA e as respectivas proteínas traduzidas a partir desse mRNA. O próprio mRNA pode ser modificado após a transcrição, gerando proteínas diferentes (*splicing*). Também podem ser introduzidas modificações durante ou após a tradução, como, por exemplo, a adição de cadeias laterais específicas de carboidratos, fosforilação e desfosforilação, clivagem, formação de

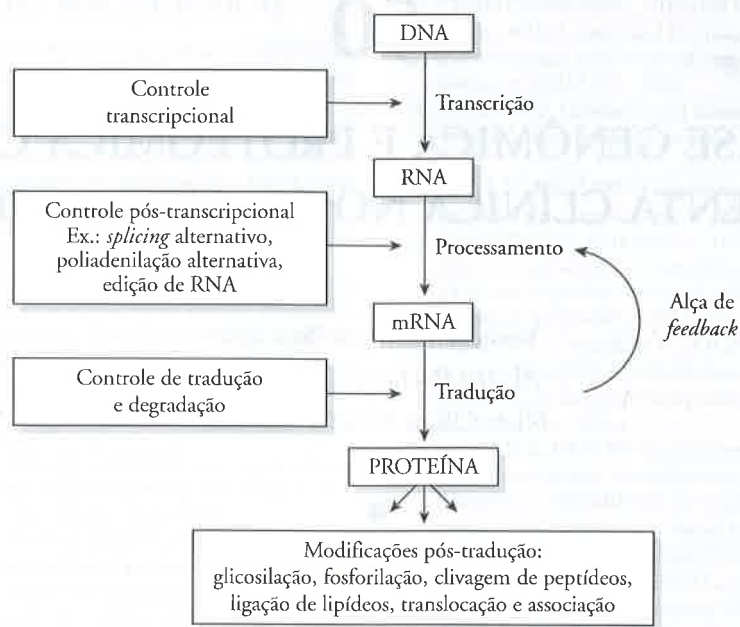


Figura 50.1 – Pontos de regulação da expressão gênica e de proteínas. Desde a transcrição do DNA em RNA e até mesmo após a tradução do RNA mensageiro, existem diversos pontos em que ocorre a regulação e a modificação da expressão gênica e de proteínas.

complexos e translocação dentro da célula, levando a múltiplos produtos protéicos de um único gene¹⁴. Por esses motivos, fica claro porque é necessário complementar os estudos genômicos com a análise das proteínas.

A tecnologia proteômica teve avanços recentes com o desenvolvimento de novos equipamentos de espectrofotometria de massa acoplados a laser^{15,16}. De maneira análoga aos *microarrays*, a análise proteômica fornece uma grande quantidade de informações utilizando amostras reduzidas, e também necessita de aparatos de bioinformática para a interpretação de seus dados.

MICROARRAYS

Microarrays são construídos colando-se milhares de seqüências curtas de DNA ou de oligonucleotídeos das regiões codificadoras dos genes em uma lâmina de vidro, utilizando-se uma tecnologia robotizada^{7,8}. Apesar de existirem vários protocolos e tipos de sistema disponíveis (cDNA *microarrays*, oligonucleotídeos *microarrays*), a técnica básica consiste na extração do RNA de tecidos ou fluidos biológicos, que é então utilizado em uma reação especial de transcrição reversa para gerar sondas de cDNA marcadas com fluoróforos (Fig. 50.2). Esse cDNA marcado representa, portanto, o conjunto de RNA mensageiro que está sendo expresso em determinada amostra naquele momento. Quando os chips de *microarrays* são expostos às soluções contendo o cDNA marcado, as seqüências complementares aderem-se. Um equipamento de laser é capaz de ler as lâminas e gerar uma imagem digitalizada, e então é feita uma análise computadorizada dos dados gerados. A intensidade

do sinal correlaciona-se com a abundância de mRNA naquela amostra. Um experimento com um único chip de DNA pode fornecer informações sobre milhares de genes simultaneamente e permite a comparação de todos esses genes entre duas amostras diferentes.

A principal vantagem dos *microarrays* é o fato de esse método não se basear em conhecimento prévio, no qual genes estariam envolvidos no processo que se quer estudar, e por isso se ampliam as probabilidades de descobrir novos mecanismos envolvidos nesse processo e descobrir biomarcadores para seu diagnóstico.

Em transplante renal, uma grande parte dos artigos publicados exploram a rejeição aguda sob a perspectiva dos *microarrays*. Os primeiros estudos em modelos animais de transplante utilizando *microarrays* de cDNA forneceram suporte para a utilização dessa tecnologia no âmbito clínico^{17,18}. O primeiro estudo em humanos com pacientes transplantados renais com rejeição aguda utilizou um número pequeno de pacientes (sete com rejeição aguda e três controles sem evidência de rejeição na biópsia) e analisou a expressão gênica nas biópsias renais desses pacientes no momento da disfunção do enxerto por meio de *oligoarrays*¹⁹. Foram utilizados chips de *oligoarrays* contendo 6.800 genes, e após a análise comparativa dos transcritos gênicos dos pacientes com rejeição e os controles foram observados 10 genes que estavam consistentemente mais expressos nas amostras com rejeição e dois genes menos expressos. Curiosamente, esse trabalho não demonstrou maior expressão de moléculas citotóxicas efetoras de células T (Fas, FasL, perforina, granzima B) nas amostras com rejeição, sendo que essas moléculas já foram previamente demons-

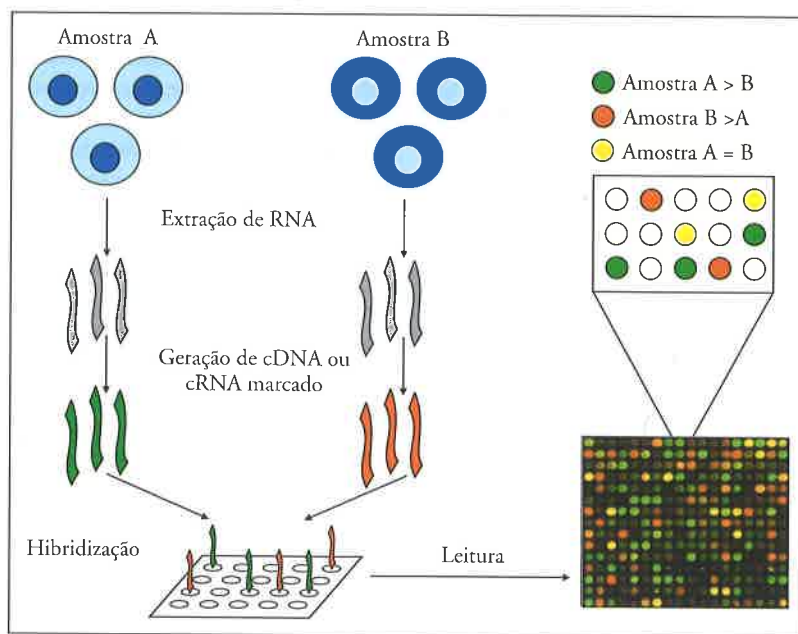


Figura 50.2 – Representação esquemática de um experimento de *microarray*. O primeiro passo é a extração do RNA total ou RNA mensageiro das amostras em estudo. A seguir, esse RNA (ou um cDNA gerado a partir dele) é marcado com corantes fluorescentes e hibridizado com a lâmina de *microarray*. A lâmina é então submetida à leitura em um aparelho de laser acoplado a um computador e gerada uma imagem digitalizada que será posteriormente analisada. Os genes mais expressos na amostra A aparecem como uma intensidade de fluorescência verde, aqueles mais expressos na amostra B aparecem em vermelho, e os genes igualmente expressos nas duas amostras são mostrados em amarelo. cRNA (RNA complementar). cDNA (DNA complementar).

tradas como marcadores de rejeição aguda em humanos por estudos de RT-PCR^{20,21}, o que pode estar relacionado com o pequeno número de pacientes do estudo.

Posteriormente, o grupo da Universidade de Stanford, Califórnia, publicou um artigo envolvendo 50 pacientes pediátricos transplantados renais²². Foram analisadas 67 biópsias desses pacientes, sendo 52 durante disfunção aguda ou crônica do enxerto, oito biópsias no momento do transplante e sete durante um curso estável do transplante, sendo que os dois últimos grupos serviram como controles. Os chips de *microarrays* continham 12.440 genes. Foram descritas diferenças consistentes entre os padrões de expressão gênica associados com rejeição aguda, com efeitos nefrotóxicos de drogas, com nefropatia crônica do transplante e com rins normais. Os padrões de expressão gênica associados com rejeição aguda (26 amostras) sugeriram pelo menos três subtipos distintos de rejeição que, apesar de indistinguíveis pela microscopia óptica, eram marcados por diferenças significativas na ativação imune e proliferação celular. Como os dados de expressão gênica apontavam para variações substanciais na composição dos infiltrados imunes, foi utilizada imunistoquímica para definir melhor esses subtipos de rejeição. Essa análise revelou forte associação entre infiltrados densos de células B CD20+ e resistência ao tratamento com corticóides e perda do enxerto²².

Esse estudo revelou, portanto, um papel inesperado dos linfócitos B nas formas de rejeição aguda refratárias ao tratamento, o que é um bom exemplo de como os dados derivados dos *microarrays* podem ganhar rapidamente aplicabilidade clínica. Infiltrados densos de células B podem ser facilmente detectados pela técnica de imunistoquímica, de custo mais baixo e acessível que os *microarrays*, indicando aqueles casos com pior prognóstico e que necessitam de imunossupressão intensificada. De fato, já surgiram os primeiros relatos de casos descrevendo o tratamento com rituximab, um anticorpo anti-CD20, nos casos de rejeição aguda refratários ao tratamento com corticóides e que apresentavam infiltrados CD20+ à imunistoquímica, com bons resultados preliminares²³.

Outro estudo importante também utilizou *microarrays* de cDNA para determinar o perfil de expressão gênica em biópsias renais e em linfócitos de sangue periférico de pacientes dos seguintes grupos: rins normais de doadores (n = 9), rins transplantados estáveis sem rejeição (n = 10), rins com rejeição aguda (n = 7) e rins transplantados com disfunção do enxerto sem rejeição (n = 5)²⁴. Foram identificadas assinaturas de expressão gênica diferentes para biópsias e para linfócitos de sangue periférico que se correlacionaram significativamente com cada uma das diferentes classes de pacientes transplantados. Um aspecto interessante desse estudo é a

análise de expressão gênica nos linfócitos de sangue periférico, que demonstrou um perfil diferente na rejeição aguda comparada aos controles normais e aos pacientes transplantados com função renal estável. Porém, foi identificada uma concordância muito pequena entre os genes diferencialmente expressos no sangue periférico e nas biópsias renais. Isso sugere que os linfócitos ativados que infiltram o enxerto com rejeição são uma população diferente do *pool* de linfócitos circulantes. E ainda é possível que o perfil de expressão gênica nos linfócitos circulantes represente a adequação da imunossupressão. Dessa forma, as amostras dos pacientes com rejeição indicariam um perfil de imunossupressão inadequada, quando comparadas ao perfil dos pacientes com transplantes estáveis. Se esses resultados puderem ser confirmados por um grande estudo prospectivo, a análise por *microarrays* dos linfócitos do sangue periférico poderia ser uma estratégia minimamente invasiva de monitorização do estado imunológico do enxerto, possibilitando a adequação da imunossupressão.

A nefropatia crônica do enxerto é a maior causa de falência da sobrevida a longo prazo do enxerto, e é até o momento uma condição irreversível. A identificação de biomarcadores que seriam preditores da ocorrência futura de nefropatia crônica, já presentes dentro do primeiro ano após o transplante, poderia ser uma ferramenta de valor para a seleção de pacientes em *trials* clínicos de nefropatia crônica e para a otimização dos regimes de tratamento. Scherer et al²⁵ avaliaram biópsias renais protocolares no sexto mês pós-transplante de 17 pacientes, dos quais nove desenvolveram nefropatia crônica no 12^o mês, e oito permaneceram estáveis nesse período. O perfil de expressão gênica dos dois grupos nas amostras do sexto mês foi avaliado por *microarrays* contendo 12.000 genes e, dessa maneira, um grupo de 10 genes foi identificado como diferencialmente expressos entre os dois grupos, com valor prognóstico para o desenvolvimento de nefropatia crônica no 12^o mês de pós-transplante. Esse grupo de genes foi suficiente para permitir a previsão correta da ocorrência ou não de nefropatia crônica em 88% (15/17) dos pacientes desse estudo. Esses dados suportam a hipótese de que mudanças na expressão gênica intra-enxerto podem ser detectadas bem antes de as manifestações clínicas e histológicas de nefropatia crônica estarem instaladas.

Outro estudo em nefropatia crônica²⁶ analisou o perfil de expressão gênica utilizando *microarrays* de 7.000 genes, em 13 amostras de rins com nefropatia crônica instalada, 16 rins normais e 12 rins com insuficiência renal crônica por doença policística. Essa análise foi capaz de diferenciar corretamente os três grupos de pacientes com base no perfil de expressão gênica, sendo que o padrão de expressão dos rins com nefropatia crônica se aproximava mais dos rins com insuficiência renal crônica (IRC) do que com os rins normais, como já era esperado. O interessante foi que essa análise revelou também dois subtipos diferentes de nefropatia crônica, o que pode refletir suas causas multifatoriais, sugerindo que esses subtipos podem representar entidades diferentes que demandariam o desenvolvimento de terapias individualizadas.

Esses exemplos ilustram a variedade de estudos que estão sendo empreendidos com os *microarrays* no campo de transplante renal e demonstram o potencial para que essa tecnologia seja incorporada à prática clínica, seja de forma direta, como no caso da monitorização não-invasiva com linfócitos do sangue periférico, seja identificando biomarcadores que seriam detectados por técnicas mais simples e de baixo custo, como exemplificado no caso do papel dos linfócitos B nas rejeições refratárias.

ANÁLISE PROTEÔMICA

O termo análise proteômica refere-se à identificação de um grande número de proteínas em determinada amostra biológica. As investigações proteômicas atuais baseiam-se em duas técnicas principais, o fracionamento das proteínas por eletroforese em gel de poliacrilamida de duas dimensões e a identificação das bandas individuais de proteína por técnicas de espectrofotometria de massa, que necessitam de sistemas de bioinformática para a interpretação dos dados (SELDI-TOF-MS – *surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*; MALDI-TOF-MS – *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*)²⁷.

Na eletroforese de duas dimensões (Fig. 50.3), as proteínas são separadas primeiro com base na sua carga (primeira dimensão) e depois com base em sua massa molecular (segunda dimensão). Tipicamente, podem ser visualizadas de 1.000 a 3.000 proteínas por gel, por exemplo, corando-se com prata¹⁴.

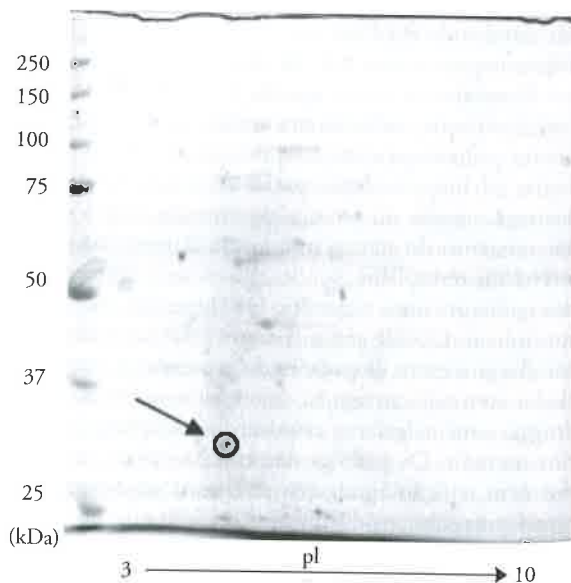


Figura 50.3 – Eletroforese de duas dimensões em gel de poliacrilamida. Mapa bidimensional de proteínas de uma cultura de células mesangiais imortalizadas. A separação foi realizada utilizando-se gradientes imobilizados de pH com foco isoelétrico na primeira dimensão, e a eletroforese em gel de poliacrilamida para a separação da massa molecular na segunda dimensão. Coloração por Coomassie, pH 3-10 e massa molecular de 25-250kDa. A seta aponta o *spot* referente à proteína de interesse.

A análise das imagens de gel com a ajuda de *softwares* especializados permite a comparação entre múltiplos géis de um laboratório e também com as bases de dados de proteoma disponíveis pela internet. As proteínas de interesse podem então ser identificadas de acordo com o conhecimento de seu ponto isoelétrico e de sua massa molecular aparente, determinados pela análise do gel, e essas informações são suplementadas utilizando-se uma combinação de outros métodos. Esses incluem espectrofotometria de massa de alta sensibilidade (Fig. 50.4) que requerem menores amostras de material que os métodos de seqüenciamento convencionais¹⁴.

Em transplante renal, os estudos de proteômica têm-se voltado para a detecção precoce e não-invasiva dos episódios de rejeição aguda por meio de análise da urina²⁸⁻³². Atualmente, a biópsia renal é o padrão-ouro para

o diagnóstico da disfunção do enxerto, mas é um procedimento invasivo, de alto custo e não isento de riscos. Além disso, a análise de biópsias renais está sujeita a possíveis erros de amostragem, devido ao tamanho limitado das amostras. Dessa maneira, a análise da urina mostra-se uma alternativa atraente, pois sua coleta é segura, pode ser repetida várias vezes sem risco adicional para o paciente e ainda tem o potencial de representar melhor os eventos que estão ocorrendo no órgão inteiro em determinado momento.

A primeira tentativa de se identificar biomarcadores urinários para a rejeição renal aguda utilizando eletroforese de duas dimensões data de 1989³³. Apesar de os padrões diferentes nos *spots* de proteínas terem sido detectados e alguns exibirem potencial para biomarcadores de rejeição aguda, nenhum deles foi identificado

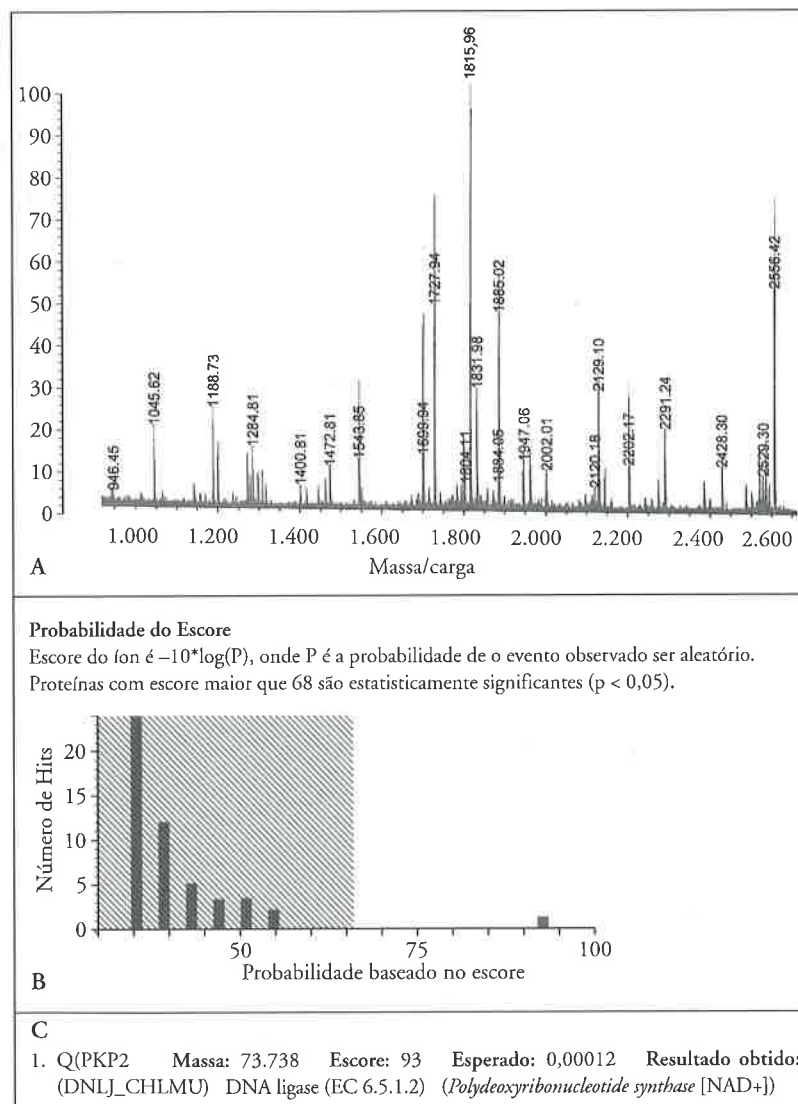


Figura 50.4 – Espectrofotometria de massa. A) Espectro de massa dos fragmentos peptídicos correspondentes à proteína de interesse apontada no gel acima. B) Escore mínimo de 66 para identificação protéica obtida por meio do banco de dados Mascot® a partir da seqüência e resíduos peptídicos. C) Representação da identificação protéica: *DNA ligase*, com escore 93.

devido às limitações nas técnicas de identificação de proteínas na época.

Um estudo em modelo animal de transplante em ratos³² utilizou a análise proteômica por SELDI-MS e eletroforese em gel bidimensional combinada com espectrofotometria, para descobrir marcadores de rejeição aguda. No quinto dia após o transplante, o grupo tratado (alotransplantado) apresentava maior expressão urinária de várias proteínas, comparado ao grupo controle (Fig. 50.5).

Recentemente, Clarke et al²⁸ empregaram SELDI-TOF-MS para diferenciar o perfil proteômico urinário de pacientes com e sem rejeição aguda. Apesar de terem obtido sucesso na definição de vários potenciais biomarcadores, esses candidatos não foram identificados devido à limitação da análise por SELDI.

Schaub et al²⁹, posteriormente, também empregaram a espectrofotometria de massa para caracterizar o perfil proteômico urinário de pacientes com rejeição aguda, com a vantagem de incluir na comparação grupos bem definidos (biopsiados) de pacientes com função estável, necrose tubular aguda e glomerulonefrite pós-transplante. Eles também identificaram padrões de expressão de proteínas capazes de diferenciar os pacientes com rejeição aguda dos outros grupos. Esse mesmo grupo de pesquisadores, em trabalho posterior³⁰, demonstrou que os picos detectados pela espectrofotometria de massa, que conferiam o padrão de rejeição aguda às urinas, eram todos derivados de formas clivadas da $\beta 2$ -microglobulina. Foi demonstrado que a $\beta 2$ -microglobulina intacta necessita de um pH urinário inferior a 6 e da presença de proteases aspárticas para ser clivada dessa maneira. Os pacientes com rejeição aguda tubulointersticial apresentavam pH urinário menor que os transplantados renais estáveis e indivíduos normais, e ainda tinham níveis maiores de proteases aspárticas e de $\beta 2$ -microglobulina intacta na urina. Esses fatores em conjunto levavam ao aumento das formas clivadas da $\beta 2$ -microglobulina na urina. Os autores sugeriram, por-

tanto, que a forma clivada dessa molécula poderia ser usada como indicador de lesão aguda tubular e tornar-se uma ferramenta útil para a monitorização não-invasiva de transplantes renais.

A validação desses dados (sensibilidade e especificidade) em número maior de pacientes será necessária para tornar esses candidatos úteis para aplicações clínicas. Além disso, grupos controles adequados devem ser cuidadosamente desenhados. Função renal estável pode não ser suficiente para definir o grupo controle, e outras condições como necrose tubular aguda, infecções do trato urinário e nefrotoxicidade por drogas, que mimetizam a rejeição aguda, devem ser incluídas²⁷.

E, ainda, não podemos deixar de considerar algumas limitações dessa técnica para a análise de proteínas urinárias. É importante interpretar seus dados com cautela. Por exemplo, quando se identifica diminuição na excreção de uma proteína em qualquer condição, existe a possibilidade de que a produção ou a filtração dessa proteína estejam diminuídas. Outra possibilidade a ser considerada é que o rim pode estar requerendo aquela proteína para alguma resposta celular, e ela está sendo mantida no intracelular em vez de ser excretada na urina. Por outro lado, quando se identifica aumento na excreção de proteínas urinárias em doenças ou condições experimentais, essas proteínas podem originar-se do plasma e terem sido filtradas para a urina ou vir da superprodução pelas células renais²⁷.

Em resumo, a proteômica tem demonstrado seu potencial na nefrologia, apesar de suas aplicações nesse campo estarem em fase inicial. A técnica apresenta algumas limitações, sendo necessário, por exemplo, otimizar os protocolos de coleta de urina, que muitas vezes têm uma concentração diluída de proteínas e um alto teor de sal. O aprimoramento da técnica e dos métodos de análise contribuirão muito para que essa tecnologia possa ser utilizada como ferramenta clínica no transplante renal.

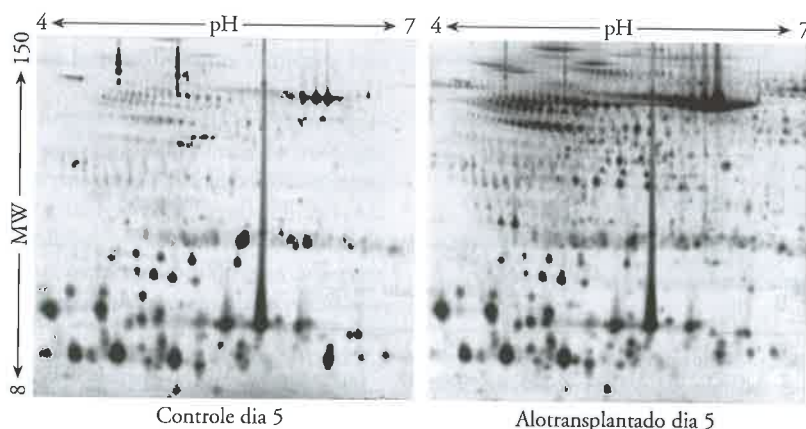


Figura 50.5 – Gel bidimensional de amostras de urina. A) Perfil de proteínas de um pool de urina dos animais do grupo controle e B) perfil de proteínas urinárias dos animais transplantados (quinto dia de pós-operatório), evidenciando uma expressão aumentada de várias dessas proteínas (Reproduzido com permissão de Voshol et al³²).

CONCLUSÕES

Microarrays e análise proteômica são tecnologias de certa forma análogas e complementares, na medida em que permitem uma análise global dos eventos em curso em determinada amostra, seja por meio da expressão gênica seja da expressão de proteínas. Como são tecnologias de surgimento recente, ainda apresentam algumas limitações técnicas, mas essa é uma área em que o conhecimento avança muito rapidamente, e essas dificuldades deverão ser em breve superadas. Como foi exposto neste capítulo, existe um grande potencial para se descobrir novos marcadores de rejeição aguda e de outros eventos adversos em transplante renal (nefropatia crônica, infecções urinárias, nefrotoxicidade), tornando mais próxima a possibilidade de se desenvolver um teste clínico para a monitorização não-invasiva do enxerto.

Agradecimentos

À mestrandia Juliana Dinéia Perez e à Prof. Dra. Dulce Helena Casarini, do Laboratório de Rins e Hormônios da Disciplina de Nefrologia, UNIFESP, pela gentileza no fornecimento de imagens para a ilustração deste capítulo (Figuras 50.3 e 50.4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MANIFICAT S, DAZORD A, COCHAT P, et al: Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant* 7:228-235, 2003.
2. McDONALD SP, RUSS GR: Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 17:2212-2219, 2002.
3. BUELL JE, GROSS TG, WOODLE ES: Malignancy after transplantation. *Transplantation* 80(2 Suppl):S272-S274, 2005.
4. MORALES JM, DOMINGUEZ-GIL B: Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hypertens* 23:1609-1616, 2005.
5. HARIHARAN S, JOHNSON CP, BRESNAHAN BA, et al: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342:605-612, 2000.
6. MEIER-KRIESCH, OJO AO, HANSON JA, et al: Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 70:1098-1100, 2000.
7. DERISI JL, IYER VR, BROWN PO: Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* 278:680-686, 1997.
8. SCHENA M, SHALON D, DAVIS RW, BROWN PO: Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270:467-470, 1995.
9. BUTTE A: The use and analysis of microarray data. *Nat Rev Drug Discov* 1:951-960, 2002.
10. KOTHAPALLI R, YODER SJ, MANE S, LOUGHRAN Jr TP: Microarray results: how accurate are they? *BMC Bioinformatics* 3:22, 2002.
11. JENSSEN TK, KUO WP, STOKKE T, HOVIG E: Associations between gene expressions in breast cancer and patient survival. *Hum Genet* 111:411-420, 2002.
12. LOCK C, HERMANS G, PEDOTTI R, et al: Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 8:500-508, 2002.
13. ROHLFF C: New approaches towards integrated proteomic databases and depositories. *Expert Rev Proteomics* 1:267-274, 2004.
14. BANKS RE, DUNN MJ, HOCHSTRASSER DF, et al: Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 356:1749-1756, 2000.
15. KUWATA H, YIP TT, YIP CL, et al: Bactericidal domain of lactoferrin: detection, quantitation, and characterization of lactoferrin in serum by SELDI affinity mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun* 245:764-773, 1998.
16. LI J, ZHANG Z, ROSENZWEIG J, et al: Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem* 48:1296-1304, 2002.
17. STEGALL MD, PARK WD, KIM DY, et al: Changes in intragraft gene expression secondary to ischemia reperfusion after cardiac transplantation. *Transplantation* 74:924-930, 2002.
18. STEGALL M, PARK W, KIM D, KREMERS W: Gene expression during acute allograft rejection: novel statistical analysis of microarray data. *Am J Transplant* 2:913-925, 2002.
19. ANKALIN E, HENDRIX RC, POLAVARAPU RG, et al: Gene expression analysis in human renal allograft biopsy samples using high-density oligoarray technology. *Transplantation* 72:948-953, 2001.
20. STREHLAU J, PAVLAKIS M, LIPMAN M, et al: The intragraft gene activation of markers reflecting T-cell-activation and cytotoxicity analyzed by quantitative RT-PCR in renal transplantation. *Clin Nephrol* 46:30-33, 1996.
21. SUTHANTHIRAN M: Molecular analyses of human renal allografts: differential intragraft gene expression during rejection. *Kidney Int* 51(Suppl 58):S15-S21, 1997.
22. SARWAL M, CHUA MS, KAMBHAM N, et al: Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 349:125-138, 2003.
23. ALAUSA M, ALMAGRO U, SIDDIQI N, et al: Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant* 19:137-140, 2005.
24. FLECHNER SM, KURIAN SM, HEAD SR, et al: Kidney transplant rejection and tissue injury by gene profiling of biopsies and peripheral blood lymphocytes. *Am J Transplant* 4:1475-1489, 2004.
25. SCHERER A, KRAUSE A, WALKER JR, et al: Early prognosis of the development of renal chronic allograft rejection by gene expression profiling of human protocol biopsies. *Transplantation* 75:1323-1330, 2003.
26. DONAUER J, RUMBERGER B, KLEIN M, et al: Expression profiling on chronically rejected transplant kidneys. *Transplantation* 76:539-547, 2003.
27. THONGBOONKERD V, MALASIT P: Renal and urinary proteomics: current applications and challenges. *Proteomics* 5:1033-1042, 2005.
28. CLARKE W, SILVERMAN BC, ZHANG Z, et al: Characterization of renal allograft rejection by urinary proteomic analysis. *Ann Surg* 237:660-664; discussion 664-665, 2003.
29. SCHAUB S, RUSH D, WILKINS J, et al: Proteomic-based detection of urine proteins associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 15:219-227, 2004.
30. SCHAUB S, WILKINS JA, ANTONOVICI M, et al: Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am J Transplant* 5:729-738, 2005.
31. WITTKE S, HAUBITZ M, WALDEN M, et al: Detection of acute tubulointerstitial rejection by proteomic analysis of urinary samples in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 5:2479-2488, 2005.
32. VOSHOL H, BRENDLEN N, MULLER D, et al: Evaluation of biomarker discovery approaches to detect protein biomarkers of acute renal allograft rejection. *J Proteome Res* 4:1192-1199, 2005.
33. LAPIN A, KOPSA H, SMETANA R, et al: Modified two-dimensional electrophoresis of urinary proteins for monitoring early stages of kidney transplantation. *Transplant Proc* 21:1880-1881, 1989.

O DOADOR LIMÍTROFE NO TRANSPLANTE RENAL

Valter Duro Garcia
 Elizete Keitel



INTRODUÇÃO

Um dos grandes obstáculos ao transplante é o número insuficiente de doadores para atender à crescente demanda de pacientes em lista de espera. A necessidade estimada de transplantes renais no Brasil é de 10.000 por ano (60 por milhão de população). Em 2004, foram realizados 3.332 transplantes renais no País (19,6pmp), menos de um terço do necessário. Desses, apenas 1.728 (10,1pmp) com doador cadáver¹.

Como consequência do desequilíbrio entre o número de transplantes e a lista de espera, cresce o número de óbitos^{2,3}, há menor qualidade de vida^{4,5}, pior reabilitação⁶ e aumento dos custos⁴. Para minimizar essa situação, tem sido proposto expandir os critérios de aceitação de potenciais doadores, incluindo aqueles considerados como *marginais* ou *limítrofes*^{7,8}.

Os objetivos da avaliação de um potencial doador para transplante renal são excluir doador com doenças graves que possam ser transmitidas ao receptor e excluir rins com importantes alterações anatômicas ou funcionais que possam comprometer a função do enxerto. Atualmente, há poucas contra-indicações absolutas para a doação de órgãos, as quais podem ser vistas no quadro 51.1^{9,10}.

Quadro 51.1 – Contra-indicações absolutas para a doação de órgãos.

<p>Doença infecciosa potencialmente transmissível que pode afetar adversamente o receptor.</p> <ul style="list-style-type: none"> – anti-HIV positivo ou fator de risco para a doença^{11,12} – HTLV-I e II positivo¹²⁻¹⁴ – sepsse não-controlada ou com falha multiorgânica¹⁵ – infecção fúngica ou micobacteriana sistêmica¹⁵ <p>Câncer potencialmente transmissível. Com a exceção de</p> <ul style="list-style-type: none"> – câncer localizado de pele (não-melanoma) – carcinoma <i>in situ</i> de colo de útero – tumores primários do sistema nervoso central de baixa transmissibilidade^{15,16}

O objetivo da equipe de procura e do centro de transplante é o de aumentar a taxa de efetivação de potenciais doadores, sem arriscar de forma inaceitável a função do enxerto e a sobrevida do paciente. A decisão com relação à contra-indicação absoluta para a doação é do coordenador hospitalar, da Organização de Procura de Órgãos (OPO) ou da Central de Captação, Notificação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). Se não houver contra-indicação absoluta, o potencial doador deve ser considerado e oferecido aos centros de transplante para a decisão sobre a aceitação¹⁷.

Os doadores considerados adequados são denominados *tradicionais* ou *ideais* e há várias denominações para doadores que estão nos limites dos critérios de seleção, como subótimos, inadequados, de alto risco, marginais, limítrofes ou com critérios expandidos ou liberalizados de aceitação. Parece mais adequada a utilização do termo doador ou órgão *limítrofe* para limite do aceitável, que *marginal*, termo que pode expressar uma conotação pejorativa para o paciente que recebe o órgão e para o centro que o transplanta¹⁸.

CONDIÇÕES CONSIDERADAS
 LIMÍTROFES

Não há uma definição universal que constitui um rim *limítrofe*. Entretanto, a presença de certas condições que se correlacionam com o risco de menor sobrevida ou diminuição da função do enxerto, de maior incidência de necrose tubular aguda (NTA) e de custos mais elevados ou com o risco de transmissão de doença, tem sido utilizada para caracterizar um órgão como de qualidade marginal ou limítrofe¹⁹. As condições que podem ser consideradas *limítrofes* para o transplante renal estão apresentadas no quadro 51.2.

LIMÍTROFES PARA A FUNÇÃO

Não há ainda suporte suficiente na literatura para recomendações seguras sobre o uso de doadores limítrofes

Quadro 51.2 – Condições consideradas *limitrofes* no transplante renal.

1. Limitrofes para a função
 - extremos de idade (idade superior a 60 anos e inferior a 5 anos)
 - doenças prévias (aterosclerose, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e doença renal)
 - instabilidade hemodinâmica grave (choque, anúria e creatinina terminal elevada > 3mg/dL)
 - doadores sem batimentos cardíacos
 - tempo de isquemia fria prolongado (> 36 horas)
2. Risco de transmissão de infecção como sorologia positiva para várias infecções (hepatites B e C, doença de Chagas e lues)
3. Risco de transmissão de neoplasias
4. Alterações anatômicas dos rins
5. Intoxicação

em relação à função. Os centros devem desenvolver protocolos e realizar controle de qualidade para avaliar sua implementação²⁰.

A *United Network for Organ Sharing* (UNOS) definiu os “doadores com critérios expandidos” (DCE) como aqueles que mostraram risco relativo maior que 1,7 de perda do enxerto comparados aos doadores ideais (idade entre 10 e 39 anos, sem história de hipertensão arterial sistêmica – HAS, causa do óbito não sendo acidente vascular cerebral – AVC e creatinina sérica final menor 1,5mg/dL). Os fatores identificados foram a idade superior a 60 anos isoladamente ou entre 50 e 59 anos na presença de dois ou mais dos seguintes fatores: história de HAS, AVC como causa do óbito e creatinina sérica final acima de 1,5mg/dL²¹.

Em outro estudo foi desenvolvido um sistema de pontuação para o doador que foi a óbito, considerando algumas variáveis obtidas no momento da procura. Essas variáveis incluíam idade (0-25 pontos), história de HAS (0-4 pontos), depuração da creatinina (0-4 pontos), número de incompatibilidades HLA (0-3 pontos) e causa do óbito (0-3 pontos). O número total de pontos obtidos variou de 0 a 39, e quanto maior o número de pontos maior o risco de perda do enxerto. Usando esse sistema de pontuação, os rins foram graduados em A (0-9), B (10-19), C (20-29) e D (30-39). Os graus C e D foram considerados como rins *limitrofes*, por terem mostrado menor sobrevida e função do enxerto. Por esse sistema de pontuação, todos os doadores com idade inferior a 40 anos são considerados ideais (grau A e B), e os superiores a 60 anos como *limitrofes*, também são considerados como *limitrofes* os com idade entre 50 e 59 anos com pelo mais 5 pontos das outras categorias e os entre 40 e 49 anos com mais 10 pontos das outras categorias²².

Em análise posterior de 48.952 transplantes renais, 16,6% foram considerados *limitrofes* pelo critério da UNOS e 27,3% pelo critério de pontuação, mostrando que uma abordagem mais quantitativa aumenta a identificação de doadores *limitrofes*. Os grupos C e D tiveram maior incidência de necrose tubular aguda e pior

função renal um ano pós-transplante que os grupos A e B. Em um subgrupo de pacientes em que o enxerto foi mantido com perfusão pulsátil contínua houve correlação direta entre a pontuação e o índice de resistência na perfusão. A incidência de retardo da função renal foi menor que 1% neste subgrupo porque os rins que apresentaram índice de resistência maior que 0,55 foram descartados (8%) e mostraram o benefício do uso da perfusão mecânica nos doadores *limitrofes*. Os autores sugerem que os doadores dos grupos A e B que apresentem outros fatores de risco para falência do enxerto, como tempo prolongado de isquemia fria, anormalidades na biópsia, hipotensão ou oligúria e outros fatores de risco na história médica, e os dos grupos C e D devam ser mantidos com perfusão mecânica. Nos casos em que o índice de resistência seja maior que 0,55, os rins devem ser descartados (Tabela 51.1)²³.

Tabela 51.1– Sistema de pontuação de doadores adultos que foram a óbito para transplante renal.

Variável	Pontuação
Idade (anos)	
< 30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
> 70	25
História de hipertensão	
Não	0
Sim, duração desconhecida	2
≤ 5 anos	2
6-10 anos	3
> 10 anos	4
Depuração da creatinina (mL/min)	
> 100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4
Incompatibilidades HLA, número de antígenos	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3
Causa de óbito	
Não-AVC	0
AVC	3
Total de pontos, variação	0-39

Entre 1998 e 2004 foram realizados, na Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre (UTR-SCPA), 164 transplantes (20,1% dos 817) com doadores considerados *limitrofes* pelos critérios listados no quadro 51.2. Setenta e oito (9,5%) preenchem critérios de doador *limitrofe* pelo UNOS. A sobrevida do enxerto em um ano foi significativamente menor nos receptores de rins *limitrofes* pelos critérios do UNOS, comparados ao ideais (64% *vs.* 81,6% $p < 0,001$), po-

rém para os receptores de rins limítrofes englobando qualquer razão a diferença não atingiu significância (77,1% vs. 81,6% $p = 0,06$). Analisando somente os transplantes que não preencheram os critérios do UNOS para limítrofe, mas tinham um ou mais dos critérios apresentados no quadro 51.2, a sobrevida do enxerto foi similar aos transplantes com doadores considerados ideais (83,3% vs. 81,3%) (dados não publicados).

Doadores idosos

Nos Estados Unidos, a taxa de doadores com idade superior a 50 anos aumentou de 12% em 1988 para 25% em 1995²⁴. No Euro-Transplante, 25% dos doadores tinham idade superior a 55 anos em 1998²⁵, e na Espanha, atualmente, 30% dos doadores têm idade superior a 60 anos¹⁸.

Na grande maioria das séries, os transplantes renais de doadores com idade superior a 55 anos apresentam resultados inferiores em relação à função e à sobrevida do enxerto, quando comparados com os realizados com doadores mais jovens²⁶⁻³⁵.

A reserva renal é reduzida após a sexta década, em razão do número aumentado de glomérulos esclerosados, da gradual deterioração dos túbulos e da fibrose intersticial, podendo ocorrer diminuição progressiva na taxa de filtração glomerular, que pode ser agravada por aterosclerose, hipertensão ou diabetes¹⁶. Apesar da redução da reserva funcional renal, um terço dos idosos não apresenta modificações na taxa de filtração glomerular^{36,37}. Foi sugerido que a disfunção renal seja decorrente mais de lesão induzida por mínima doença renal, clinicamente não-detectada, que pelo processo de envelhecimento por si só³⁸.

A lesão tecidual, independente da causa, provoca resposta estereotípica que aumenta a imunogenicidade³⁹. A imunogenicidade aumentada pode ser explicada pela presença de citocinas pró-inflamatórias, pela expressão aumentada de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade nas células epiteliais e endoteliais ou pelo recrutamento e ativação de células apresentadoras do antígeno^{38,40}.

Há relatos sugerindo que a menor sobrevida do enxerto proveniente de doadores idosos deve-se à maior incidência de necrose tubular aguda (NTA) e de episódios de rejeição e à menor capacidade de recuperação^{31,39,41-46}.

Entre os critérios utilizados na avaliação de doadores idosos, para aceitar ou recusar os rins, destacam-se a função renal, a inspeção macroscópica, a qualidade da perfusão e a biópsia renal. Em relação à função renal, pode-se considerar que não há limite de idade se a creatinina sérica for normal. Considera-se depuração da creatinina superior a 60mL/min como aceitável, entre 50 e 60mL/min como limítrofe e inferior a 50mL/min como inaceitável para o transplante renal isolado, podendo ser considerado para transplante renal duplo¹⁵.

A resistência vascular intra-renal, avaliada pela dificuldade de perfusão gravitacional ou medida diretamente por máquina de perfusão pulsátil, pode fornecer sub-

sídios para a decisão de utilizar ou não os rins⁴⁷. Os parâmetros hidrostáticos obtidos na perfusão pulsátil são mais úteis que a biópsia pré-transplante. A presença de parâmetros considerados insatisfatórios, como fluxo menor que 100mL/min/100g, resistência maior que 0,85mmHg/min/100g e concentração de Ca^{++} maior que 0,20mM/100g são suficientes para indicar a não utilização do rim⁴⁷.

Na avaliação da qualidade do enxerto pela biópsia renal antes do implante, a recomendação é de que a porcentagem de glomérulos esclerosados (GE) seja inferior a 15 ou 20%⁴⁸⁻⁵¹. Há relato que rins com mais de 20% ou mesmo de 25% de GE tiveram prognóstico similar que os demais, tendo a presença de lesões tubulares correlacionado-se com a função do enxerto⁵². A análise da presença de GE, de fibrose intersticial, de atrofia tubular, de arteriosclerose e a graduação de lesão entre 0 (0%), 1 (1-10%), 2 (11-20%) e 3 (21-30%) parecem oferecer um critério mais objetivo⁴⁹. Nos EUA, em 2001 quase 40% dos rins de doadores limítrofes foram descartados, e os achados de biópsia foram responsáveis por 47% dos descartes⁵³.

Entre as medidas preconizadas sugeridas para obter resultados satisfatórios quando se utilizam rins de doadores idosos, encontram-se a alocação para receptores idosos, a imunossupressão mais intensa no período inicial, o transplante renal duplo e evitar o somatório dos fatores de risco.

Alguns estudos demonstraram melhor sobrevida do enxerto quando os rins de doadores idosos foram direcionados a receptores idosos, comparados com receptores jovens, em virtude da menor resposta imunogênica^{28,29,52-58}. Com base nessas evidências, o programa "idoso para idoso" foi implementado pelo Euro-Transplante, no qual os rins de doadores idosos são direcionados para receptores idosos localmente. Essa política diminui a probabilidade de NTA e, como o receptor idoso tem menor resposta imune, poderia reduzir a probabilidade de rejeição aguda. Entretanto, em estudo recente, só foi observada menor reatividade de receptores idosos quando esses receberam rins de doadores jovens, e não houve diminuição na taxa de rejeição aguda após transplante com rim de idoso⁴³. Outro estudo comprovou que alocar rim idoso para receptor idoso não melhorou a sobrevida do enxerto⁵⁹. Portanto, não há atualmente razões médicas, como melhor sobrevida do enxerto, que justifiquem o direcionamento de rins de doadores idosos para receptores idosos. Razões éticas podem estar envolvidas e a sociedade deverá decidir se seria justificável oferecer rins *bons* para receptores jovens e rins *limítrofes* para receptores idosos.

Para melhorar os resultados do transplante com rins de doadores idosos, deve-se empregar imunossupressão mais intensa no pós-operatório inicial⁴⁰. Recomenda-se, também, evitar o uso de rins de doador idoso na presença de outros fatores de risco associados, como diabetes, hipertensão arterial, aterosclerose e função renal reduzida.

O transplante renal duplo de doador limítrofe em um único receptor tem por objetivo aumentar a massa de néfrons, e os resultados a curto prazo são excelentes em alguns estudos⁵⁰⁻⁶⁴, conforme apresentado na tabela 51.2.

No entanto, o transplante duplo diminui o número de rins para alocação e poderia ocasionar alguma desvantagem para o receptor, como tempo de cirurgia e anestesia mais prolongado e, teoricamente, maior número de complicações cirúrgicas⁶⁴. Atualmente, não há critérios uniformes para a indicação do transplante renal duplo; entre os usados em algumas séries estão a idade superior a 60 anos e a depuração da creatinina entre 40 e 90 mL/min^{51,69}, a idade entre 60 e 74 anos e a biópsia com mais de 15% de GE e idade igual ou superior a 75 anos⁶⁸.

Uma análise dos 403 transplantes duplos de rim, provenientes de doador adulto limítrofe realizados nos Estados Unidos entre 1997 e 2000, comparados com os 11.033 transplantes renais isolados, mostrou sobrevida do enxerto no primeiro ano 7% menor e risco maior de não-função primária do enxerto. Entretanto, quando comparados com os transplantes isolados, com doadores com idade superior a 55 anos, os resultados foram similares⁷⁰. Na UTR-SCPA, foram realizados 10 transplantes renais duplos, entre fevereiro de 2002 e julho de 2005, três pacientes foram a óbito por complicação infecciosa e dois perderam precocemente o enxerto, um por síndrome hemolítico-urêmica e o outro por necrose cortical⁷¹.

Há necessidade de estudos adicionais para avaliar as vantagens do transplante duplo em relação ao isolado, na sobrevida do paciente e do enxerto e para definir quais as indicações precisas do transplante renal duplo.

Doadores pediátricos

Rins de doadores com idade inferior a 5 anos têm como fatores de risco pequena massa de néfrons, vasos de pequeno calibre e ureter curto. As dificuldades técnicas são maiores, há menor sobrevida do enxerto, maior incidência de trombose vascular e de hipertensão no pós-transplante⁷²⁻⁷⁶. Por isso, alguns centros de transplante relutam em utilizá-los. De acordo com dados de registro americano, nos transplantes realizados entre 1988 e 1995 a sobrevida do enxerto de doadores pediátricos foi menor, comparada à dos adultos. Porém, nos doadores com idade entre 0 e 5 anos a sobrevida foi maior nos rins implantados em bloco, em comparação com o transplante isolado, conforme apresentado na tabela 51.3⁷⁶.

Uma publicação recente do Hospital São Carlos de Madri, com 66 transplantes em bloco, de doadores pediátricos, a sobrevida do enxerto foi semelhante à obtida com doadores adultos, 83% em um ano e 81% em cinco anos⁷⁷. No período de 1998 a 2004 na UTR-SCPA foram realizados nove transplantes com doadores entre 1 e 4 anos de idade em receptores adultos: oito pacientes estão com enxerto funcional e houve um óbito com função normal do enxerto sete meses após o transplante por AVC⁷⁸.

Recomenda-se que esses rins de doadores com idade inferior a 3 ou 5 anos sejam utilizados preferencialmente em centros de transplante com experiência com esse tipo de doador^{68,79}, em receptores adultos, preferencialmente idosos e de menor peso.

Não há definição precisa para a indicação de transplante *isolado* ou *em bloco*. Alguns centros utilizam o transplante *em bloco* quando o doador tem idade inferior a 5 anos^{79,80}, ou menos de três anos⁸¹ quando o rim tem menos de 6cm de comprimento⁷⁴, ou quando o

Tabela 51.2 – Resultados de transplante renal duplo com doador idoso.

Autor	n	Idade (anos)	Indicação	Sobrevida enxerto em um ano (%)	Creatinina em um ano
Dieth ⁶⁵ , 2000	26	71 ± 6	Biópsia	94	1,6 ± 0,5
Lu ⁶⁶ , 2000	84	65 ± 6	DCE < 90	91	1,7 ± 0,7
Remuzzi ⁶⁷ , 1999	24	68 ± 6	Biópsia	100	1,5 ± 0,6
Andrés ⁶⁸ , 2000	42	75 ± 6	Biópsia	95	1,7 ± 0,8

Tabela 51.3 – Sobrevida do enxerto no registro americano de acordo com a idade do doador.

Idade	n	Sobrevida de um ano	Sobrevida de cinco anos	Trombose vascular (%)
18-50	35.442	83,5	62,4	
12-17	7.767	85,0	64,8	5
6-11	2.873	78,0	57,8	6
0-5	2.198	73,6	55,6	10
“Rins em bloco”	751	73,6	60,7	
Rim isolado	1.447	72,2	53,2	

doador pesa menos de 15 quilos⁸². No entanto, outros centros sempre utilizam o transplante isolado⁸³. No momento atual, é prudente recomendar o transplante *em bloco* pelo menos nos casos de doadores com idade igual ou inferior a 3 anos ou com peso menor de 15 quilos.

DOENÇAS PRÉVIAS

Doadores com hipertensão arterial sistêmica

Até 15% dos doadores nos Estados Unidos são hipertensos⁸⁴, porém há poucas informações sobre os resultados dos transplantes com esses doadores. Há algumas séries relatando bons resultados^{41,63,64,84,85}.

Na análise retrospectiva dos dados do registro americano, a duração da hipertensão no doador afetou a sobrevida do enxerto. Os rins de doadores com história de hipertensão inferior a cinco anos apresentaram resultados intermediários entre os doadores normotensos e os com história de hipertensão a longo prazo⁴¹.

Dois estudos independentes revelaram piores resultados com doadores hipertensos há mais de 10 anos^{84,85}. Como há poucos dados para determinar quais rins de doadores hipertensos são aceitáveis, recomenda-se realizar o exame de fundo de olho do potencial doador antes da remoção, avaliação cuidadosa dos grandes vasos durante a remoção e realização da biópsia renal para determinar os limites de aceitabilidade¹⁸.

Doadores diabéticos

Em torno de 2% dos doadores nos Estados Unidos são diabéticos⁸⁴, havendo poucos relatos sobre os resultados da utilização de rins desses doadores, e esses sugerem que o transplante pode ser bem-sucedido quando não há evidências de comprometimento da função renal, de proteinúria significativa e de aterosclerose acelerada⁸⁶⁻⁹⁰.

Desde o relato de Abouna et al^{87,89} de um transplante com sucesso de rim de doador diabético em receptor não-diabético, com regressão aparente da glomerulopatia diabética, os diabéticos têm sido avaliados para doação, particularmente se a função renal é normal.

A nefropatia diabética precoce não contra-indica a doação de rim, havendo evidências de que ela possa ser revertida pelo transplante do rim comprometido em um receptor sem diabetes^{91,92}. Se possível, utilizam-se como parâmetros de avaliação a biópsia renal e a microalbuminúria¹⁸. Entre os critérios recomendados para aceitar o rim de doador diabético, estão a função renal preservada e a ausência de proteinúria significativa, de evidências de aterosclerose grave e de lesões avançadas ao exame histopatológico.

Doadores com doenças renais

Há algumas publicações relatando a utilização de rins de doadores com nefropatia e função renal preservada.

Nefropatia por IgA – há dois relatos de transplante renal de doador com nefropatia por IgA, em que houve o desaparecimento dos depósitos de IgA nos receptores^{93,94}.

Nefrite lúpica – no caso de doador com nefrite lúpica classe II/V, com três anos de acompanhamento, os receptores apresentaram função renal preservada e exame de urina normal. Houve regressão completa das lesões histológicas em um caso⁹⁵.

Rins policísticos do adulto – há relatos de sete transplantes renais provenientes de doadores com rins policísticos⁹⁶⁻⁹⁸. Houve uma perda por óbito tardio com enxerto funcionante e os demais evoluíram com boa função renal. Os cistos desapareceram em um caso⁹⁸ e diminuíram de tamanho em outro caso⁹⁶. Após 10 anos de acompanhamento, um receptor, também portador de doença renal policística, apresentou leve aumento dos cistos, mas a creatinina era de 1,2mg/dL⁹⁹.

Ainda não há uma base estabelecida para a utilização de rins de doadores com nefropatia e função preservada. Essas situações devem ser analisadas caso a caso por equipes experientes e, se forem utilizados, os rins poderiam ser considerados para pacientes com pequena expectativa de vida ou em situações extremas⁹⁵.

Doadores com instabilidade hemodinâmica

Uma revisão de 1.157 transplantes renais sugeriu que nem oligúria nem episódios de hipotensão no doador influenciaram no risco de NTA. A instabilidade hemodinâmica do doador, então, não deve contra-indicar a doação¹⁰⁰.

A deterioração aguda da função renal (creatinina final acima de 2-3mg/dL) não tem sido deletéria na ausência de outros fatores de risco^{101,102}. Portanto, não contra-indica a doação. Se houver alguma dúvida, realiza-se a biópsia renal para confirmar NTA e afastar necrose cortical renal.

Tempo de isquemia fria prolongado

O tempo de isquemia fria superior a 24 horas é fator de risco para a presença de NTA e para menor sobrevida do enxerto em cinco anos^{101,103}. Quando esse tempo de isquemia ultrapassa 36 horas, o risco aumenta, tornando o doador *limitrofe*¹⁰⁴; nessa situação, a perfusão pulsátil com máquina e adição de prostaglandina E₁ ou de fentolamina poderia ser benéfica para diminuir a incidência de NTA¹⁰⁵ e na avaliação da viabilidade do enxerto¹⁰⁶.

TRANSMISSÃO DE INFECÇÕES

Doadores com sorologia positiva para hepatite C

Aproximadamente 5% dos potenciais doadores de órgãos são anti-HCV positivos¹⁰⁷, e a conduta em relação ao transplante de rim desses potenciais doadores é controversa, pois o impacto clínico da transmissão de HCV (vírus da hepatite C) ao receptor de transplante renal não está bem definido. A quase totalidade dos centros não transplanta rim de doador infectado em receptor anti-HCV negativo¹⁰⁸, exceto em situações especiais, como o caso de um receptor altamente sensibilizado, ou diabético e/ou idoso com expectativa de vida limitada ou sem acesso vascular. Mesmo nessas situações há

fortes argumentos contrários à utilização de doador HCV positivo em receptor HCV negativo, pois é difícil prever a expectativa de vida com base em condições de comorbidade, e risco de desenvolver doença hepática grave^{109,110}. Alguns investigadores sugerem implantar os rins somente em receptores anti-HCV positivos¹¹¹, enquanto outros recomendam evitar sua utilização¹¹². Rins de doadores anti-HCV positivo em pacientes infectados com o HCV mostrou não afetar adversamente a sobrevida do paciente ou do enxerto¹¹³⁻¹¹⁸, desde que sejam HCV PCR positivos¹¹⁵. Há evidências em modelos animais e em estudo em humanos de que a superinfecção com um novo genótipo viral pode ocorrer^{119,120}. Porém, há relato de que a mortalidade em receptores de transplante renal não é afetada pelo número de genótipos do HCV¹¹⁹, sugerindo que se poderia transplantar rins de doador HCV positivo em receptor positivo, independentemente do genótipo viral¹⁰⁸. Uma alternativa seria a preservação renal com perfusão pulsátil, que pode eliminar mais de 99% da carga viral¹⁰⁹. Os rins de doadores anti-HCV positivos podem ser oferecidos aos centros de transplante para sua decisão em utilizá-los em receptores anti-HCV positivos PCR positivos, com consentimento informado do receptor^{108,109,115,119,120}.

Doadores com sorologia positiva para hepatite B

HbsAg negativo – alguns centros utilizam rins de doadores HBsAg positivos em receptores portadores de tal vírus (HbsAg positivo) ou imunizados (anti-HBs positivo), sem agravamento do quadro hepático^{68,121,122}, embora ainda seja questionada tal conduta¹²³.

Anti-HBs positivo isolado – pode ocorrer após vacinação, uso de HBIG, transfusão de sangue de doador imunizado ou infecção prévia pelo HBV (vírus da hepatite B). O doador anti-HBs positivo isolado provavelmente não transmite HBV porque não há evidências de replicação viral. O soro de tais doadores, mesmo sendo HbsAg negativo, pode abrigar HBV (detectado por PCR DNA) em menos de 1% dos casos. Portanto, não há contra-indicação para o transplante renal¹⁸.

Anti-HBs e anti-HBc positivos – embora a presença do anti-HBs possa sugerir imunidade do doador ao HBV, sua detecção em doadores anti-HBc positivos não necessariamente reduz o risco de transmissão do HBV, principalmente em receptores de fígado, pois o vírus pode ainda residir no fígado do doador¹²⁴. Para o transplante renal, o risco de transmissão é muito pequeno.

Anti-HBc positivo isolado – o anti-HBc positivo pode ser o único marcador indicando infecção atual, em ocasiões em que o HBsAg diminuiu no sangue periférico a níveis indetectáveis e o anti-HBs não aumentou em títulos suficientes para ser detectável. Devem-se, portanto, considerar doadores anti-HBc positivos isolados, como os doadores HbsAg positivo, isto é, com risco de transmissão da hepatite B^{125,126}.

Portanto, os rins de doadores HBsAg positivos e de doadores anti-HBc positivos isolados podem ser oferecidos aos centros de transplante para sua decisão em utilizá-los em receptores anti-HBs positivos ou HbsAg positivos, com consentimento informado dos receptores¹⁸.

No período de junho de 1998 a dezembro de 2004, em 6% (50 de 827) dos transplantes realizados na UTR-SCPA, a sorologia dos doadores era positiva para hepatite B ou C. Todos os receptores também eram portadores ou tinham anticorpos para as respectivas sorologias dos doadores. Não houve alteração significativa nas enzimas hepáticas dos receptores, e a sobrevida do paciente (91% *vs.* 91%) e do enxerto (87% *vs.* 82%) no final do primeiro ano foi similar à dos doadores considerados ideais¹²⁷.

Doadores com sorologia positiva para doença de Chagas

Os rins de doadores soropositivos para doença de Chagas, sem evidências de infecção ativa ou crônica, podem ser considerados para o transplante. A maioria dos receptores evolui sem complicações, mesmo sem tratamento profilático, embora existam relatos de infecção chagásica aguda¹²⁸⁻¹³¹. Se for realizado o transplante, a critério do centro, recomenda-se seguimento periódico da parasitemia e da sorologia do receptor, que deve ser semanal nos primeiros três meses e mais espaçado após esse período inicial¹³¹.

Doadores com bacteriemia

A transmissão de infecção bacteriana do doador para o receptor é rara e pode ser prevenida com o uso de antibióticos específicos no doador e no receptor¹³². Não há justificativas para aceitar órgãos provenientes de doadores sépticos, com grave comprometimento sistêmico, mas rins de doadores com hemocultura positiva para bactérias, em tratamento, podem ser oferecidos aos centros de transplantes^{10,123}. Há recomendação de aceitar o doador com bacteriemia se a bactéria for relativamente branda ou se tiver alta probabilidade de cura com a terapia antibiótica, devendo ser excluído se a sepse for ocasionada por germe difícil de tratar como enteroco resistente à vancomicina, salmonela ou por fungo, nocardia ou micobactéria^{132,133}.

Doadores com sorologia positiva para lues

A detecção de anticorpos para lues não contra-indica a doação de órgãos, recomendando-se o uso de penicilina no receptor^{123,134-137}. Não há relato de transmissão de lues pelo transplante.

Doadores com sorologia positiva para toxoplasmose

A sorologia IgG positiva para toxoplasmose, que é freqüente, não contra-indica a doação para transplante renal, embora tenha sido descrita a transmissão, princi-

palmente em transplante cardíaco. Recomenda-se o uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprima ou de pirimetamina no receptor^{10,138-140}. A detecção de títulos elevados de anticorpos IgG e IgM supõe a presença de infecção ativa, e nessa situação a maioria dos centros não aceita o doador em virtude do risco elevado de transmissão^{131,140}.

Doadores com meningite bacteriana

Há relatos de transplante utilizando doadores com meningite bacteriana sem transmissão da infecção. Em todos os casos foram usados antibióticos no doador e no receptor¹⁴¹⁻¹⁴³. Portanto, os doadores com meningite bacteriana não devem ser descartados *a priori*, mas oferecidos às equipes de transplante para sua decisão¹⁰. Os órgãos podem ser utilizados porque não há depressão grave do sistema imune logo após o transplante (o maior risco é após o primeiro mês) e porque muitas bactérias são extremamente suscetíveis a alterações desfavoráveis do ambiente, incluindo baixas temperaturas, como as obtidas durante a perfusão e o armazenamento.

A meningite bacteriana é responsável por 3,4 a 8% das mortes encefálicas em adultos e por 13 a 15% em crianças em UTI de hospitais gerais¹⁴⁴⁻¹⁴⁵, podendo aumentar em 5% o *pool* de doadores. Entretanto, a meningite causada pela *Listeria monocytogenes*, assim como por vírus, fungos ou micobactérias, é contra-indicação absoluta para a doação¹⁴⁶.

Doadores com malária

Há alguns relatos de transmissão da malária através do enxerto¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Embora a experiência ainda seja pequena para se fornecer recomendação, há evidências de que os doadores infectados possam ser aceitos, utilizando profilaxia ou investigação precoce de qualquer manifestação clínica^{131,147}. O fato de nem todos os receptores desenvolverem malária após o transplante é provavelmente relacionado ao pequeno inoculado de parasitas. O prognóstico da malária no pós-transplante pode ser influenciado pelo órgão transplantado, pela espécie de plasmódio, sendo o *Plasmodium falciparum* o mais virulento em humanos, pela terapia imunossupressora e pelo retardo no início do tratamento¹⁴⁹. Os parasitas podem sobreviver por mais de 24 horas no sangue a 4°C; por essa razão, a preservação hipotérmica que tem aproximadamente a mesma duração da resistência a frio do plasmódio não previne a transmissão. Os receptores de transplante renal têm melhor prognóstico que os dos demais órgãos, em virtude do maior tempo de preservação¹⁴⁹. A imunossupressão deve aumentar o risco de doença; entretanto, a ciclosporina tem uma atividade parasiticida¹⁵¹.

Doador com endocardite bacteriana

Há um relato de caso de um doador com endocardite bacteriana por enterococo e quatro doadores com endocardite por estafilococo. Os receptores fizeram uso

de antibiótico profilático, não havendo transmissão de infecção para os receptores^{152,153}.

INTOXICAÇÕES E ENVENENAMENTOS

Há relatos da utilização, com sucesso, de rins de doadores com morte encefálica ocasionada por intoxicação por várias substâncias, como monóxido de carbono¹⁵⁴, cianeto^{155,156}, metanol¹⁵⁷⁻¹⁶², etanol¹⁶³, raticidas anticoagulantes¹⁶⁴, cocaína¹⁶⁵ e acetaminofeno^{158,163,165}. A cicuta (*Conium maculatum*) também não parece contra-indicar a doação de órgãos¹⁶⁶. O uso injetável de cocaína, como das demais drogas ilícitas, contra-indica a doação, devido ao risco de transmissão de infecções.

Nas intoxicações, há dois aspectos a se considerar em relação ao transplante que devem ser analisados em cada caso¹⁶⁶, o efeito direto da toxina nos órgãos e a possibilidade de transmissão da toxina com o órgão transplantado, o que não foi relatado nos casos publicados.

NEOPLASIAS

Embora o real risco de transmissão ainda não tenha sido definido para a maioria dos tipos de tumores, o câncer pode ser transmitido para o receptor se o doador apresenta neoplasia não detectada ou teve neoplasia no passado. A transmissão de neoplasias pelo enxerto é rara, sendo a maioria por câncer de rim, melanoma, câncer de pulmão e coriocarcinoma¹⁶⁷.

A recomendação universal é que pacientes com câncer sejam excluídos como potenciais doadores; em geral, as únicas exceções são câncer de pele, carcinoma *in situ* de útero e determinados tumores cerebrais que não foram manipulados.

O papel do potencial doador com história de câncer no passado é indefinido. Há relato sugerindo que o risco de transmissão dos outros tumores pode ser aceitável, particularmente se o doador tem um intervalo longo livre de câncer, em geral maior que cinco anos¹⁶⁸. Entretanto, a doação deve ser avaliada caso a caso quando há história de neoplasia tratada no passado, a relação risco-benefício do transplante deve ser cuidadosamente analisada e o receptor deve fornecer o consentimento informado¹⁶⁸.

Em virtude da incidência muito baixa de metástases extraneurais das neoplasias primárias do sistema nervoso central (SNC), doadores com essas neoplasias são geralmente aceitos. Entretanto, em torno de 2% desses tumores apresentam invasão extraneural, e estima-se em 3% a incidência de transmissão de neoplasias do SNC pelo enxerto. O tipo celular e o grau de malignidade do tumor podem determinar o risco de transmissão, sendo o glioblastoma multiforme e o meduloblastoma os de maior risco¹⁴⁰, e também são considerados como fatores de risco para a transmissão de neoplasia *shunts* ventriculoatrial ou ventriculoperitoneal, craniotomia prévia e quimioterapia sistêmica¹⁶⁹. Conforme apresentado no quadro 51.3, os tumores cerebrais primários são classificados de acordo com a aceitação para a doação de órgãos^{15,170}.

Quadro 51.3 – Tumores cerebrais e doação de órgãos.

Tumores que não excluem para a doação	Tumores que podem ser considerados para a doação dependendo das características	Tumores que não devem ser considerados para a doação
Meningioma benigno	Astrocitoma de baixo grau (grau II)	Astrocitoma anaplástico (grau III)
Adenoma de hipófise	Gliomatose cerebral	Glioblastoma multiforme
Schwannoma de acústico		Meduloblastoma
Craniofaringeoma		Oligodendroglioma anaplástico (Schmidt C e D)
Astrocitoma pilocítico (grau I)		Ependimoma maligno
Cisto epidermóide		Pineoblastoma
Cisto coróide do III ventrículo		Meningeoma anaplástico e maligno
Papiloma de plexo coróide		Sarcoma intracraniano
Hemangioblastoma		Tumor de células germinativas (exceto teratoma bem diferenciado)
Tumor de células ganglionais		Cordoma
Pineocitomas		Linfoma cerebral primário
Oligodendroglioma de baixo grau (Schmidt A e B)		
Ependimoma		
Teratoma bem diferenciado		

ANOMALIAS ANATÔMICAS DOS RINS

Há relatos do emprego, com sucesso, de rins com malformações congênitas (rins em ferradura, com múltiplos vasos ou com aneurisma), com doenças associadas (cistos, hidronefrose, traumatismo) ou lesados, mas com boa função renal (lesão em artéria ou veia)^{171,172}. A utilização desses rins depende da avaliação do cirurgião, que decidirá sobre a possibilidade técnica do implante¹⁷¹.

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DE DOADORES LIMÍTROFES

A questão crucial com relação aos doadores limítrofes é a decisão de aceitá-los ou não. Na maioria das séries, quando comparados com os transplantes renais empregando doadores considerados como *ideais* ou *tradicionais*, os transplantes utilizando rins *limítrofes* apresentam sobrevida do enxerto em torno de 10 a 20% menor^{19,34,173-178} e aumento dos custos em torno de 20%^{8,179}.

Um estudo americano avaliou os 122.175 pacientes que ingressaram em lista de espera para transplante renal com doador cadáver entre janeiro de 1992 e junho de 1997, com seguimento até 30 de junho de 1998. Foram comparados os pacientes que permaneceram em lista de espera com aqueles que realizaram transplante com doador *ideal* e com doador *limítrofe*. Em média, os receptores de rim de doador *limítrofe* viveram cinco anos mais que os que permaneceram em lista de espera, enquanto os receptores de doadores ideais tiveram um benefício de sobrevida de 13 anos. A taxa anual de mortalidade foi de 6,3% nos pacientes em lista, 4,7% nos receptores de órgão de doadores limítrofes e 3,3% nos receptores de doadores ideais. A sobrevida do paciente foi de 74% e 80% e do enxerto de 53% e 67% em

cinco anos, com doador limítrofe e ideal, respectivamente¹⁹.

Além disso, o transplante renal com doador limítrofe melhora a qualidade de vida^{4,19,180-183} e uma análise econômica sugeriu que apresenta melhor relação custo-efetividade que a diálise¹⁸⁴. O uso de doadores limítrofes aumentou o número de transplantes renais em 10 a 50%^{20,185,186}. Recentemente, Dahmane et al publicaram em estudo caso-controle de 170 transplantes renais nos quais os rins tinham sido recusados por pelo menos dois centros de transplante. As razões das recusas foram: instabilidade hemodinâmica (28%), aumento de creatinina (21%), doador com idade superior a 60 anos (15%), ateroma no doador (14%), anormalidades anatômicas (7%), história de hipertensão (6%), tempo de isquemia superior a 32 horas (5%), características macroscópicas anormais (4%). A incidência de NTA (63% vs. 32%) foi maior e a função renal foi pior no grupo de estudo, principalmente nos que apresentavam alterações crônicas. No entanto, não houve diferença significativa na sobrevida do enxerto em cinco anos (70,4% no grupo de estudo e 76,7% no grupo controle), mostrando que os rins de doadores limítrofes inicialmente descartados podem ser aceitáveis diante da falta de doadores oferecendo uma sobrevida do enxerto satisfatória¹⁸⁷.

Os riscos devem ser confrontados com os benefícios potenciais, devendo-se avaliar os limites da liberalização e as condições da utilização dos órgãos. Também, com a utilização de doadores limítrofes, há vantagens e desvantagens para o centro e para os pacientes. As desvantagens são o risco de piores resultados e de custos mais elevados com maior morbidade para o paciente. O uso de doadores limítrofes pode aumentar o número de transplantes renais em 10 a 50%^{21,188}.

INTERVENÇÕES PARA MELHORAR OS RESULTADOS DOS TRANSPLANTES COM RINS LÍMITROFES

As medidas propostas para melhorar os resultados dos transplantes com esses doadores são melhorar a qualidade do enxerto *limitrófe*, prevenir episódios de rejeição aguda e aumentar a massa renal.

São intervenções importantes para reduzir a incidência de necrose tubular aguda, além de aprimoramentos na manutenção do potencial doador, a diminuição do tempo de isquemia fria e o emprego de melhores soluções de preservação^{20,104}. A utilização de perfusão pulsátil com máquina tem sido empregada em alguns centros com excelentes resultados^{47,189}.

O pré-tratamento do doador com corticosteróides ou com micofenolato mofetil e indução de genes protetores como o hemeoxigenase-1 e o uso de anticorpos antimoléculas de adesão e de fatores de crescimento são medidas em estudo para melhorar a qualidade do enxerto¹⁹⁰⁻¹⁹².

A utilização dos novos protocolos de imunossupressão com menor toxicidade e maior segurança na prevenção dos episódios de rejeição é outra medida a ser tomada^{42,19,193}. E, finalmente, em casos selecionados, a utilização de ambos os rins no mesmo receptor, com a finalidade de fornecer maior massa de néfrons, tem oferecido bons resultados⁷⁰.

ALOCAÇÃO

Há sugestão da organização de uma lista de espera própria para pacientes que aceitam órgãos de doadores limitrófes¹⁹⁴. Há algumas vantagens com essa medida, como menor tempo para selecionar o receptor, por meio de uma sublista de espera específica, melhor avaliação do risco-benefício antes do ingresso em lista e menor tempo em lista de espera. Recentemente, a política de alocação da UNOS nos Estados Unidos foi modificada para incluir uma sublista de receptores que aceitam rins de doadores limitrófes²⁰.

Para a realização de transplantes em que se utilizam doadores limitrófes, deve necessariamente haver o consentimento informado do receptor¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Nesse consentimento deve-se, moral e legalmente, revelar ao receptor qualquer fator de risco significativo conhecido, atribuindo o grau de limitrófe a esse órgão. Uma pesquisa nos Estados Unidos revelou que 70% dos pacientes em lista de espera poderiam aceitar rim de doador limitrófe, se representasse menor tempo de espera¹⁹⁷.

CONCLUSÃO

Dentro de certos limites, nem a idade do doador nem certas doenças específicas, como diabetes, hipertensão arterial e determinadas infecções, devem ser consideradas como barreiras absolutas à doação renal. Entretanto, é difícil ainda quantificar o impacto desses fatores de risco na sobrevivência do enxerto. A decisão com relação ao uso de determinado órgão em certo receptor deve basear-se no julgamento clínico e na experiência da equipe de transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS: Transplante renal. *Reg Bras Transplant* 10:15-20, 2004.
- EDWARDS EB, BENNETT CECKA JM: Effect of HLA matching on the relative risk of mortality for kidney recipients: a comparison of the mortality risk after transplant to the mortality risk of remaining on the waiting list. *Transplantation* 64:1274-1277, 1997.
- SCHNUELLE P, LORENZ D, TREDE M, van der WOUDE FJ: Impact of cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 9:2135-2141, 1998.
- LAUPACIS A, KEOWN P, PUS N, et al: A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 50:235-242, 1996.
- DEW MA, SWITZER GE, GOYCOOLEA JM, et al: Does transplantation produce quality of life benefits? *Transplantation* 64:1261-1273, 1997.
- MATAS AJ, LAWSON W, MCHUGH L, et al: Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation* 61:729-733, 1996.
- ALEXANDER JW, VAUGHN WK: The use of "marginal" donors for organ transplantation. *Transplantation* 51:135-141, 1991.
- JACOBBI LM, MCBRIDE VA, ETHEREDGE EM, et al: The risks, benefits and costs of expanding donor criteria. A collaborative prospective three-year study. *Transplantation* 60:1491-1496, 1995.
- LOPEZ-NAVIDAD A: La evaluación clínica del donante de órganos, in *El Donante de Órganos y Tejidos: Evaluación y Manejo*, edited by Lopez-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F, Barcelona, Springer, 1997, pp 162-170.
- GRUPO DE ESTUDIO DE LA INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE (GESITRA): Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones, in Organización Nacional de Trasplantes y la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. *Informes y Documentos de Consenso*, Madrid, Editorial Complutense, 2000, pp 95-118.
- MMWR: Guidelines for preventing transmission of human immunodeficiency virus through transplantation of human tissue and organs. *Morb Mortal Wkly Rep* 43(RR 8):1-17, 1994.
- DELMONICO FL, SNYDMAN DR: Organ donor screening for infectious diseases. *Transplantation* 65:603-610, 1998.
- GONZALEZ-PEREZ MP, MUÑOZ-JUAREZ L, CARDENAS FC, et al: Human T-cell leukemia virus type 1 infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation* 75:1006-1011, 2003.
- TORO C, RODÉS B, POVEDA E, SORIANO V: Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 75:102-104, 2003.
- THE EBPG GROUP ON RENAL TRANSPLANTATION: Evaluation and selection of donors. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 7):39-51, 2000.
- ROSENGARD BR, FENG S, ALFREY EJ, et al: Report of the Cristal City Meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2:701-711, 2002.
- ANDRES A: Donor's selection: organs viability criteria. *Organs and Tissues* 4:147-156, 2001.
- GARCIA VD, NORONHA I, SENS IA: Utilização de doadores cadavéricos limitrófes: os resultados justificam sua utilização?, in *Consenso Brasileiro de Transplante Renal da Sociedade Brasileira de Urologia*, Campos do Jordão, Sociedade Brasileira de Urologia, 2002, pp 95-119.
- OJO AO, HANSON JA, MEIER-KRIESCHE H, et al: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12:589-597, 2001.

20. NYBERG SL, MATAS AJ, ROGERS M, et al: Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 1:162-170, 2001.
21. PORT FK, BRAGG JL, METZGER RA, et al: Donor characteristics associated with reduced graft survival, an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 74:1281-1286, 2002.
22. NYBERG SL, MATAS AJ, KREMERS WK, et al: Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 3:715-721, 2003.
23. NYBERG S, MATAS A, KREMERS W et al: Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation* 80:925, 2005.
24. CECKA JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry – ten years of kidney transplants. *Clin Transplant* 11:1-14, 1997.
25. COHEN B, WIGHT C: A European perspective on organ procurement; breaking down the barriers to organ donation. *Transplantation* 68:985-990, 1999.
26. BASAR H, SORAN A, SHAPIRO R, et al: Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 67:1191-1193, 1999.
27. MATAS AJ, GILLINGHAM K, PAYNE WD, et al: Should I accept this kidney? *Clin Transplant* 14:90-95, 2000.
28. CECKA JM, TERASAKI PI: Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc* 27:801-802, 1995.
29. HARIHARAN S, MCBRIDE MA, BENNET LE, COHEN EP: Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 64:1748-1754, 1997.
30. TERASAKI PI, GJERTSON DW, CECKA JM, et al: Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant* 11:366-372, 1997.
31. MIRANDA B, GONZÁLEZ-POUSADA JM: Cadaver kidney procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 3:197-204, 1998.
32. ALEXANDER JW, BENNET LE, BREEN TJ: Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 57:871-876, 1994.
33. KUMAR MSA, STEPHAN R, CHUI J, et al: Donor age and graft outcome in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 25:3097-3098, 1993.
34. KUO PC, JOHNSON LB, SCHWEITZER EJ, et al: Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surg* 172:551-557, 1996.
35. CECKA JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transplant* 13:1-21, 1999.
36. RODRIGUEZ-PUYOL D: The aging kidney. *Kidney Int* 54:2247-2265, 1998.
37. LINDEMAN RD, TOBIN J, SHOCK NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr* 33:278-285, 1985.
38. HALLORAN PE, HOMIK J, GOES N, et al: The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection and long term transplant outcomes. *Transplant Proc* 29:79-81, 1997.
39. PAUL LC, DE FITJER W: Why do kidneys from older donors display an inferior survival? *Graft* 5:194-198, 2002.
40. PENFIELD JG, WANG Y, LI S, et al: Transplant surgery injury recruits recipient MHC class II – positive leukocytes into the kidney. *Kidney Int* 56:1759-1769, 1999.
41. CHO YW: Expanded criteria for donors. in *Clinical Transplants 1998*, edited by Cecka JM, Terasaki PI. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999, pp 421-436.
42. TOMA H, TANABE K, TOKUMOTO T, et al: Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts: donor age is a crucial risk factor for long-term graft survival more than 5 years after transplantation. *Transplantation* 72:940-947, 2001.
43. DE FITJER JW, MALLAT MJ, DOXIADIS II, et al: Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 12:1538-1546, 2001.
44. MORESO F, SERON D, GIL-VERNET S, et al: Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:930-935, 1999.
45. LEE CM, CARTER JT, RANDALL HB, et al: The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. *J Surg Res* 91:83-88, 2000.
46. KNIGHT RJ, BURROWS L: The combined impact of donor age and acute rejection on long-term cadaver renal allograft survival. *Surgery* 125:318-324, 1999.
47. POLYAK MM, ARRINGTON BO, STUBENBORD WT, et al: The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990s. *Transplantation* 69:249-258, 2000.
48. GABER LW, MOORE LW, ALLOWAY RR, et al: Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 60:334-339, 1995.
49. RATNER LE, KRAUS E, MAGNUSON T, BENDER JS: Transplantation of kidneys from expanded criteria donors. *Surgery* 119:372-377, 1996.
50. JORDAN ML, SHAPIRO R, VIVAS CA, et al: High-risk donors: expanding donor criteria. *Transplant Proc* 31:1401-1403, 1999.
51. WANG HJ, KJELLSTRAND CM, COCKFIELD SM, SOLEZ K: On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 13:165-172, 1998.
52. POKORNÁ E, VITKO S, CHADIMOVÁ M, et al: Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 69:36-43, 2000.
53. METZGER RA, DELMONICO FL, FENG S, et al: Expanded criteria donors for kidneys transplantation. *Am J Transplant* 3 (Suppl 4):114-125, 2003.
54. RANDHAWA PS, MINERVINI MI, LOMBARDEO M, et al: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69:1352-1357, 2000.
55. DONNELLY PK, SIMPSON AR, MILNER AD, et al: Age-matching improves the results of renal transplantation with older donors. *Nephrol Dial Transplant* 5:808-811, 1990.
56. WAISER J, SCREIBER M, BUDDE K, et al: Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:696-700, 2000.
57. SCHLIEPER G, IVENS K, VOICULESCU A, et al: Eurotransplant Senior Program 'old for old': results from 10 patients. *Clin Transplant* 15:100-105, 2001.
58. BUSSON M, BENOIT G: Is matching for sex and age beneficial to kidney graft survival? Societe Francaise de Transplantation and Association France Transplant. *Clin Transplant* 11:115-118, 1997.
59. KASISKE BL, SNYDER J: Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival. *J Am Soc Nephrol*, 13:1067-1072, 2002.
60. JOHNSON L, KUO P, DAFOE D, DRACHENBERG C, et al: The use of bilateral adult renal allografts – a method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 61:1261-1277, 1996.
61. ALFREY E, LEE C, SCANDLING J, et al: When should expanded criteria donor kidneys be used for single versus dual kidney transplants? *Transplantation* 64:1142-1146, 1997.
62. STRATTA RJ, BENNETT L: Preliminary experience with double kidney transplants from adult cadaveric donors. *Transplant Proc* 29:3375-3376, 1997.
63. LEE CM, SCANDLING JD, SHEN GK, et al: The kidneys that nobody wanted. *Transplantation* 62:1831-1841, 1996.
64. DAFOE DC, ALFREY EJ: The expanded donor kidney: The Stanford experience with dual renal grafts. *Graft* 1 (Suppl 1):11-12, 1998.
65. DIETL KH, WOLTERS H, MARSCHALL B, et al: Cadaveric "two-in-one" kidney transplantation from marginal donors: experience in 26 cases after 3 years. *Transplantation* 70:790-794, 2000.
66. LU AD, CARTER JT, WEINSTEIN RJ, et al: Outcome in recipients of dual kidney transplants. *Transplantation* 69:281-285, 2000.
67. REMUZZI G, GRINYO J, RUGGENENTI P, et al: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 10:2591-2598, 1999.

68. ANDRES A, MORALES JM, HERRERO JC, et al: Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 69:2060-2066, 2000.
69. DAFOE DC, ALFREY EJ: Dual allografts: expansion of the donor pool from an overlooked source. *Transplant Int* 11:164-168, 1998.
70. BUNNAPRADIST S, GRITISCH HA, PENG A, et al: Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 14:1031-1036, 2003.
71. D'AVILA AR, KEITEL E, SANTOS AF, et al: Double kidney transplant from marginal adult cadaveric donors. *Organ Donation Congresses, 8th ISODP 5th ITCS*. Gramado, RS, Brazil, Dec 2005.
72. WENGERTER K, MATAS AJ, TELLIS VA, et al: Transplantation of pediatric donor kidneys to adult recipients. Is there a critical donor age? *Ann Surg* 204:172-175, 1986.
73. HUDNALL CH, HODGE EE, CENTENO AS, et al: Evaluation of pediatric cadaver kidneys transplanted into adult recipients receiving cyclosporine. *J Urol* 142:1181-1185, 1989.
74. SATTERTHWAITTE R, ASWAD S, SUNGA V, et al: Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors. *Transplantation* 63:1405-1410, 1997.
75. SING A, STABLEIN D, TEJANI A: Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation. A special report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 63:1263-1267, 1997.
76. BRESNAHAN BA, McBRIDE MA, CHERIKH WS, HARAHARAN S: Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *Transplantation* 72:256-261, 2001.
77. SANCHEZ-FRUCTUOSO AI, PRATS D, PEREZ-CONTIN MJ, et al: Increasing the donor pool using in bloc pediatric kidneys for transplant. *Transplantation* 76:1180-1184, 2003.
78. D'AVILA AR, KEITEL E, SANTOS AF, et al: Transplantation of pediatric en bloc cadaver kidneys into adults: results. *Organ Donation Congresses, 8th ISODP 5th ITCS*. Gramado, RS, Brazil, Dec 2005.
79. DARRAS FS, JORDAN ML, SHAPIRO R, et al: Transplantation of pediatric in bloc kidneys under FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 23:3089-3090, 1991.
80. SHAPIRO R, VIVAS C, SCANTLEBURY V, et al: "Suboptimal" kidney donors: the experience with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 62:1242-1246, 1996.
81. PORTOLÉS J, MARAÑES A, PRATS D, et al: Double renal transplant from infant donors. A good alternative for adult recipients. *Transplantation* 61:37-40, 1996.
82. BRETAN PN, FRIESE C, GOLDSTEIN RB, et al: Immunologic and patient selection strategies for successful utilization of less than 15 kg pediatric donor kidneys - long-term experience with 40 transplants. *Transplantation*, 63:233-237, 1997.
83. ABOUNA GM, KUMAR MS, BREZIN J, et al: Transplantation of single pediatric cadaveric kidneys into adult recipients. *Transplant Proc* 25:2170-2171, 1993.
84. OJO AO, LEICHTMAN AB, PUNCH JD, et al: Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 36:153-159, 2000.
85. CARTER JT, LEE CM, WEINTEIN RJ, et al: Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation* 70:765-771, 2000.
86. BECKER YT, LEVERSON GE, D'ALESSANDRO AM, et al: Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation* 74:141-145, 2002.
87. ABOUNA GM, ADNANI MS, KREMER GD, et al: Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 2:1274-1276, 1983.
88. SPEES EK, ORLOWSKI KM, FITTING KM, et al: Successful use of cadaver kidneys from diabetic donors for transplantation. *Transplant Proc* 22:378-379, 1990.
89. MADDEN RL, MUNDA R, HARIHARAN S, et al: Outcome of cadaver kidneys using nonideal donors. *Transplant Proc* 25:1568-1569, 1993.
90. ORLOWSKI JP, SPEES EK, ABERLE CA, FITTING KM: Successful use of kidneys from diabetic kidney donors: 67- and 44-month graft survival. *Transplantation* 57:1133-1134, 1994.
91. ABOUNA GM, ADNANI MS, KUMAR MS, SAMHAN SA: Fate of transplanted kidneys with diabetic nephropathy. *Lancet* 1:622-623, 1986.
92. ALEXANDER JW: High-risk donors: diabetics, the elderly, and others. *Transplant Proc* 24:2221-2222, 1992.
93. CUEVAS X, MIR M, AUBIA J, MASRAMON J: Disappearance of mesangial IgA deposits from the kidney of two donors after renal transplantation. *XI International Congress of the Transplantation Society*, Helsinki, Finlandia, 1986.
94. COSYNS JP, MALAISE J, HANIQUE G, et al: Lesions in donor kidneys: nature, incidence and influence on graft function. *Transplant Int* 11:22-27, 1998.
95. LIPKOWITZ GS, MADDEN RL, KURBANOV A, et al: Transplantation and 2-year follow-up of kidneys procured from a cadaver donor with a history of lupus nephritis. *Transplantation* 69:1221-1224, 2000.
96. SPEES EK, ORLOWSKI JP, SCHORR WJ, et al: Successful use polycystic donor kidneys. *Transplant Proc* 22:374-375, 1990.
97. MANCINI G, COMPARTINI L, SALVADORI M: Transplant of a polycystic kidney because of organ shortage. *Transplant Proc* 22:376, 1990.
98. SIEGAL B. The polycystic kidney donor. *Transplantation* 54:1131, 1992.
99. POWELL CR, TATA S, GOVANI MV, et al: Transplantation of a cadaveric polycystic kidney in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: long-term outcome. *Transplant Proc* 36:1288-1292, 2004.
100. GROENEWOUD A, de BOER J: Potential risk factors affecting delayed graft function after kidney transplantation. *Transplant Proc* 27:3527, 1995.
101. ALEXANDRE L, ESCHWEGE P, BLANCHET P, et al: Effect on kidney graft function of donor creatinemia over 200 mmol/L. *Transplant Proc* 28:2815-2816, 1996.
102. UGARTE R, KRAUS E, MONTEGOMERY RA, et al: Excellent outcomes after transplantation of decreased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 80:794-800, 2005.
103. HELD PJ, KAHAN BD, HUNSICKER LG, et al: The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplant. *N Engl J Med* 331:765-770, 1994.
104. OJO AO, WOLFE RA, HELD PJ, et al: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63:968-974, 1997.
105. MATEO R, BARR ML, SELBY R, et al: Donor organ preservation effects on the recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 7:53-59, 2002.
106. ST PETER SD, IMBER CJ, FRIEND PJ: Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 359:604-613, 2002.
107. PEREIRA BJG, LEVEY AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51:981-999, 1997.
108. NATOV SN, LAU JYN, RUTHAZER R, et al: Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. *Kidney Int* 56:700-706, 1999.
109. ROTH D: Hepatitis in non-hepatic transplantation: donor and recipient issues. *Graft* 2(Suppl 2):S104-S107, 1999.
110. FABRIZI F, MARTIN P, PONTICELLI C: Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 38:919-934, 1991.
111. FISHMAN JA, RUBIN RH, KOZIEL MJ, PEREIRA BJ: Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 62:147-154, 2001.
112. PEREIRA BJG, WRIGHT TL, SCHMID CH, LEVEY AS for The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 345:484-487, 1995.

113. GOMEZ E, AUGADO S, GAGO E, et al: A study of renal transplants obtained from anti-HCV positive donors. *Transplant Proc* 23:2654-2655, 1991.
114. ASWAD S, OBISPO E, MENDEZ RG, MENDEZ R: HCV+ donors: should they be used for organ transplantation? *Transplant Proc* 25:3072-3074, 1993.
115. MORALES JM, CAMPISTOL JM, CASTELLANO G, et al: Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 47:236-240, 1995.
116. ALI MK, LIGHT JA, BARHYTE DY, et al: Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV positive recipients in renal transplantation. *Transplantation* 66:1694-1697, 1998.
117. MORALES JM, CAMPISTOL JM, BRUGUERA M, et al: Hepatitis C virus and organ transplantation. *Lancet* 345:1174-1175, 1995.
118. MANDAL AK, KRAUS ES, SAMANIEGO M, et al: Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allograft from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 14:391-396, 2000.
119. WIDEL A, MANSSON S, PERSSON NH, et al: Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with a HCV-infected kidney. *Transplantation* 60:642-647, 1995.
120. FARCI P, HALTER HJ, GOVINDARAJAN S, et al: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 258:135-140, 1992.
121. CHAN P, LOK A, CHENG I, CHAN M: The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 53:128-131, 1992.
122. BREDOSSIAN J, AKPOSSO K, METIVIER F, et al: Kidney transplantations with HbsAg+ donors. *Transplant Proc* 25:1481-1482, 1993.
123. DELMONICO FL, SNYDMAN DR: The consequences of bacteremia at the time of organ recovery. *Graft* 2(suppl 1):21-22, 1998.
124. WACHS ME, AMEND WJ, ASCHER NL, et al: The risk of transmission of hepatitis B from HBs Ag (-), HbcAc (+), HBIGM (-) organ donors. *Transplantation* 59:230-234, 1995.
125. SATTERTHWAITTE R, OZGU I, SHIDBAN H, et al: Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 64:432-435, 1997.
126. CIROCCO R, ZUCKER K, CONTRERAS N, et al: The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation: lack of viral DNA in the serum and biopsies of core antibody-positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 63:1702-1703, 1997.
127. SILVA CK, BOROWSKY C, KEITEL E, et al: Renal transplantation using hepatitis B or C positive serology deceased donors. *Organ Donation Congresses, 8th ISODP 5th ITCS*, Gramado, RS, Brazil, Dec 2005.
128. CANTAROVICH F, SAUCEDO G, CANTAROVICH M, et al: Should cadaveric donors with positive serology for Chagas' disease be excluded for kidney transplantation? *Transplant Proc* 22:373, 1990.
129. LOPES FARIAS JB, ALVES G: Transmission of Chagas' disease through cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 54:746-747, 1993.
130. CHOCAIR RP, SABBAGA E, AMATO NETO V, et al: Kidney transplantation: a new way of Chagas' disease transmission. *Rev Int Med Trop São Paulo* 23:280-283, 1981.
131. PUIG M, RIS J: Infecciones transmisibles a través del trasplante de órganos y tejidos, in *El Donante de Órganos y Tejidos: Evaluación y Manejo*, edited by Lopez-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F, Barcelona, Springer, 1997, pp 251-283.
132. FREEMAN RB, GIATRAS I, FALAGAS ME, et al: Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 68:1107-1111, 1999.
133. RUBIN H, FISHMAN JA: A consideration of potential donors with active infection - is this a way to expand the donor pool? *Transplant Int* 11:333-335, 1998.
134. CABALLERO F, DOMINGO P, RABELLA N, LOPÉZ-NAVIDAD A: Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation* 65:598-599, 1998.
135. GOTTESDIENER K: Transplanted infections. *Ann Intern Med* 110:1001-1016, 1989.
136. CIANCIO G, BURKE G, ROTH D, et al: The significance of infections in donor organs. *Transplant Immunol* 12:3-14, 1996.
137. GIBEL LJ, STERLING W, HOY W, HARTFORD A: Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? *J Urol* 138:1226-1227, 1987.
138. ORR KE, GOULD FK, SHORT G, et al: Outcome of Toxoplasma gondii mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *J Infect* 31:249-253, 1995.
139. VILLACIAN JS, PAYA CV: Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 1:50-64, 1999.
140. NATOV SN, PEREIRA BJG: Transmission of disease by organ transplantation, in *Organ and Tissue Donation for Transplantation*, edited by Chapman JR, Deierhoi M, Wight C, London, Arnold, 1997, pp 120-151.
141. LOPEZ-NAVIDAD A, DOMINGO P, CABALLERO F, et al: Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 64:365-368, 1997.
142. PUIG JM, LOPEZ-NAVIDAD A, LLOVERAS J, et al: Organ donors with adequately treated bacterial meningitis may be suitable for successful transplantation. *Transplant Proc* 32:75-77, 2000.
143. CANTAROVICH M, TCHERVENKOV J, LOERTSCHER R: Transplantation of kidneys from a donor with Neisseria meningitidis infection. *Am J Nephrol* 13:171-172, 1993.
144. STAWORN D, LEWISON L, MARKS J, et al: Brain death in a pediatric intensive care unit patients: incidence, primary diagnosis and the clinical occurrence of Turner's trial. *Crit Care Med* 22:1301-1305, 1994.
145. ROWLAND TW, DONNELLY JH, JACKSON AH, JAMROZ SB: Brain death in the pediatric intensive care unit. *Am J Dis Child* 137:547-550, 1983.
146. PETERS TG, REITER CHG, BOSWELL RL: Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 38:514-516, 1984.
147. FISCHER L, STERNECK M, CLAUS M, et al: Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. *Clin Transplant* 13:491-495, 1999.
148. HOLZER BR, GLUCK Z, ZAMBELLI D, FEY M: Transmission of malaria by renal transplantation. *Transplantation* 39:315-316, 1985.
149. CHICHE L, LESAGE A, DUHAMEL C, et al: Posttransplant malaria: first case of transmission of Plasmodium falciparum from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation* 76:166-167, 2003.
150. LEE PC, LEE PY, LEI HY, CHEN FF, et al: Malaria infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 26:2099-2100, 1994.
151. NICKEL SP, SCHEIBEL LW, COLE GA: Inhibition by cyclosporin A of rodent malaria in vivo and human malaria in vitro. *Infect Immun* 37:1093-1100, 1982.
152. CABALLERO F, LOPEZ-NAVIDAD A, DOMINGO P, et al: Successful transplantation of organs retrieved from a donor with enterococcal endocarditis. *Transplant Int* 11:387-389, 1998.
153. CABALLERO F, LOPEZ-NAVIDAD A, PEREA M, et al: Successful liver and kidney transplantation from cadaveric donors with left-sided bacterial endocarditis. *Am J Transplant* 5:781-787, 2005.
154. HEBERT MJ, BOUCHER A, BEUCAGE G: Transplantation of kidneys from a donor with a carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 326:1571, 1992.
155. BARKOUKIS TJ, SARBAKI KA, LEWIS D, WHITTER FC: Multiorgan procurement from a victim cyanide poisoning: a case report and review of literature. *Transplantation* 55:1434-1436, 1993.

156. HANTSON P, SQUIFFLET JP, VANORMELINGEN P, MAHIEU P: Organ transplantation after fatal cyanide poisoning. *Clin Transplant* 13:72-73, 1999.
157. FRIEDLAENDER MM, ROSENMAN E, RUBINGER D, et al: Successful renal transplantation from two donors with methanol intoxication. *Transplantation* 61:1549-1552, 1996.
158. HANTSON P, VEKEMANS MC, VANORMELINGEN P, et al: Organ procurement after evidence of brain death in victims of acute poisoning. *Transplant Proc* 29:3341-3342, 1997.
159. HANTSON P, VANORMELINGEN P, LECOMTE CH, et al: Fatal methanol poisoning and organ donation: experience with seven cases in a single center. *Transplant Proc* 32:491-492, 2000.
160. CHARI RS, HEMMING AW, CATTRAL M: Successful kidney pancreas transplantation from donor with methanol intoxication. *Transplantation* 66:674-675, 1998.
161. BENTLEY MJ, MULLEN JC, LOPUSHINSKY SR, MODRY DL: Successful cardiac transplantation with methanol or carbon monoxide-poisoned donors. *Ann Thorac Surg* 71:1194-1197, 2001.
162. CABALLERO F, CABRE C, GONZÁLEZ-SEGURA, et al: Short and long-term success of organs transplanted from donors dying of acute methanol intoxication. *Transplant Proc* 31:2591-2592, 1999.
163. LEIKIN JB, HEYN-LAMB R, AKS S, et al: The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 12:151-154, 1994.
164. ORNSTEIN DL, LORD KE, YANOFKY NN, et al: Successful donation and transplantation of multiple organs after fatal poisoning with brodifacoum, a long-acting anticoagulant rodenticide: case report. *Transplantation* 67:475-478, 1999.
165. HANTSON P, VEKEMANS MC, SQUIFFLET JP, MAHIEU P: Outcome following organ removal from poisoned donors: experience with 12 cases and a review of the literature. *Transplant Int* 8:185-199, 1995.
166. FOSTER PF, MCFADDEN R, TREVINO R, et al: Successful transplantation of donor organs from a hemlock poisoning victim. *Transplantation* 76:874-876, 2003.
167. ALMOD PS, ABECASSIS M: Transmissible diseases from the donor organ. *Curr Opin Organ Transplant* 2:146-150, 1997.
168. KAUFFMAN HM, McBRIDE MA, DELMONICO FL: First report of the United Network for organ sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 70:1747-1751, 2000.
169. BUEL JB, TROFE J, SETHURAMAN G, et al: Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 76:340-343, 2003.
170. COMISIÓN DE TRASPLANTES DEL CONSEJO DE EUROPA: Estandarización en los criterios de donación de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas, in Organización Nacional de Trasplantes y la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, *Informes y Documentos de Consenso*, Madrid, Editorial Complutense, 2000, pp 73-94.
171. RAMOS E, AOUN S, HARMON WE: Expanding the donor pool: effect on graft outcome. *J Am Soc Nephrol* 13: 2590-2599, 2002.
172. TAN HP, SAMANIEGO MD, MONTGOMERY RA, et al: Donor horseshoe kidneys for transplantation. *Transplantation* 72:869-873, 2001.
173. GOLCONDA MS, WHITING JF, SMITH R, et al: Long-term outcome of kidney transplantation with expanded criteria donors: a single center experience. *Transplant Proc* 29:3379-3381, 1997.
174. VIVAS CA, O'DONOVAN RM, JORDAN ML, et al: Cadaveric renal transplantation using kidneys from donors greater than 60 years old. *Clin Transplant* 6:77-80, 1992.
175. ROSENTHAL JT, MISERTINO DP, MENDEZ R, KOYLE MA: Extending the criteria for cadaver kidney donors. *Transplant Proc* 22:338-339, 1990.
176. BERARDINELLI L, PASCIUCCO A, POZZOLI E, et al: Kidneys from border-age donors in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 31:294-295, 1999.
177. MASCARETTI L, PAPPALETTERA M, GRAVAME V, et al: Cadaver kidney transplantation using donors with hypertension in the North Italy transplant program. *Transplant Proc* 22:382, 1990.
178. RATNER LE, ZIBARI G, PATEL S, et al: Transplantation of kidneys from hypertensive cadaver donors. *Transplant Proc* 27:989-990, 1995.
179. WHITING JF, GOLCONDA M, SMITH R, et al: Economic cost of expanded criteria donors in renal transplantation. *Transplantation* 65:204-207, 1998.
180. EVANS R, MANNINEN D, GARRISON L, et al: The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 312:553-559, 1985.
181. JOFRE R, LOPEZ-GOMEZ JM, MORENO F, et al: Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 32:93-100, 1998.
182. SIMMONS RG, ABRESS L: Quality-of-life issues for end-stage renal diseases patients. *Am J Kidney Dis* 15:201-208, 1990.
183. RUSSEL JD, BECROFT ML, LUDWIN D, CHURCHILL DN: The quality of life in renal transplantation - a prospective study. *Transplantation* 54:656-660, 1992.
184. WHITING JF, ZAVALA EY, ALEXANDER JW, FIRST MR: The cost-effectiveness of transplantation with expanded donor kidneys. *Transplant Proc* 31:1320-1321, 1999.
185. LIGHT JA, KOWALSKI AE, RITCHIE WO, et al: New profile of cadaveric donors: what are the kidney donors limits? *Transplant Proc* 28:17-20, 1998.
186. GARCIA VD, MICHELON T, HOEFELMANN N, BITTAR AE: Avaliação dos dez anos de atividades da Coordenação de Transplantes do RS, em *Por uma Política de Transplantes no Brasil*, editado por Garcia VD, São Paulo, Office Editora e Publicidade Ltda. 2000, pp 36-96.
187. DAHMANE D, AUDRD V, HIESSE C, et al: Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from marginal donors. *Kidney Int* 69:546-552, 2006.
188. LUSKIN RS: Factors influencing the recovery and transplantation of organs from expanded donor pool. *Graft* 1(Suppl 1):5-6, 1998.
189. ST PETER SD, IMBER CJ, FRIEND PJ: Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 359:604-613, 2002.
190. TULLIUS SG, VOLK HD, NEUHAUS P: Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 72:1341-1349, 2001.
191. LU CY, PENFIELD JG, KIELAR ML, et al: Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney Int* 55:2157-2168, 1999.
192. DONG VM, TILNEY NL: Reduction of ischemia/reperfusion injury in organ transplants by cytoprotective strategies. *Curr Opin Organ Transplant* 6:69-74, 2001.
193. LAND W: Future directions of clinical immunosuppression in organ transplantation: comment. *Curr Opin Org Transplant* 5:245-248, 2000.
194. HUNSICKER LG: Allocation of organs from the expanded donor: should there be a separate list of patients willing to accept organs from expanded donors. *Graft* 1(Suppl 1):3-4, 1998.
195. FERGUSON M: Informed consent by the recipient of an organ from an expanded donor. *Graft* 1(Suppl 1):25-26, 1998.
196. SELLS RA: Informed consent from recipients of marginal donor organs. *Transplant Proc* 31:1324-1325, 1999.
197. SLAKEY DP, PATEL S, JOSEPH V, et al: Patient acceptance of cadaveric kidneys from expanded criteria donors. *Transplant Proc* 29:116-117, 1997.

EMERGÊNCIA DE CEPAS RESISTENTES DE CITOMEGALOVÍRUS EM TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: DIAGNÓSTICO E MANUSEIO CLÍNICO

Kikumi Suzete Ozaki
Eliana Nogueira
Álvaro Pacheco Silva Filho



INTRODUÇÃO

A terapia com transplante de órgãos vem aumentando anualmente, desde que o primeiro transplante renal intervivos foi realizado em 1954¹. Houve um grande avanço na pesquisa em transplante de órgãos com o refinamento dos métodos de tipagem recidual e imunologia, além da disponibilidade de melhores agentes imunossuppressores.

A detecção precoce dos pacientes com alto risco imunológico, os hipersensibilizados (re-transplante, pacientes com PRA – reatividade contra o painel > 30%, politransfundidos) e/ou receptores de rins com elevada probabilidade de NTA, faz-se necessária para a escolha do melhor e mais efetivo esquema imunossupressor a ser adotado e para evitar ou diminuir a ocorrência da rejeição aguda que, nesse grupo de pacientes, tende a se apresentar na sua forma mais grave (lesão vascular)².

Estudos de acompanhamento a longo prazo e análises retrospectivas de evolução do transplante sugerem que a rejeição aguda está relacionada à ocorrência de rejeição crônica e à falência do enxerto. Portanto, o principal objetivo clínico é limitar a frequência, a intensidade e a duração dos episódios de rejeição aguda, reduzindo, dessa forma, o risco de rejeição crônica e a perda do enxerto³. Portanto, a melhor sobrevida do enxerto depende fundamentalmente de um controle adequado da rejeição. No entanto, a superimunossupressão tem como principais efeitos adversos a ocorrência de infecções e malignidades, limitando, assim, a sobrevida do paciente transplantado^{4,5}.

CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família *Herpesviridae*, gênero *Herpesvirus*, que também inclui o herpesvírus tipos 1 e 2, herpesvírus humano 6, 7 e 8, vírus varicela-zóster (nº 3) e o vírus Epstein-Barr (nº 4). Os herpesvírus são amplamente distribuídos na natureza e morfológicamente são indistinguíveis. O CMV (herpesvírus nº 5), é um vírus lábil que se torna inativo em solventes lipídicos, pH próximo de 5,0, calor (37°C por 1 hora ou 56°C por 30 minutos) e raios ultravioleta por 5 minutos. Pode sobreviver em superfícies por várias horas. O CMV pode ser estocado sem perda da infectividade por poucos dias a 4°C ou por vários meses a -70⁶.

INFECÇÃO CITOMEGÁLICA EM TRANSPLANTE RENAL

EPIDEMIOLOGIA

O citomegalovírus é a mais importante infecção viral em receptores de transplante de órgãos sólidos, com incidência de 40 a 90%^{7,8}. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção por CMV é comum, com aproximadamente 90% da população adulta sendo soropositiva com anticorpos para CMV. A infecção primária pelo CMV normalmente é assintomática ou está associada com doenças menores, similares à síndrome da mononucleose causada pelo vírus Epstein-Barr. Em comum com todos os herpesvírus, o CMV permanece latente após uma infecção primária. Os principais reservató-

rios são os leucócitos e as células CD13 positivas. Tem-se demonstrado a presença do vírus, em sua forma latente, em alguns tecidos^{6,9}. No entanto, a infecção em pacientes transplantados renais freqüentemente é sintomática, podendo ser grave e até fatal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A interação imunológica entre o receptor com o rim transplantado e a terapia imunossupressora permite a ativação da infecção latente do CMV, podendo essa infecção influenciar na morbimortalidade do paciente e do enxerto de várias maneiras. Existem evidências de que a infecção pelo CMV aumenta o risco de episódios de rejeição aguda, independentemente de outros fatores, pois as células infectadas pelo CMV produzem uma glicoproteína semelhante aos antígenos HLA classe I, sendo provável que a agressão imune iniciada pelo vírus possa ser dirigida às células do enxerto que possuem os antígenos HLA classe I apropriados^{10,11}.

Discute-se também um papel de imunomodulação pelo CMV, uma vez que afeta as reações imunes por meio da depleção de interleucina-1 e pela inversão do número de linfócitos *helper/supressor* (CD4/CD8), aumentando o risco de outras infecções oportunistas, principalmente por fungos^{6,12}.

Faz-se necessário à distinção entre infecção e doença pelo CMV. Consideramos infecção quando ocorre soroconversão com o surgimento de anticorpos anti-CMV IgM, o aumento em quatro vezes de títulos de anti-CMV IgG, detecção do antígeno para CMV em células infectadas (antigenemia), detecção de CMV-DNAemia por técnicas de biologia molecular, e/ou o isolamento do vírus por cultura de lavado broncoalveolar, leucócitos ou urina.

Na doença citomegálica, faz-se necessário o diagnóstico da infecção e a presença de sinais e/ou sintomas. Clinicamente se manifesta entre a 4ª e a 10ª semana após o transplante, com febre, leucopenia, trombocitopenia, ou acometimento de um ou mais órgãos, como hepatite, pneumonite, pancreatite, colite, meningoencefalite e raramente miocardite^{13,14}. A deterioração da função renal é freqüentemente observada nesse período.

Os fatores associados ao desenvolvimento da infecção pelo CMV são a capacidade sorológica do doador e do receptor previamente ao transplante, sendo o risco baixo na reativação (doador soronegativo e receptor soropositivo), intermediário na reinfeção (doador e receptor soropositivos) e elevado na infecção primária (doador soropositivo e receptor soronegativo)^{6,15}. A gravidade da infecção está diretamente relacionada com a capacidade sorológica do receptor/doador e o grau de imunossupressão (tipo, quantidade, duração e seqüência temporal), e é sabido que o uso de terapia com anticorpos aumenta em três vezes a incidência de doença por CMV. Essa relação entre tratamento com AAL (*antilymphocyte antibodies*) e a doença por CMV levaram alguns autores a propor tratamento profilático ou preemptivo para CMV em pacientes que receberem esse agente terapêutico^{16,17}.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de doença por CMV em receptores de transplante é tipicamente baseado nos sinais e sintomas clínicos e nos achados laboratoriais não-específicos (por exemplo, leucopenia). Esses achados levam à suspeita clínica que deve ser confirmada por meio de métodos diagnósticos laboratoriais. Os métodos utilizados para a detecção do CMV podem ser agrupados em cinco categorias: 1. isolamento viral; 2. métodos sorológicos; 3. exames citológicos e histopatológicos; 4. identificação de antígenos virais; e 5. métodos baseados em Biologia Molecular.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

TRATAMENTO PROFILÁTICO X

TRATAMENTO PREEMPTIVO

É sabido que a infecção pelo CMV é uma das principais infecções virais que acomete os pacientes transplantados, com incidência em torno de 30 a 60%, ou até 90%, dependendo do método diagnóstico utilizado. Tem-se o conhecimento de que a presença da infecção contribui para uma pior sobrevida do enxerto e do paciente⁷. Dessa forma, faz-se necessário o reconhecimento dos pacientes com alto risco para a infecção, como aqueles com risco de infecção primária e os pacientes que fizeram uso de anticorpos mono ou policlonais (AAL)^{15,18}.

Duas alternativas são as mais empregadas: profilaxia, quando se utiliza uma terapêutica antiviral, mesmo antes da presença de qualquer sinal de infecção, e o tratamento preemptivo, em que a terapia antiviral é administrada com a positividade de um marcador laboratorial sensível, como a antigenemia ou a PCR (reação em cadeia da polimerase)^{19,20}. Infelizmente, não há um estudo comparativo entre essas duas abordagens e ainda é controverso qual o melhor esquema profilático.

O aciclovir foi uma das primeiras drogas a ser utilizada na profilaxia da infecção pelo CMV. Porém, sua eficácia é inferior em relação ao ganciclovir. A recomendação sugerida é um curso de três meses com altas doses de aciclovir (800mg quatro vezes ao dia), com correção para a função renal^{21,22}.

A globulina hiperimune para CMV é um produto preparado de soro humano contendo alto título de anticorpos anti-CMV²³. Sua indicação é para o tratamento profilático, devendo-se iniciar nas primeiras 72 horas após o transplante, na dose de 150mg/kg; 100mg/kg com duas, quatro, seis e oito semanas; e 50mg/kg na 12ª e 16ª semanas após o transplante. Essa abordagem reduziu a incidência da infecção pelo CMV e a associação de outras infecções.

Discute-se sobre o uso concomitante de ganciclovir durante o tratamento com AAL ou seu uso em pacientes transplantados, com sorologia negativa de doadores positivos para CMV (tratamento profilático), o que diminuiria a incidência e a gravidade da infecção/doença pelo CMV (de 60 para 20%). Flechner et al²⁴ compararam ganciclovir oral *versus* aciclovir por via oral

para a profilaxia da infecção pelo CMV em receptores de transplante renal de alto risco e concluíram que o aciclovir foi eficaz somente para receptores de rim cujo doador era soronegativo. Nesse mesmo estudo, o ganciclovir foi superior, sendo efetivo para doadores soropositivo e/ou receptores superimunossuprimidos. Kletzmayr et al²² estudaram o uso prolongado de ganciclovir oral *versus* ganciclovir por via intravenosa durante o tratamento de rejeições com AAL e concluíram que a profilaxia por via oral é efetiva e segura em receptores de transplante renal de alto risco para infecção pelo CMV. Essa prática, adotada em alguns serviços, embora efetiva, pode ser, algumas vezes, desnecessária e expõe alguns pacientes, aqueles que não desenvolveriam a doença, a uma droga com efeitos colaterais importantes, principalmente mielotoxicidade²⁵, elevaria o custo do transplante²⁶, com um aumento na permanência hospitalar, e provocaria desenvolvimento de resistência ao antiviral^{27,28}.

Uma outra forma de abordagem desses pacientes é a terapia preemptiva, na qual os pacientes são intensivamente monitorizados para a infecção pelo CMV, e a instituição de tratamento com antiviral somente é iniciada quando do diagnóstico da infecção ativa baseada em resultado positivo de um método diagnóstico (antigenemia, PCR, cultura etc.)^{8,12,29}. Tanabe et al³⁰ compararam vários métodos diagnósticos e encontraram uma relevante correlação entre a evolução clínica e os resultados positivos do exame de antigenemia (96%) no diagnóstico precoce e na monitorização para infecção pelo CMV após o transplante renal. É necessário que o tratamento com ganciclovir seja instituído adequadamente, não havendo retardo no tratamento e, com isso, a apresentação clínica de formas graves da infecção^{12,32}.

Não há uma recomendação específica para a prevenção da infecção/doença pelo CMV, especialmente em pacientes de alto risco. A escolha entre profilaxia ou tratamento preemptivo mantém-se em questão e deve ser individualizada para cada centro. Ambas as terapias são aceitas enquanto estudos estão sendo realizados^{31,32}.

TRATAMENTO DA DOENÇA CITOMEGÁLICA

Em pacientes imunocompetentes, normalmente a infecção pelo CMV é oligo ou assintomática, não necessitando de tratamento. Mas quando se trata de infecção em pacientes imunossuprimidos, como portadores de doenças que deprimem o sistema imunológico, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea, o tratamento é prioritário⁷.

O emprego comum de medicamentos imunodepressores cada vez mais potentes em indivíduos submetidos a transplante constitui um dos fatores que mais tem contribuído para o aumento da ocorrência de infecções pelo CMV. Em função do aumento da frequência dessas infecções e da sua gravidade nos pacientes imunocomprometidos, há intensa investigação para a introdução de novas drogas antivirais. Todos os antivirais

agem inibindo a DNA polimerase viral. Embora existam vários agentes antivirais, os mais utilizados para o tratamento de infecções por CMV são: ganciclovir, foscarnet e cidofovir³³. Algumas drogas licenciadas para o tratamento do CMV são descritas a seguir:

Valganciclovir – possui biodisponibilidade 10 vezes maior que o ganciclovir por via oral^{34,35}, sendo apresentado em dose única diária (dois comprimidos 450mg ao dia)³⁴, e um perfil de tolerabilidade comparável ao do ganciclovir por via oral³⁵. Em estudo comparativo entre valganciclovir e ganciclovir por via intravenosa, foi demonstrado que o valganciclovir é uma alternativa segura para o tratamento preemptivo de pacientes transplantados renais ou com transplante duplo (rim-pâncreas) com CMV³⁶. Também no uso profilático, os pacientes foram acompanhados por 100 dias e foi demonstrado que não houve desenvolvimento de resistência entre aqueles que usaram o valganciclovir, enquanto a taxa entre os que usaram ganciclovir foi de 1,9% ao final da profilaxia e entre os que apresentaram sintomas clínicos de doença por CMV a taxa foi de 6,1% após um ano de transplante de órgão sólido³⁷. Na análise do gene da DNA polimerase foi encontrada apenas uma mutação não descrita (L545S), que foi relacionada à resistência ao ganciclovir e ao cidofovir, embora o paciente estivesse assintomático³⁸.

Valaciclovir – embora por via oral o ganciclovir e o valganciclovir diminuam a incidência de doença por CMV após transplante renal, o valaciclovir tem sido demonstrado que está associado a redução significativa no risco de rejeição aguda, quando comparada com a profilaxia ganciclovir³⁹.

Ganciclovir – é um nucleosídeo análogo da guanosina e um homólogo do aciclovir; é a base da terapia da infecção pelo CMV, sendo usado para tratar e prevenir infecção por citomegalovírus⁴⁰. Possui excelente atividade *in vitro* com IC₅₀ para isolados clínicos de CMV de 0,54-5,9µM. O ganciclovir foi a primeira droga antiviral utilizada que demonstrou ser eficiente no tratamento da doença por CMV. Para a atividade antiviral, é necessária a fosforilação por uma enzima viral específica. A fosfotransferase, produto do gene UL97, converte ganciclovir a ganciclovir monofosfato. Enzimas celulares fosforilam a droga da forma monofosfato para a forma trifosfato. O ganciclovir trifosfato é um inibidor competitivo da incorporação de deoxiguanosina trifosfato na elongação da cadeia do DNA viral. Após a clivagem do pirofosfato, o ganciclovir monofosfato é incorporado no final da cadeia de DNA, mas não é um terminador de cadeia; portanto, pequenos fragmentos de DNA viral continuam a ser sintetizados, mas de forma bem lenta, conseguindo inibir a síntese e replicação do DNA viral⁴⁰. A biodisponibilidade do ganciclovir por via oral é pobre, ficando em torno de 3%, sendo administrado na maioria dos casos na forma intravenosa. É necessária a internação ou a vinda do paciente ao serviço todos os dias. As manifestações clínicas do CMV respondem bem à terapia com ganciclovir, porém quan-

do o tratamento é suspenso por algum motivo o vírus pode recomeçar a replicar.

Foscarnet – é um análogo de pirofosfato que se liga diretamente à DNA polimerase do CMV. Essa droga deve estar em altas concentrações dentro da célula para entrar em contato com a DNA polimerase viral e inibi-la. Quando a concentração da droga diminui, ela não se liga à DNA polimerase e a síntese do DNA viral recomeça⁴¹.

Cidofovir – é um nucleotídeo análogo de citocina e tem boa atividade antiviral *in vitro*. Contém um grupo fosfato e não necessita ser fosforilado por uma enzima viral. É convertido por enzimas celulares para cidofovir trifosfato que inibe a atividade da DNA polimerase. Tem meia-vida intracelular longa e a dose por via intravenosa de 5mg/kg é recomendada apenas uma vez por semana⁴².

Essas drogas, entretanto, têm eficácia limitada, causam toxicidade, além de haver dificuldades na sua liberação e distribuição⁴³. A título de exemplo, o ganciclovir está associado com toxicidade hematológica, causando mais freqüentemente granulocitopenia (neutropenia) e trombocitopenia, e o foscarnet está associado a desbalanços eletrolíticos, particularmente hipocalcemia, e à disfunção renal, ambos têm custo excessivo e elevada toxicidade. Quando se tem evidência de toxicidade, a redução da dose é necessária. O ganciclovir é a melhor alternativa para o tratamento da infecção pelo CMV²¹.

RESISTÊNCIA ÀS DROGAS ANTIVIRAIS

Em pacientes intensamente imunocomprometidos, a terapia prolongada é necessária e o risco associado ao uso prolongado de antiviral é a emergência de vírus resistentes, dificultando a terapêutica. Correntemente, o tratamento de doença por CMV é iniciado quando a doença se torna clinicamente aparente, embora existam inúmeras propostas para uso profilático e preemptivo.

Isolados de CMV resistentes aos agentes antivirais têm sido isolados em laboratório e também em pacientes imunossuprimidos tratados com agentes antivirais por longos períodos⁴². Estudos têm contribuído para o entendimento do mecanismo de resistência do CMV às drogas antivirais. A DNA polimerase viral é o alvo de muitos dos agentes antivirais, os quais têm efeitos inibidores da replicação do CMV.

A resistência a drogas pode ser resultado de deleção ou inserção de nucleotídeos em um gene viral (UL97), na quinase que monofosforila a droga ou uma mutação pontual no gene UL54 que codifica para a DNA polimerase viral⁴⁴. Mutações na DNA polimerase viral podem coexistir com mutações na UL97, resultando em dupla resistência a drogas. O aparecimento de mutações em UL54 na ausência de mutações em UL97 é um evento raro, mas possível, e que necessariamente não está associado com resultado clínico prejudicial em recipientes de transplante de órgãos sólidos^{39,45}. Geralmente, essas mutações na UL54, considerando o mecanismo

de ação do foscarnet, resultam em CMV resistente à droga. Mutações na UL97 resultam em CMV resistente ao ganciclovir.

A disseminação progressiva da infecção por CMV causada por cepas resistentes ao ganciclovir tem sido relatada desde 1989⁴⁶.

A resistência do CMV ao ganciclovir em isolados clínicos acontece quando a fosforilação da droga é prejudicada. Uma proteína quinase específica codificada pelo gene UL97 de CMV tem sido apresentada como conversora de ganciclovir, a partir da forma trifosfato, para a forma de monofosfato. Recentemente, mutações específicas no domínio catalítico do gene UL97 de CMV foram descritas em isolados clínicos, antevindo resistência ao ganciclovir⁴⁶. O agrupamento (*cluster*) de mutações UL97 para três codons específicos (460, 594, 595)^{44,46,47} em muitos dos isolados de CMV resistentes ao ganciclovir analisados tem permitido o desenvolvimento de uma rápida comparação usando PCR seguida de digestão com enzimas específicas para a digestão de determinado códon (RFLP – *restriction fragment length polymorphic*).

De forma geral, o tratamento da doença causada pelo CMV é iniciado somente quando a doença se torna clinicamente aparente, sendo importante o entendimento antecipado da genética da resistência a drogas para o desenvolvimento de estratégias visando ao diagnóstico e à terapêutica precoces (Quadro 52.1).

Quadro 52.1 – Mutações mais freqüentes que ocorrem na região da UL97 em isolados clínicos de citomegalovírus resistentes ao ganciclovir.

Mutação em UL97	Mudança de aminoácidos
M460V	Metionina para valina
M460I	Metionina para isoleucina
A594V	Alanina para valina
L595S	Leucina para serina
L595F	Leucina para fenilalanina

No Brasil, em 2003 começaram a aparecer pacientes transplantados renais com oscilações no nível de antigenemia após subseqüentes tratamentos com ganciclovir. Foi analisado o gene UL97, confirmando a presença de mutações já descritas no gene UL97 em pacientes transplantados renais⁴⁸ (Fig. 52.1).

CLÍNICA

Clinicamente, as manifestações de infecção/doença citomegálica não diferem dos casos de cepas não-resistentes.

Deve-se ter especial atenção para os pacientes transplantados com maior risco de apresentarem infecção por CMV, sendo aqueles que não foram previamente expostos com maior suscetibilidade à doença por CMV sob imunossupressão²², apresentando infecção primária, que tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento de resistência ao ganciclovir⁴⁹. O uso indiscriminado de AAL e de profilaxia para o CMV fez emergir resistências à droga pelo vírus⁴⁴.

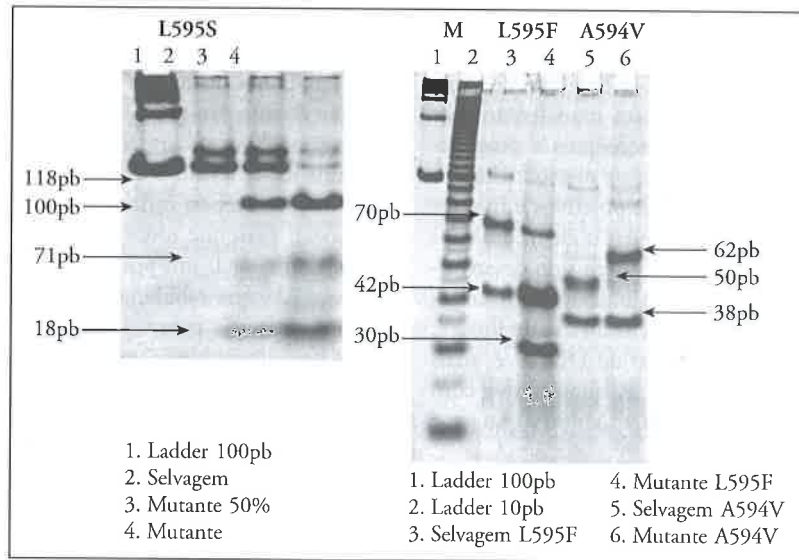


Figura 52.1 – Demonstração em gel de poliacrilamida 15% corado com *syber-green*, de cepas selvagens e mutantes para os códons acima relacionados. pb = pares de base, ladder = marcador de número de bases.

DIAGNÓSTICO

A suspeita de infecção por cepas resistentes deve ser considerada quando um paciente em tratamento antiviral convencional e adequado apresentar recidiva precoce da infecção, com necessidade de dois ou mais ciclos de terapia antiviral, ou, durante o curso de um tratamento, não apresentar negatização do método diagnóstico utilizado para a monitorização do tratamento. Quando da suspeita, deve-se realizar a pesquisa de mutações gênicas virais, o que caracteriza as cepas resistentes, por meio de métodos diagnósticos de biologia molecular.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por meio de métodos moleculares previamente descritos como PCR e Nested-PCR seguido de RFLP para as regiões as quais se deseja investigar, mais precisamente UL97 descrito por Chou et al⁴⁴, e UL54 descrito por vários autores^{33,43,44,46}. Por meio desse método só é possível investigar mutações conhecidas. Para mutações desconhecidas, é necessário fazer o seqüenciamento do gene todo. Embora quando se faz seqüenciamento e se encontra uma determinada mutação para a comprovação de que ela seja a responsável pela resistência ao antiviral, é necessário outro tipo de ensaio: ensaio de redução de placa (método fenotípico), no qual o vírus é colocado em cultura juntamente com a droga e medido o IC₅₀. Cepas sensíveis possui uma excelente atividade *in vitro* com IC₅₀ para isolados clínicos de CMV, de 0,54-5,9µM.

Análise por RFLP – esse ensaio é baseado na detecção da perda ou do ganho de sítios de clivagem por enzimas de restrição, resultando diretamente na presença de mutações no gene UL97 que levam à resistência ao ganciclovir⁵⁰. Há várias vantagens nesse método. É simples, pois precisa da amplificação por Nested-PCR da seqüên-

cia a ser analisada, em que as mutações que conferem resistência já foram descritas, que será seguida de digestão com as enzimas de restrição apropriadas para cada sítio. É, portanto, um método prático, barato e que necessita de equipamentos simples, sendo possível ser realizado com facilidade em qualquer laboratório de Biologia Molecular. Entretanto, pode haver alguns problemas se ocorrer novas mutações que não foram descritas com sítios de restrição, as quais não serão analisadas⁴⁴.

Seqüenciamento – esse ensaio é baseado no seqüenciamento de produto de PCR direto do DNA genômico. Para a análise de resistência, é necessário a utilização de *primers* que amplificam a região a ser estudada. A reação de seqüenciamento automático é realizada com *dyes* fluorescentes terminadores de cadeia, nos quais cada terminador emite uma fluorescência. Para o seqüenciamento manual, é necessária a incorporação de nucleotídeos⁵² marcados com ³²P⁵¹. Para o alinhamento e análise das seqüências, pode ser utilizado o programa Clustal X, ou qualquer outro compatível em um computador PC. Embora essa seja uma técnica extremamente sensível, podendo detectar qualquer mutação pontual (podendo estar ou não relacionada com resistência), é uma técnica cara, exigindo equipamentos e reagentes caros, além de mão-de-obra extremamente qualificada.

Método fenotípico – o método laboratorial fenotípico-padrão para a detecção de resistência a drogas é o ensaio de redução de placa, em que ocorre propagação do vírus para obter infectividade suficiente para desenvolver o teste⁵². Por causa de o crescimento do CMV ser lento em cultura, quando associado a isolados clínicos limita o valor do teste para decisões terapêuticas⁵⁰. Esse ensaio é apenas subjetivo na diferenciação de placas verdadeiramente resistentes das sensíveis à drogas, pelo crescimento lento na presença da droga. Isolados fenotípicos resistentes apresentam IC₅₀ maior que 6µM e os isola-

dos sensíveis apresentam valores inferiores a 6µM. O tempo usual requerido para o ensaio completo de identificação é de um a dois meses para a detecção do vírus em cultura. Alguns isolados replicam mais lentamente com o aumento do período requerido para a propagação. O tempo nesses casos excede dois meses⁵⁰. Ensaio fenotípicos adicionais que são mais objetivos e que requerem menos tempo para determinar o efeito das drogas antivirais na replicação do CMV têm sido desenvolvidos. Esses ensaios incluem detecção de antígenos imediatamente precoce do CMV por citometria de fluxo⁵³, detecção de DNA por hibridização de DNA⁵⁴ e, mais recentemente, foi desenvolvida PCR quantitativa com sonda para a mutação mais freqüente (M460V) no gene UL97⁵⁵.

TRATAMENTO

O cidofovir assim como o foscarnet são opções quando existe resistência ao ganciclovir resistente⁵⁶. No entanto, pacientes que precisam usar foscarnet podem apresentar lesões tubulointersticiais, que é uma lesão reversível por meio de hidratação correta, porém, já se descreveu a ocorrência de lesão glomerular irreversível decorrente do uso de foscarnet, por meio da precipitação de cristais⁵⁷. Algumas drogas alternativas estão sendo utilizadas como antiviral, assim como leflunomida e sirolimus.

Leflunomida é um inibidor da síntese de pirimidina e um agente imunossupressor comumente utilizado no tratamento da artrite reumatóide e para tratar rejeição em transplante de órgão sólido. Ela previne a replicação dos vírus CMV e herpes simples tipo I⁵⁸. Tem sido relacionada a atividade anti-CMV pela primeira vez em quatro pacientes transplantados renais com CMV sintomático, e não estavam respondendo ao tratamento com ganciclovir. Foi o primeiro estudo apresentando aplicação clínica. Nenhum paciente demonstrou efeito colateral como alteração no nível de ciclosporina ou diminuição da função renal. Apenas um desenvolveu leucopenia⁵⁹. Em paciente transplantado de medula óssea com resistência ao ganciclovir, foram utilizados leflunomida e foscarnet, resultando em carga viral indetectável⁶⁰.

O sirolimus tem potente atividade imunossupressora, demonstrada por redução na incidência de episódios de rejeição aguda quando associado com ciclosporina, em receptores de transplante renal. O mecanismo de ação é diferente dos inibidores de calcineurina (ICN), por meio da redução da ativação das células T no ciclo celular e pela inibição do sinal de transdução induzida por citocinas, resultando na supressão da proliferação celular dependente de interleucina-2⁶¹, por meio do bloqueio da ação do mTOR (*mammalian target of rapamycin*), impedindo a proliferação de linfócitos T e B.

O impacto da terapia com sirolimus, sobre a incidência da infecção pelo CMV, não está completamente estabelecido. Recentemente, alguns trabalhos têm relacionado o uso de sirolimus à menor incidência de infecção por CMV nesses pacientes. Em pacientes transplantados de fígado recebendo sirolimus como imunossupressão primária foi descrita baixa incidência de

doença por CMV⁶². Outro trabalho, realizado neste serviço, também demonstrou que pacientes transplantados renais que tomaram sirolimus tiveram incidência menor de infecção por CMV⁶³. Não acreditamos que a menor incidência da infecção no grupo tratado com sirolimus fosse devido à maior ocorrência da infecção no grupo que recebeu outros tipos de drogas imunossupressoras, visto que todos os pacientes receberam como terapia adicional, um potente imunossupressor, o anticorpo AAL, que sabidamente aumenta em três vezes o risco de infecção pelo CMV^{31,64}.

O sirolimus bloqueia a proliferação celular, podendo, assim, interferir de alguma maneira na infecção e replicação do CMV. Recentemente, Johnson et al⁶⁵ observaram que o CMV é regulado pela fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-K), pois o sirolimus inibe a p70S6K, um produto da PI3-K que é ativada durante a infecção pelo CMV e, o mais importante, que esse bloqueio inibe a replicação do CMV. Embora os autores não tenham observado uma atividade inibitória *in vitro* da replicação do CMV pelo sirolimus, é possível que isso possa ocorrer *in vivo*. A proteína PI3-K controla a ativação de diferentes vias de sinalização e é um mediador crítico de diferentes processos celulares, incluindo migração celular, proteção a diferentes tipos de apoptose e mudanças na morfologia celular. Essa habilidade da PI3-K de regular múltiplas vias mitogênicas une-se com a necessidade de o CMV induzir um meio ambiente favorável à síntese de DNA viral. A PI3-K medeia a ativação induzida por CMV nas vias mitogênicas da célula hospedeira. Também há evidência de que a ativação de PI3-K é importante para o início da replicação de DNA viral e finalização do ciclo lítico do vírus.

Acreditamos assim que o uso do Sirolimus associado ao Ganciclovir possa ser útil no tratamento de paciente com resistência comprovada à droga antiviral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MERRILL JP, MURRAY JE, HASTWELL HJ, et al: Successful homotransplantations of the human kidney between identical twins. *JAMA* 160:277-282, 1956.
2. RACUSEN LC, SOLEZ K, COLVIN RB, et al: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55:713-723, 1999.
3. HUMAR A, PAYNE WD, SUTHERLAND DER, MATAS AJ: Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 69:2357-2360, 2000.
4. CECKA M: Clinical outcome of renal transplantation: factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin North Am* 78:133-146, 1998.
5. TOLKOFF-RUBIN NE, RUBIN RH: The impact of cytomegalovirus infection on graft function and patient outcome. *Graft* 2:S101-S103, 1999.
6. BRENNAN DC: Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12:848-855, 2001.
7. RUBIN RH: Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7):S754-S766, 1990.
8. CAMARGO LFA, UIP DE, SIMPSON AAG, et al: Comparison between antigenemia and a quantitative-competitive polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Transplantation* 71:412-417, 2001.

9. GRETFE JM, VAN-DER-GUN BT, SCHMOLKE S, et al: The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J Gen Virol* 73:2923-2932, 1992.
10. DICKENMANN MJ, CATHOMAS G, STEIGER J, et al: Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 71:764-747, 2001.
11. BOYCE NW, HAYES K, GEE D, et al: Cytomegalovirus infection complicating renal transplantation and its relationship to acute transplant glomerulopathy. *Transplantation* 45:706-709, 1988.
12. KOETZ AC, DELBRÜCK R, FURTWÄNGLER A, et al: Cytomegalovirus pp65 antigen-guided preemptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Transplantation* 15:1325-1327, 2001.
13. RUBIN RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 44:221-236, 1993.
14. SAGEDAL S, NORDAL KN, HARTMANN A, et al: A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 70:1166-1174, 2000.
15. BRENNAN DC: Cytomegalovirus: implications, diagnosis and treatment. *Graft* 2:74-77, 1999.
16. JAGOSE JT, BAILEY RR, LYNN KL, et al: OKT3 for treatment of steroid-resistant acute renal allograft rejection. *Nephron* 77:298-303, 1997.
17. KUSNE S, GROSSI P, IRISH W, et al: Cytomegalovirus pp65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 68:1125-1131, 1999.
18. DEBONI L, MANFRO R, RECK P, et al: Incidência e impacto da infecção e doença citomegálica diagnosticada pela antigenemia na sobrevida em longo prazo de transplantados renais. *J Bras Nefrol* 24:115-126, 2002.
19. CHOU S: Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7):S727-S734, 1990.
20. van DER BIJ W, van SON WJ, van DER BERG, et al: Cytomegalovirus (CMV) antigenemia: rapid diagnosis and relationship with CMV-associated clinical syndromes in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 21:2061-2064, 1989.
21. BALFOUR Jr HH: Management of cytomegalovirus disease with antiviral drugs. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7):S849-S857, 1990.
22. KLETZMAYR J, KREUZWIESER E, WATKINS-RIEDEL T, et al: Long-term oral Ganciclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection and disease in cytomegalovirus high-risk renal transplant recipient. *Transplantation* 70:1174-1180, 2000.
23. WERNER BG, SNYDMAN DR, FREEMAN R, et al: Cytomegalovirus immune globulin for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: analysis of usage under treatment IND status. The treatment IND Study Group. *Transplant Proc* 25(1 Pt 2):1441-1443, 1993.
24. FLECHNER SM, AVERY RK, FISHER R, et al: A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 66:1682-1688, 1998.
25. KOTLER DP, CULPEPPER-MORGAN JA, TIERNEYAR, KLEIN EB: Treatment disseminated cytomegalovirus infection with 9-(1,3 dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine: evidence of prolonged survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS RES* 2:299-308, 1986.
26. COUCHOUD C, CUCHERAT M, HAUGH M, et al: Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation. *Transplantation* 65:641-647, 1998.
27. ERICE A, CHOU S, BIRON KK, et al: Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 320:289-293, 1989.
28. ROSEN HR, BENNER KG, FLORA KD, et al: Development of ganciclovir resistance during treatment of primary cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 63:476-478, 1997.
29. KUSNE S, GROSSI P, IRISH W, et al: Cytomegalovirus pp65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 68:1125-1131, 1999.
30. TANABE K, TOKUMOTO T, ISHIKAWA N, et al: Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 64:1721-1725, 1997.
31. HIBBERD PL, TOLKOFF-RUBIN NE, COSIMI B, et al: Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 53:68-72, 1992.
32. PATEL R, SNYDMAN DR, RUBIN RH, et al: Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 61:1279-1289, 1996.
33. ERICE A, GIL-RODA C, PÉREZ JL, et al: Antiviral susceptibilities and analysis of UL97 and DNA polymerase sequences of clinical cytomegalovirus isolates from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 175:1087-1072, 1997.
34. VALCYTE, em DEF 2005/06 Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (34ª ed), editado por Melo JMS, Rio de Janeiro, Editora de Publicações Científicas Ltda, 2005, pp 812.
35. PAYA C, HUMAR A DOMINGUEZ E, et al: Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 4:611-620, 2004.
36. KALPOE JS, SCHIPPERS EF, ELING Y, et al: Similar reduction of cytomegalovirus DNA load by oral valganciclovir and intravenous ganciclovir on pre-emptive therapy after renal and renal-pancreas transplantation. *Antivir Ther* 10:119-123, 2005.
37. BOIVIN G, GOYETTE N, GILBERT C, et al: Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 189:1615-1618, 2004.
38. BOIVIN G, GOYETTE N, GILBERT C, COVINGTON E: Analysis of cytomegalovirus DNA polymerase (UL54) mutations in solid organ transplant patients receiving valganciclovir or ganciclovir prophylaxis. *J Med Virol* 77:425-429, 2005.
39. REISCHIG T, JINDRA P, MARES J, et al: Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal rejection. *Transplantation* 79:317-324, 2005.
40. NOBLE S, FAULDS D: Ganciclovir – an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 56:115-146, 1998.
41. BALFOUR HH: Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 340:1255-1268, 1999.
42. ERICE A: Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 12:286-297, 1999.
43. SULLIVAN V, BIRON KK, TALARICO C, et al: A point mutation in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene confers resistance to ganciclovir and phosphonylmethoxyalkyl derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 37:19-25, 1993.
44. CHOU S, ERICE A, JORDAN MC, et al: Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutation conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 171:576-583, 1995.
45. MOUSAVI-JAZI M, HOKEBERG I, SCHLOSS L, et al: Sequence analysis of UL54 and UL97 genes and evaluation of antiviral susceptibility of human cytomegalovirus isolates obtained from kidney allograft recipients before and after treatment. *Transpl Infect Dis* 3:195-202, 2001.
46. BOIVIN G, CHOU S, QUIRK MR, et al: Detection of ganciclovir resistance mutations and quantitation of cytomegalovirus (CMV) DNA in leukocytes of patients with fatal disseminated CMV disease. *J Infect Dis* 173:523-528, 1996.
47. BOIVIN G, GILBERT C, MORISSETTE M, et al: A case of ganciclovir-resistant cytomegalovirus (CMV) retinitis in a patient with AIDS: longitudinal molecular analysis of the CMV viral load and viral mutations in blood compartments. *AIDS* 11:867-873, 1997.

48. NOGUEIRA E, GRANATO CFH, SILVA FILHO AP, et al: Resistência ao ganciclovir em transplantados renais: análise das mutações em região UL97 do citomegalovírus (CMV) *J Bras Nefrol* 26(Suppl 2):97,2004.
49. LIMAYE AP, COREYL L, LOELLE DM, et al: Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants *Lancet* 356:645-649, 2000.
50. LURAIN NS, WEINBERG A, CRUMPACKER CS, CHOU S: Adult AIDS Clinical Trials Group-CMV Laboratories: Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother* 45:2775-2780, 2001.
51. STENBERG RM, THOMSEN DR, STINSKI MF: Structural analysis of the major immediate early gene of human cytomegalovirus. *J Virol* 49:190-199, 1984.
52. LANDRY ML, FERGUSON D: Reduced ability to culture cytomegalovirus from peripheral blood leukocytes isolated by direct erythrocyte lysis. *J Clin Microbiol* 38:3906, 2000.
53. MCSHARRY JM, LURAIN NS, DRUSANO GL, et al: Flow cytometric determination of ganciclovir susceptibilities of human cytomegalovirus clinical isolates. *J Clin Microbiol* 36:958-964, 1998.
54. DANKNER WM, SCHOLL D, STANAT SC, et al: Rapid antiviral DNA-DNA hybridization assay for human cytomegalovirus. *J Virol Methods* 28:293-298, 1990.
55. YEO AC, CHAN KP, KYMARASINGHE G, YAP HK: Rapid detection of condon 460 mutations in the UL97 gene of ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates by real-time PCR using molecular beacons. *Mol Cell Probes* 19:389-393, 2005.
56. CHOU SW: Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis* 3(Suppl 2):20-24, 2001.
57. JUSTRABO E, ZANETTA G, MARTIN L, et al: Irreversible glomerular lesions induced by crystal precipitation in a renal transplant after foscarnet therapy for cytomegalovirus infection. *Histopathology* 34:365-369, 1999.
58. KNIGHT DA, HEJMANOWSKI AQ, DIERKSHEIDE JE, et al: Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 71:170-174, 2001.
59. JOHN GT, MANIVANNAN J, CHANDY S, et al: Leflunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 77:1460-1461, 2004.
60. AVERY RK, BOLWELL BJ, YEN-LIEBERMAN B, et al: Use of leflunomide in an allogeneic bone marrow transplant recipient with refractory cytomegalovirus infection. *Bone Marrow Transplant* 34:1071-1075, 2004.
61. SEHGAL SN: Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 31:335-340, 1998.
62. TROTTER JF, WALLACK A, STEINBERG T: Low incidence of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients receiving sirolimus primary immunosuppression with 3-day corticosteroid taper. *Transpl Infect Dis* 5:174-180, 2003.
63. OZAKI KS, CÂMARA NOS, GALANTE NZ, et al: Decrease Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int J Immunopharmacol* 5:103-106, 2005.
64. OZAKI KS, PESTANA JOM, GRANATO CFH, et al: Sequential CMV antigenemia monitoring in kidney transplant patients treated with anti-lymphocyte antibodies. *Transpl Infect Dis* 6:63-86, 2004.
65. JOHNSON RA, WANG X, MA XL, et al: Human cytomegalovirus up-regulates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway: inhibition of PI3-K activity inhibits viral replication and virus-induced signaling. *J Virol* 75:6022-6032, 2001.

HIPERCALEMIA NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Érika Bevilaqua Rangel
Samirah Abreu Gomes
Ita Pfeferman Heilberg



INTRODUÇÃO

O potássio é um íon predominantemente intracelular (98%), sendo encontrado na maior parte nos músculos esqueléticos¹. Seus valores séricos dependem da excreção pelos rins (90-95%) e intestino (5-10%) e da movimentação entre o compartimento intracelular e o extracelular¹.

O potássio é livremente filtrado pelos capilares glomerulares e reabsorvido quase totalmente pelos túbulos proximais e na alça ascendente de Henle, sendo que apenas 10% do potássio filtrado chega nos néfrons distais². No túbulo distal e no ducto coletor, o potássio é secretado para dentro do lúmen tubular.

A secreção distal do potássio é estimulada por cinco fatores¹⁻³:

- a) Aldosterona: aumenta o transporte de sódio nos túbulos coletores corticais e nos segmentos distais dos túbulos distais, o que leva ao aumento da diferença de potencial do lúmen negativo, favorecendo a secreção de potássio e hidrogênio. Tal mecanismo é mediado pela ativação dos canais de sódio e da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase.
- b) Aumento da oferta distal de sódio: a reabsorção distal de sódio ocorre através dos canais seletivos de sódio, criando eletronegatividade no lúmen tubular e favorecendo a secreção de cátions, como o potássio e o hidrogênio.
- c) Fluxo urinário aumentado.
- d) Alta concentração de potássio nas células tubulares.
- e) Alcalose metabólica.

A hipercalemia após o transplante renal é relativamente comum, podendo ser atribuída a vários mecanismos, tais como necrose tubular aguda, rejeição aguda ou crônica e várias medicações habitualmente utili-

zadas após o transplante (inibidores da enzima convertora de angiotensina ou ECA, inibidores dos receptores AT₁ da angiotensina II, heparina, diuréticos poupadores de potássio, trimetoprima, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos e digitálicos). A acidose tubular renal (ATR) tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninêmico) e a ATR distal hipercalemica voltagem-dependente podem ocorrer secundariamente ao uso dessas medicações³ ou no contexto de uma rejeição aguda renal superimposta à nefropatia crônica do enxerto⁴.

CAUSAS DE HIPERCALEMIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL

NECROSE TUBULAR AGUDA

A disfunção tubular associada à hipercalemia que ocorre nos primeiros dias após o transplante renal é geralmente secundária à necrose tubular aguda e ao volume urinário reduzido, com perda da capacidade renal em excretar potássio⁵. Contudo, ao contrário do que ocorre com os pacientes com insuficiência renal crônica, o mecanismo adaptativo de aumentar a secreção de potássio pela indução da aldosterona na insuficiência renal aguda é menos efetivo, de modo que a hipercalemia ocorre com mais frequência nesse último grupo¹. Geralmente, a hipercalemia é resolvida na medida em que há recuperação da função renal associada à resolução da necrose tubular renal. Entretanto, o uso de diuréticos que aumentam a excreção renal de potássio por vários mecanismos, como aumento da oferta distal de sódio, aumento do fluxo urinário, alcalose metabólica e por hiperaldosteronismo secundário à depleção de volume, pode controlar os valores séricos do potássio.

Por outro lado, a hipercalemia presente nos períodos mais tardios pós-transplante está associada a episódios de rejeição aguda ou crônica e à toxicidade dos inibidores de calcineurina, além de infecção do trato urinário, obstrução do trato urinário e medicações que causam nefrite tubulointersticial⁵.

ACIDOSE TUBULAR RENAL

A ATR é descrita em 30 a 40% dos pacientes transplantados renais e pode estar associada a episódios de rejeição aguda sobreposta à nefropatia crônica do enxerto⁶ ou à nefropatia crônica do enxerto isolada⁷. Deve ser suspeitada quando houver acidose metabólica hiperclorêmica com ânion *gap* plasmático normal³.

No transplante renal, pode ocorrer ATR proximal, a distal e a tipo 4^{3,8}. Contudo, a hipercalemia está presente apenas nos casos de ATR distal voltagem-dependente e na tipo 4 (hipoaldosteronismo hiporreninêmico). O tratamento da hipercalemia na ATR tipo IV inclui diuréticos de alça ou tiazídicos, bicarbonato de sódio e fludrocortisona 0,1-0,3mg/dia.

Os testes indicados para a avaliação da ATR e suas interpretações clínicas estão descritos na tabela 53.1^{3,9}, enquanto sua investigação diagnóstica com ânion *gap* urinário positivo é representada na figura 53.1³.

ATR distal hipercalemática voltagem-dependente

É um subtipo da ATR tipo 1 ou distal caracterizada pela inabilidade em manter a diferença transepitelial negativa do lúmen tubular distal, como ocorre em pacientes com transporte distal de sódio comprometido: uropatia obstrutiva e uso de certas drogas, como a amilorida, a trimetoprima e a pentamidina³. Pode ocorrer também após o uso do tacrolimus⁸. Semelhante à ATR tipo 4, cursa com ânion *gap* urinário positivo, hipercalemia e U-P pCO₂ (diferença urinária plasmática da pCO₂) maior que 20mmHg, embora o pH urinário na ATR distal hipercalemática voltagem-dependente seja maior que 5,5, enquanto na ATR tipo 4 é menor que 5,5³.

ATR tipo 4 (hipoaldosteronismo hiporreninêmico)

A ATR tipo 4 decorre da deficiência ou da resistência aos efeitos da aldosterona. Nos adultos, está frequentemente associada a um distúrbio adquirido e é observada no contexto de deficiência de mineralocorticóide, tanto por deficiência adrenal primária quanto hiporreninemia secundária, como na nefropatia diabética e na nefrite tubulointersticial³. Nessas duas últimas situações, o aumento da aldosterona para compensar a hipercalemia não ocorre de modo eficaz, de modo que para valores de *clearance* de creatinina menores que 50mL/min se desenvolve ATR tipo 4¹.

A ATR tipo 4 pode ser primária (observada na infância) ou secundária^{3,10}:

Deficiência de mineralocorticóide – ausência de doença renal (doença de Addison, hipoaldosteronismo isolado, hiperplasia congênita de adrenal) e hipoaldosteronismo hiporreninêmico nos pacientes com nefropatias crônicas (nefropatia diabética, lúpus eritematoso sistê-

mico e nefropatia pela síndrome de imunodeficiência adquirida) e naqueles com glomerulonefrite aguda

Resistência aos mineralocorticóides – nas doenças genéticas (pseudo-hipoaldosteronismo tipo I e pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou síndrome de Gordon) e nas nefropatias intersticiais crônicas (nefropatia obstrutiva, doença cística medular, nefrite intersticial induzida por droga, rejeição do transplante renal, nefropatia por analgésico, nefropatia pela síndrome de imunodeficiência adquirida).

Hipercalemia induzida por drogas – inibição da produção de renina-aldosterona (inibidores das cicloxigenases, da ECA e dos receptores AT₁ da angiotensina II), inibidores da secreção de potássio (diuréticos poupadores de potássio, trimetoprima, pentamidina, ciclosporina e tacrolimus) e alteração da distribuição do potássio (antagonistas da insulina, betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos, digitálicos e succinilcolina).

ASSOCIADA A MEDICAÇÕES

Inibidores da síntese de renina-aldosterona

- Inibidores das cicloxigenases.
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou ECA.
- Inibidores dos receptores AT₁ da angiotensina II.
- Heparina.

O uso de inibidores das cicloxigenases é formalmente contra-indicado após o transplante renal e não será comentado neste capítulo.

O uso de inibidores da ECA e dos inibidores dos receptores AT₁ da angiotensina II é fundamental após o transplante renal para os pacientes que apresentam nefropatia crônica do enxerto, já que estão associados à redução de mais de 50% da proteinúria e à melhora da sobrevida do enxerto renal¹¹.

A hipercalemia desenvolve-se em aproximadamente 10% dos pacientes ambulatoriais após um ano e em 10 a 38% nos internados em uso dos inibidores da ECA².

Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal crônica, *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, depleção de volume, idade avançada e uso associado de medicações que interferem na excreção do potássio (antiinflamatórios, betabloqueadores, inibidores de calcineurina, heparina, cetoconazol, pentamidina e diuréticos poupadores de potássio, como amilorida, espironolactona e triantereno)².

Os inibidores da ECA e os dos receptores AT₁ da angiotensina II impedem a excreção de potássio por interferir no efeito estimulatório da angiotensina II na secreção de aldosterona pela zona glomerulosa da adrenal². Agem no bloqueio da formação da angiotensina II e no seu bloqueio ao seu receptor na adrenal, respectivamente².

Geralmente, a hipercalemia que se desenvolve com o uso dos inibidores da ECA e com os dos receptores AT₁ da angiotensina II está associada a pelo menos uma das três alterações: diminuição da oferta de sódio ao

Tabela 53.1 – Testes diagnósticos, métodos de cálculos, valores de referência e interpretações clínicas na ATR.

Teste	Como calcular	Valor normal	Como interpretar	Significado
Ânion <i>gap</i> plasmático (AG) ¹	$(\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-])$	8-16mmol/L	<p>AG normal: ATR</p> <p>– AG diminuído: aumento de cátions (cálcio, magnésio, lítio, imunoglobulina G); diminuição de ânions (albumina) e acidose</p> <p>– AG aumentado: aumento de ânions, como albumina, ânions inorgânicos (fosfato, sulfato), ânions orgânicos (lactato, uremia e cetonas), ânions exógenos (metanol, etanol, etilenoglicol e salicilato), além de alcalose; diminuição de cátions (cálcio e magnésio)</p>	<p>– Calculado na avaliação de distúrbios acidobásicos</p> <p>– Reflete os ânions não mensuráveis normalmente presentes no plasma (principalmente a albumina e, em menor extensão, as globulinas, fosfato, sulfato e ânions orgânicos)</p>
Relação do HCO_3^- plasmático e do pH urinário	Determinação do pH urinário durante a infusão de NaHCO_3	pH urinário deve ficar alcalino	Avaliação funcional da reabsorção proximal de bicarbonato	<p>– Identifica o limiar diminuído para reabsorção proximal de HCO_3^-²</p>
Fração de excreção urinária de HCO_3^- com sobrecarga de HCO_3^- (bicarbonatemia > 22 mEq/L) ³	$\frac{\text{HCO}_3^-_{\text{ur}}/\text{creatinina}_{\text{ur}}}{\text{HCO}_3^-_{\text{pl}}/\text{creatinina}_{\text{pl}}} \times 100$	< 5%	<p>Na ATR tipo 2 e na ATR tipo 1 com perda de HCO_3^-, o pH urinário fica alcalino</p> <p>> 10-15%: ATR tipo 2</p> <p>> 5-15%: ATR tipo 1 com perda HCO_3^- (tipo 3)</p> <p>> 5-10%: ATR tipo 1 (hipercalêmica)</p> <p>< 5%: ATR tipo 1 (clássica) e ATR tipo 4</p>	<p>– Reflete a reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo contornado proximal</p>
pH urinário de jejum ⁴	Coleta da urina em jejum e restrição hídrica de 12 horas	<p>– pH urinário de jejum: > 4,5 e < 5,5</p>	Avaliação funcional da acidificação urinária distal e secreção de potássio	<p>– O pH urinário reflete a excreção de NH_4^+</p>
Prova de acidificação renal ⁶	<p>– Jejum de 12 horas e coleta de urina em 3 horas + gasometria venosa</p> <p>– Excreção ácida total = acidez titulável + NH_4^+ - HCO_3^-</p>	<p>– Acidez titulável: 10,9 ± 4,5 $\mu\text{Eq}/\text{min}$</p> <p>– NH_4^+: 28,3 ± 10 $\mu\text{Eq}/\text{min}$</p>	<p>– Na vigência de acidose metabólica: < 5,5: ATR tipo 2 e ATR tipo 4</p> <p>> 5,5: ATR tipo 1 (clássica, com perda de HCO_3^- e hipercalêmica); ATR tipo 2 após terapia com solução alcalina</p> <p>– Excreção normal do NH_4^+ e acidez titulável normal: ATR tipo 2</p> <p>– Excreção diminuída do NH_4^+ e acidez titulável diminuída: outras formas de ATR</p>	<p>– A acidez titulável representa a quantidade de 0,1N de NaOH necessária para aumentar o pH a 7,4 em 10mL de urina</p>
Infusão de sulfato de sódio	500mL de solução a 4% em 1h e coleta da urina por 2-3h	<p>– Aumento da acidez titulável e diminuição do pH para < 5,5</p>	<p>– Excreção normal do NH_4^+ e acidez titulável normal: ATR tipo 2</p> <p>– Excreção diminuída do NH_4^+ e acidez titulável diminuída: outras formas de ATR</p>	<p>– Promove o aumento da eletronegatividade do lúmen do ducto coletor cortical, o que aumenta a excreção de potássio e hidrogênio</p>
Anion <i>gap</i> urinário (UAG)	$\text{Na}_i^+ + \text{K}_i^+ + \text{Cl}_i^-$	Negativo	<p>– Negativo: em indivíduos normais, em pacientes com diarreia e ATR tipo 2</p> <p>– Positivo: ATR distal e tipo 4</p>	<p>– Representa um índice indireto da excreção do NH_4^+ (cátion não-mensurável) na vigência de acidose metabólica, especialmente na ATR hipercalêmica⁵</p> <p>– A excreção de NH_4^+ é acompanhada da excreção de Cl^-, de modo que o UAG fica mais negativo à medida que a excreção de NH_4^+ aumenta</p>

Continua na página seguinte

Tabela 53.1 – Testes diagnósticos, métodos de cálculos, valores de referência e interpretações clínicas na ATR (Continuação).

Teste	Como calcular	Valor normal	Como interpretar	Significado
<i>Gap</i> urinário osmolar (U_m)	$-U_m$ (medido) - U_m (calculado), onde o U_m calculado é: $[2Na^+_u + 2K^+_u + uréia_u]/3 + glicose_u/18$ ⁷ $- [NH^+_4] = gap$ urinário osmolar/2	$Na^+ + K^+ + NH^+_4 = Cl^- + 80mEq$ (usualmente os cátions não mensuráveis excedem em 80mEq os ânions não mensuráveis)	– Baixo: ATR – Aumentado: pacientes com diarreia	– Utilizado para estimar a excreção de NH^+_4 na presença de ânions mensuráveis (cetonas) e não mensuráveis
Gradiente pCO_2 urinária-plasmática (U-P pCO_2)	Determinação da pCO_2 urinária e sérica	> 20mmHg	> 20mmHg: indivíduos normais, ATR tipo 2, ATR tipo 1 (hipercalémica) e ATR tipo 4 < 20mmHg: ATR tipo 1 (clássica e com perda de HCO_3^-)	– A pCO_2 urinário reflete a excreção distal de H^+ , já que o H^+ reage com o HCO_3^- luminal para formar o H_2CO_3 , que é convertido a CO_2 e H_2O pela anidrase carbônica tipo IV
Excreção de citrato urinário	Determinação da excreção de citrato em urina de 24 horas	1,6-4,5mmol/24h	– Normal ou aumentada: ATR tipo 2 e 4 – Diminuída: ATR tipo 1 (clássica, com perda de HCO_3^- e hipercalémica)	Representa o citrato filtrado e não reabsorvido pelo túbulo proximal. Quando o pH urinário aumenta, ocorre maior reabsorção de citrato e vice-versa
Gradiente transtubular de potássio (TTKG)	$K^+_u/K^+_p / U_{osm}/P_{osm}$	4-14% (varia com a dieta)	– Hipocalémia: < 2: perda gastrintestinal > perda renal (hiperaldosteronismo) – Hipercalémia: < 6: causa renal > 10: causa extra-renal ²	– Quando há hipercalémia e o TTKG é menor que 6 significa que o ducto coletor não está respondendo adequadamente à aldosterona ou que a quantidade de aldosterona é deficiente

¹ Deve ser calculado na ausência de perda gastrintestinal de bicarbonato e em pacientes que não estão recebendo acetazolamida ou ingerindo ácidos exógenos.

² Na ATR tipo 2, os mecanismos de acidificação distal estão preservados, de modo que, quando diminuem os valores do HCO_3^- plasmático, o pH urinário pode ficar abaixo de 5,5 e haver excreção normal de NH^+_4 . Contudo, quando a concentração sérica do HCO_3^- é normalizada pela administração de álcali, o néfron distal não consegue manusear a grande oferta de HCO_3^- , de modo que a urina fica altamente alcalina e tem alta fração de excreção de HCO_3^- .

³ A sobrecarga de HCO_3^- pode ser feita com a administração de 250mL de bicarbonato de sódio a 8,4% e monitorização do pH urinário até atingir valores maiores que 7,4.

⁴ A excreção de sódio deve ser também determinada, já que um valor de pH elevado pode estar associado à baixa excreção de sódio sem significar defeito na acidificação renal.

⁵ Quando o pH urinário excede 6,5, diminui a acurácia do ânion *gap* urinário em estabelecer a excreção do NH^+_4 , já que a eliminação do HCO_3^- passa a contribuir como um ânion importante e o UAG deve ser calculado como $Na^+ + HCO_3^- + K^+ + Cl^-$.

⁶ A segunda fase da prova de acidificação renal é realizada com NH_4Cl (100mg/kg por via oral) e coleta da urina por 3 horas. É indicada para pacientes que não estejam em acidose metabólica ou que o pH urinário seja maior que 5,5.

⁷ A acurácia do *gap* urinário osmolar é maior com volume urinário de 1 litro, de modo que urinas muito diluídas podem não refletir adequadamente a excreção de NH^+_4 .

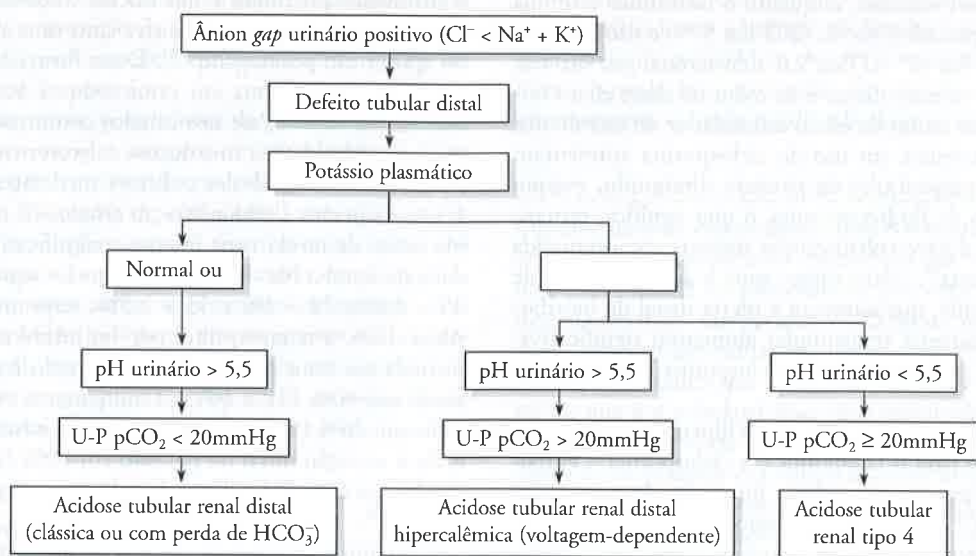


Figura 53.1 – Investigação da ATR com ânion *gap* urinário positivo.

néfron distal, deficiência de aldosterona e função alterada do ducto coletor cortical².

Contudo, apenas em condições de redução importante da pressão de perfusão renal, como na insuficiência cardíaca congestiva refratária, na qual ocorre reabsorção proximal exacerbada de sódio, é que ocorre hipercalemia, já que há diminuição importante na oferta distal de sódio².

A heparina produz hipercalemia em 7% dos pacientes, sendo que sua gravidade é observada em associação a outros fatores predisponentes, como insuficiência renal crônica, *diabetes mellitus* e uso de outras medicações que interferem na produção de aldosterona¹².

Inibidores da secreção de potássio

- Ciclosporina e tacrolimus.
- Trimetoprima.
- Pentamidina.
- Diuréticos poupadores de potássio.

Nos pacientes que usam inibidores de calcineurina, a hipercalemia é descrita em 44% dos transplantados renais e em 73,5% dos transplantados de pâncreas-*rim* com derivação pancreática exócrina na bexiga¹³. Essa diferença significativa foi atribuída, pelo menos em parte, à menor oferta de sódio ao néfron distal naquele grupo de pacientes transplantados de pâncreas-*rim*, uma vez que a desidratação é mais freqüente pela perda de suco pancreático junto com a urina.

Os inibidores de calcineurina não interferem na reabsorção proximal de bicarbonato⁸.

A ciclosporina está associada à diminuição da fração de excreção de potássio mesmo quando os valores séricos de potássio estão normais, além de causarem resposta inadequada do túbulo distal ao aumento da secre-

ção de potássio após a maior oferta de sódio¹⁴. Mesmo após seis meses de transplante renal, o gradiente trans-tubular de potássio pode estar normal ou diminuído nos pacientes hipercalêmicos em uso de ciclosporina, o que está associado diretamente à dose diária da ciclosporina e inversamente ao *clearance* de lítio¹⁵.

A diminuição da secreção de potássio pela ciclosporina ocorre por meio da inibição dose-dependente da atividade da bomba Na⁺-K⁺-ATPase em 35% nos ductos coletores corticais, em 39% nos ductos coletores da medula externa e em 53% na alça ascendente espessa de Henle medular, mas sem efeito na atividade da bomba Na⁺-K⁺-ATPase dos segmentos dos túbulos proximais¹⁶. Dessa forma, a inibição da bomba Na⁺-K⁺-ATPase está associada à diminuição da excreção de potássio.

A ciclosporina pode levar também à hipercalemia por meio da inibição de 37% da transcrição dos receptores mineralocorticóides humanos nos leucócitos periféricos em 75% dos pacientes transplantados, o que está associado à resistência a aldosterona^{17,18}. O tacrolimus está também associado à redução dose e tempo-dependentes na transcrição dos receptores mineralocorticóides humanos, embora a expressão e a distribuição nucleocitoplasmática dos receptores mineralocorticóides humanos não sejam afetadas, nem as capacidades ligantes da aldosterona^{18,19}. Dessa forma, a hipercalemia induzida pelos inibidores da calcineurina está associada tanto a valores normais quanto diminuídos da aldosterona, o que corresponde a um quadro de pseudo-hipoaldosteronismo e hipoaldosteronismo, respectivamente.

No entanto, a ciclosporina age de modo diferente nas células do ducto coletor e do túbulo distal em relação ao tacrolimus, causando toxicidade tubular mais grave⁴. Assim, a ciclosporina inibe a bomba Na⁺-K⁺-ATPase e o co-transportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ em 37% e

67%, respectivamente, enquanto o tacrolimus estimula o co-transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ em 59% e não interfere na bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ⁴. A aldosterona, por sua vez, protege os túbulos distais e os coletores desse efeito inibitório, bem como do efeito estimulador do tacrolimus.

Os pacientes em uso de ciclosporina apresentam gradiente transtubular de potássio diminuído, mesmo após o uso de fludrocortisona, o que significa, portanto, que os ductos coletores têm resposta comprometida à aldosterona²⁰. Além disso, após a administração de acetazolamida, que aumenta a oferta distal de bicarbonato, o gradiente transtubular aumentou significativamente no grupo em uso de ciclosporina que no grupo controle.

Na prática clínica, o risco de hipercalemia pode ser semelhante para o tacrolimus e a ciclosporina²¹, embora o tacrolimus possa induzir hipercalemia com maior frequência^{8,22}. Além disso, o tacrolimus está associado à menor secreção distal de hidrogênio nos ductos coletores, já que a inabilidade em aumentar a pCO_2 urinária após sobrecarga de bicarbonato foi maior com o tacrolimus do que com a ciclosporina⁸. Por outro lado, a capacidade de acidificação máxima é semelhante para o tacrolimus e a ciclosporina⁸.

Contudo, o tacrolimus está associado a níveis mais baixos da atividade plasmática da renina e da aldosterona em relação à ciclosporina⁸. O tacrolimus pode causar hiperplasia do aparelho justaglomerular e aumentar os grânulos contendo renina, com inibição da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e dano tubular mediado pelo tromboxano A_2 ²³.

O sulfametoxazol-trimetoprima é usado após o transplante renal para o tratamento e a profilaxia de infecção do trato urinário e pneumocistose, além do tratamento de diarreia aguda bacteriana, otite média aguda e infecções de vias aéreas.

A trimetoprima interfere no funcionamento renal a partir de vários mecanismos, como inibição transitória da secreção tubular da creatinina, o que pode levar ao aumento dos níveis séricos da creatinina e à diminuição do *clearance* de creatinina, nefrite intersticial aguda, além de poder causar obstrução intratubular nos túbulos proximais quando altas doses são utilizadas, como no tratamento da pneumocistose^{24,25}. Nesta última situação, ocorre aumento do potássio em $1,1\text{mEq/L}$ ($0,8-1,5$) após $9,8 \pm 0,5$ dias do início do tratamento, o que ocorreu desproporcionalmente ao valor da creatinina²⁶. Outros autores relataram hipercalemia mais precocemente (cinco dias)²⁷. Cerca de 6-50% dos pacientes alcançaram potássio maior que $5,5\text{mEq/L}$ ^{26,28} e 12% tiveram potássio maior que 6mEq/L ²⁶. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia nos pacientes com dose terapêutica da trimetoprima para pneumocistose incluíram creatinina maior que $1,1\text{mg/dL}$ e idade maior que 50 anos, não sendo o *diabetes mellitus* um fator de risco, embora os valores séricos do potássio tenham sido maiores²⁷.

A trimetoprima diminui a secreção de potássio por inibir também a bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ nos túbulos

contornados proximais e nos ductos coletores corticais e medulares, o que pode ocorrer com uma única dose ou após o uso prolongado²⁸⁻³¹. Dessa forma, uma única dose de trimetoprima em ratos reduz a atividade da bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ nos túbulos contornados proximais em $36 \pm 0,9\%$, nos ductos coletores corticais em $50 \pm 2,1\%$ e nos túbulos coletores medulares em $40 \pm 1,1\%$, enquanto a administração crônica da trimetoprima reduz de modo mais intenso e significativo a atividade da bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ naqueles segmentos em $45 \pm 2,6\%$, $73 \pm 2\%$ e $53 \pm 2,5\%$, respectivamente²⁹. Além disso, a trimetoprima por via intravenosa administrada em ratos pode reduzir a excreção renal de potássio em 40% (21 a 60%) e aumentar a excreção de sódio em 46% (9 a 83%), enquanto sua infusão tubular inibe a secreção distal de potássio em 59% (26 a 92%) e reduz em 66% (46 a 85%) da voltagem negativa trans-epitelial²⁸.

Mesmo em pacientes em uso de doses menores de trimetoprima ($\leq 320\text{mg/dia}$), o potássio pode aumentar em $1,21\text{mEq/L}$ ($1,09$ a $1,32\text{mEq/L}$) após $4,6 \pm 2,2$ dias, de modo que 62,5% dos pacientes desenvolveram potássio acima de 5mEq/L , e 21,2%, acima de $5,5\text{mEq/L}$ ³². O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de hipercalemia foi o valor da creatinina maior que $1,2\text{mg/dL}$.

A atividade da bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ na alça ascendente espessa de Henle não é afetada pelo uso da trimetoprima, bem como a atividade da bomba $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ nas células intercaladas alfa nos ductos coletores corticais e medulares, a qual é responsável pela reabsorção de potássio²⁹. A bomba $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$, que tem localização e função similares à bomba $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$, tem sua atividade reduzida em 25% nos ductos coletores corticais e medulares após o uso crônico da trimetoprima, não sendo afetada por uma única dose²⁹. Os níveis séricos da aldosterona não são influenciados pela trimetoprima²⁹.

Dessa forma, os pacientes em uso de trimetoprima e com outros fatores de risco para hipercalemia, como alteração da função renal, uso de inibidor de calcineurina e doenças tubulointersticiais, devem ter o potássio monitorizado mais amiúde³¹.

Outro mecanismo de ação da trimetoprima no rim é a inibição dos canais de sódio na membrana luminal nos ductos coletores corticais^{28,30,33}. A inibição da entrada do sódio hiperpolariza a membrana luminal e reduz a secreção distal de potássio por meio do bloqueio da bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ na membrana basolateral e dos canais de potássio na membrana luminal, cursando também com um gradiente transtubular de potássio baixo.

A pentamidina é medicação usada após o transplante para o tratamento da pneumocistose nos pacientes alérgicos às sulfas e à dapsona, além do tratamento da leishmaniose e da tripanossomíase.

A hipercalemia associada à pentamidina é frequente, sendo o mecanismo envolvido a inibição em 40% da atividade dos canais de sódio no néfron distal, semelhante ao que acontece com a amilorida e o triantere-

no³⁴. A inibição dos canais de sódio está associada à redução da reabsorção de sódio, o que leva à diminuição daquele gradiente eletroquímico que favorece a secreção distal de potássio.

Os diuréticos poupadores de potássio incluem a espironolactona, que compete com a aldosterona pelos receptores presentes nos ductos coletores corticais, e os inibidores dos canais de sódio (amilorida e triantreno)^{3,10}. A hipercalemia grave desenvolve-se quando há hipovolemia ou combinação com outras drogas que interferem no eixo renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da ECA, inibidores dos receptores AT₁ da angiotensina II, heparina e inibidores da calcineurina) ou que interferem na atividade dos canais de sódio distais (trimetoprima e pentamidina)¹⁰.

Alteração da distribuição do potássio

- Antagonistas da insulina.
- Betabloqueadores.
- Agonistas alfa-adrenérgicos.
- Digitálicos.

Os dois mecanismos fisiológicos envolvidos na movimentação do potássio do meio extracelular para o intracelular incluem a insulina e a epinefrina, por meio do estímulo da bomba Na⁺-K⁺-ATPase presente no músculo esquelético¹. O efeito fisiológico da insulina em diminuir o potássio sérico é dose-dependente e independente dos seus efeitos na glicose plasmática.

Em pacientes não-diabéticos, a hiperglicemia estimula a produção de insulina e diminui o potássio sérico. Por outro lado, nos pacientes diabéticos insulino-dependentes a hiperglicemia não tem o mesmo efeito na produção de insulina. Dessa forma, a hiperglicemia leva à hipertonicidade do plasma, o que provoca a saída do potássio do meio intracelular para o extracelular e produz hipercalemia².

A epinefrina é uma agonista alfa-adrenérgico e beta-adrenérgico, de modo que o potássio sérico reflete fisiologicamente o equilíbrio entre os efeitos alfa-adrenérgico (aumento do potássio) e beta-adrenérgico (diminuição do potássio)¹. Em indivíduos normais, o efeito beta-adrenérgico predomina, o que leva à diminuição do potássio sérico.

Nos pacientes com alteração da creatinina, predomina o efeito alfa-adrenérgico da epinefrina, o que contribui para o aumento do potássio sérico.

Cerca de 34% dos pacientes transplantados renais que usaram labetalol por via intravenosa para tratamento da hipertensão arterial sistêmica no intra ou no pós-operatório desenvolvem hipercalemia^{26,35}, sendo que outros fatores independentes que se associaram a esse risco foram *diabetes mellitus*, uso de tacrolimus, tempo de isquemia fria prolongado, baixo débito urinário nas 24 horas após o transplante e diálise peritoneal^{26,36}. O bloqueio beta-adrenérgico está associado à inibição do efeito estimulador da liberação de renina e da redução da entrada do potássio no meio intracelular por interferir na bomba Na⁺-K⁺-ATPase².

O mecanismo envolvido na hipercalemia induzida pela digoxina inclui a inibição da bomba Na⁺-K⁺-ATPase no músculo esquelético, o que é observado principalmente quando há intoxicação digitalica e, menos frequentemente, quando é utilizada dose terapêutica¹.

OUTRAS CAUSAS DE HIPERCALEMIA

Outras causas de hipercalemia após o transplante incluem a liberação do potássio intracelular das células lesadas, como ocorre na rabdomiólise por estatinas, que é descrita em 0,1% dos pacientes³⁷. O risco é maior quando as estatinas são utilizadas juntamente com os fibratos e com medicações metabolizadas pelo citocromo p450, que é a principal isoenzima envolvida no metabolismo das estatinas³⁷. Outra situação em que ocorre liberação de potássio das células lesadas é a realização de quimioterapia (síndrome da lise tumoral). O uso de aciclovir e ganciclovir pode causar obstrução intratubular e insuficiência renal aguda associada à hipercalemia¹⁰.

A hipercalemia na insuficiência adrenal pode ocorrer em 64% dos pacientes. A insuficiência adrenal pode ser primária aguda ou crônica quando ocorre pela destruição da glândula (tuberculose, fungo, hemorragia e, mais comumente, de origem auto-imune), enquanto a forma secundária é descrita no hipopituitarismo devido à doença no eixo hipotálamico-hipofisário ou por supressão desse eixo por esteróides endógenos (tumor) ou exógenos³⁸. O tratamento é feito com hidrocortisona ou dexametasona e doses mais baixas de fludrocortisona (0,05-0,2 mg/dia) que no tratamento do hipoadosteronismo hiporreninêmico, além da correção da hipoglicemia³⁸.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLON M: Disorders of potassium metabolism, in *Primer on Kidney Disease* (2nd ed), edited by Greenberg A, London, Academic Press Publishers, 1988, pp 98-106.
2. PALMER BF: Managing hyperkalemia caused by inhibition of the rennin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 351:582-592, 2004.
3. SORIANO JR: Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 13:2160-2170, 2002.
4. AKER S, HEERING P, KINNE-SAFFRAN E, et al: Different effects of cyclosporine A and FK506 on potassium transport systems in MDCK cells. *Exp Nephrol* 9:332-340, 2001.
5. HEERING P, DEGENHARDT S, GRABENSEE B: Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron* 74:501-511, 1996.
6. CHO BS, KIM HS, JUNG JJ, et al: Severe renal tubular acidosis in a renal transplant patient with repeated acute rejections and chronic allograft nephropathy. *Am J Kidney Dis* 41:1-7, 2003.
7. OCHARAN-CORCUERA J, GOMEZ-ULLATE P, LAMPREA-IBE IG: Renal tubular acidosis in the kidney transplant. *An Med Interna* 12:65-68, 1995.
8. HEERING P, IVENS K, AKER S, GRABENSEE B: Distal tubular acidosis induced by FK 506. *Clin Transplant* 12:465-471, 1998.
9. BATTLE DC, HIZON M, COHEN E, et al: The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594-599, 1988.
10. CHOUDHURY D, AHMED Z: Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:80-91, 2006.

11. ARTZ MA, HILBRANDS LB, BORM G, et al: Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19:2852-2857, 2004.
12. OSTER JR, SINGER I, FISHMAN LM: Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 98:575-586, 1995.
13. KAPLAN B, WANG Z, ABECASSIS MM, et al: Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation* 62:1174-1175, 1996.
14. SCHUCK O, STRIBRNA J, TEPLANV, et al: Renal excretion of potassium in individuals with stabilized function of a transplanted kidney. *Vnitř Lek* 44:315-319, 1998.
15. LAINE J, HOLMBERG C: Renal and adrenal mechanism in cyclosporine-induced hyperkalemia after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 25:670-676, 1995.
16. TUMLIN JA, SANDS, JM: Nephron segment-specific inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by cyclosporin A. *Kidney Int* 43:246-251, 1993.
17. HEERING PJ, KLEIN-VEHNE N, FEHSEL K: Decreased mineralocorticoid receptor expression in blood cells of kidney transplant patients undergoing immunosuppressive treatment: cost efficient determination by quantitative PCR. *J Clin Pathol* 57:33-36, 2004.
18. HEERING PJ, KURSCHAT C, VO DT, et al: Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression. *Clin Transplant* 18:186-192, 2004.
19. DEPPE CE, HEERING PJ, VIENGCHAREUN S, et al: Cyclosporine and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 143:1932-1941, 2002.
20. KAMEL KS, ETHIER JH, QUAGGIN S, et al: Studies to determine the basis of hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 2(8):1279-1284, 1992.
21. KIM HC, HWANG EA, HAN SY, et al: Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: three-year follow-up in a single center. *Transplant Proc* 36:2082-2083, 2004.
22. HIGGINS R, RAMAIYAN K, DASGUPTA T, et al: Hyponatremia and hyperkalemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporine and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant* 19:444-450, 2004.
23. YAMADA K, SUGISAKI Y, SUZUKI S, et al: New morphological changes induced by FK506 in a short period in the rat kidney and the effect of superoxide dismutase and OKY-046 on them: the relationship of FK506 nephrotoxicity to lipid peroxidation and change in production of thromboxane A₂ in the kidney. *Transpl Int* 5(Suppl 1):S564-S567, 1992.
24. GREENBERG S, REISER IW, CHOU SY, PROUSH JG: Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Int Med* 119:291-295, 1993.
25. SCHWARZ A, PEREZ-CANTO A: Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36:164-167, 1998.
26. McCAULEY J, MURRAY J, JORDAN M, et al: Labetalol-induced hyperkalemia in renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 22:347-351, 2002.
27. ALAPPAN R, BULLER GK, PERAZELLA MA: Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in outpatients: is hyperkalemia a significant problem? *Am J Nephrol* 19:389-394, 1999.
28. VELAZQUEZ H, PERAZELLA MA, WRIGHT FS, ELLISON DH: Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 119:296-301, 1993.
29. EIAM-ONG S, KURTZMAN NA, SABATINI S: Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int* 49:1372-1378, 1996.
30. PERAZELLA MA, MAHNENSMITH RL: Trimethoprim-sulfamethoxazole: hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol* 46:187-192, 1996.
31. KOC M, BIHORAC A, OZENER CI, et al: Severe hyperkalemia in two renal transplant recipients treated with standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Kidney Dis* 36:E18, 2000.
32. ALAPPAN R, PERAZELLA MA, BULLER GK: Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 124:316-320, 1996.
33. CHOI MJ, FERNANDEZ PC, PATNAIK A, et al: Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N Engl J Med* 328:703-706, 1993.
34. KLEYMAN TR, ROBERTS C, LING BN: A mechanism for pen-tamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 122:103-106, 1995.
35. ARTHUR S, GREENBERG A: Hyperkalemia associated with intravenous labetalol therapy for acute hypertension in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 33:269-271, 1990.
36. PEI Y, RICHARDSON R, GREENWOOD C, et al: Extrarenal effect of cyclosporine A on potassium homeostasis in renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 22:314-319, 1993.
37. LANE R, PHILLIPS M: Rhabdomyolysis. *BMJ* 327:115-116, 2003.
38. HAHNER S, ALLOLIO B: Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 6:2407-2414, 2005.

O MODELO ESPANHOL: EXPANSÃO DO *POOL* DE DOADORES CADAVÉRICOS NO TRANSPLANTE RENAL

Grace Tâmara Moscoso Solorzano
Gianna Mastroianni Kirsztajn
Francisco Ortega Suarez



INTRODUÇÃO

Existem várias razões históricas que explicam por que a Espanha alcançou um nível tão elevado no contexto internacional no que se refere ao número de doações de órgãos e, conseqüentemente, no transplante renal. Desde 1992, a Organização Nacional de Transplantes (ONT) tem ocupado o primeiro lugar entre todas as organizações de transplante no mundo¹ e, com isso, a Espanha passou de 14 doadores por milhão de população (pmp) a 34,6 doadores pmp, ou seja, saindo da faixa média-baixa dos índices de doação na Europa para o índice mais elevado do mundo todo, graças ao internacionalmente chamado Modelo Espanhol (*Spanish Model*), resultante da conjunção adequada de uma série de ações médicas combinadas com outras de gestão, mas sempre sobre uma base estrutural muito sólida do sistema na-

cional de saúde, com cobertura universal, canalizada para melhorar as doações de órgãos. Esse modelo, amplamente descrito na literatura científica, tem sido recomendado pela OMS e aplicado em diferentes partes do mundo com resultados muito similares aos obtidos na Espanha^{1,2} (Fig. 54.1).

O Modelo Espanhol pode ser reproduzido parcial ou totalmente em outros países, e para tal é condição indispensável que uma série de premissas básicas sejam cumpridas, como aconteceu na Espanha¹. Antes de tentar adaptar o modelo, é necessária uma análise cuidadosa das condições locais relacionadas à doação de órgãos. O sucesso desse modelo baseia-se em um enfoque multidisciplinar, que engloba aspectos legais, econômicos, políticos e médicos²⁻⁴.

Essas premissas incluem:

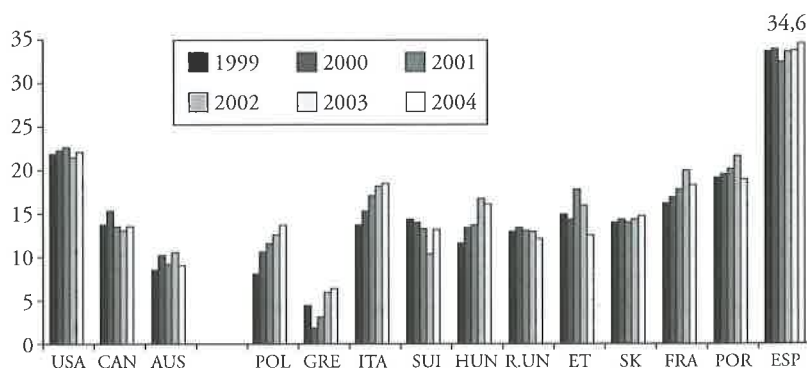


Figura 54.1 – Taxa anual de doadores de órgãos (fonte: Organização Nacional de Transplantes-Espanha). ET = Estônia; SK = Eslováquia.

COBERTURA UNIVERSAL DE SERVIÇOS DE SAÚDE

A existência do Sistema Nacional de Saúde Espanhol (SNS) tem conseguido desenvolver uma rede de hospitais públicos de grande qualidade, dotados com a tecnologia e os meios mais avançados, distribuídos de forma homogênea e estrategicamente por todo o país, com um planejamento e diretrizes gerais de organização e gestão centralizados. Aplicar o Modelo Espanhol em um sistema de saúde de provisão fragmentada e com um componente importante de assistência privada é possível, mas é problemático, sobretudo se se pretende implantá-lo de maneira global^{2,4}.

RECURSOS ECONÔMICOS DEDICADOS À SAÚDE

Esses recursos são medidos habitualmente em porcentagem do PIB destinada à saúde, ou de forma mais objetiva como euros/habitante/ano. Nesse aspecto em particular, a Espanha encontra-se em nível médio-baixo dos países ocidentais (6,5%), contando com recursos que são mais públicos que privados, o que demonstra que o transplante não é uma medicina de luxo limitada a países ricos (Fig. 54.2). Um financiamento adequado é necessário, mas o aspecto econômico mais importante é um **reembolso hospitalar** adequado com base na atividade de doação e transplante, de acordo com os custos locais^{2,3}.

NÚMERO DE LEITOS DE AGUDOS E LEITOS EM UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

O fator fundamental para a geração de doadores é a possibilidade de ventilação mecânica. Entre os diferentes índices relevantes para a doação de órgãos, os mais im-

portantes são o número de camas de UTI/pmp e o quociente de leitos de UTI / total de leitos de agudos². Algumas das diferenças na obtenção e possibilidade de manutenção de doadores entre diversas zonas ou países podem ter sua base nessa disponibilidade.

NÚMERO DE MÉDICOS E PESSOAL DE ENFERMAGEM DISPONÍVEIS E SISTEMAS DE REMUNERAÇÃO DESSES PROFISSIONAIS

A Espanha é um país com um número de médicos por cada mil habitantes relativamente alto, o que permite sua dedicação às tarefas de coordenação. Por sua vez, a escassez de médicos em determinados países torna mais difícil a implantação de um modelo similar. Além disso, é importante dispor de enfermeiras suficientes para atender aos leitos de UTI, ou seja, ter um índice adequado entre número de enfermeiras e leitos de doentes agudos (potenciais doadores). Um sistema de remuneração para o pessoal que está envolvido na coordenação é necessário, tanto em termos absolutos como em porcentagens fixas e variáveis do salário^{2,3}. Remunerações fixas baixas, com um alto componente variável, constituem um ponto de partida para a realização do transplante de órgãos de forma muito mais favorável que as remunerações altas, mas fixas ligadas às disponibilidades permanentes.

GRANDE ESFORÇO NA FORMAÇÃO CONTINUADA

Os coordenadores e grande parte do pessoal sanitário têm que manter uma formação continuada, a qual deve ser mantida mediante cursos gerais e específicos sobre cada um dos passos do processo: detenção de doadores, aspectos legais, entrevista familiar, aspectos organizacionais, gestão e comunicação².

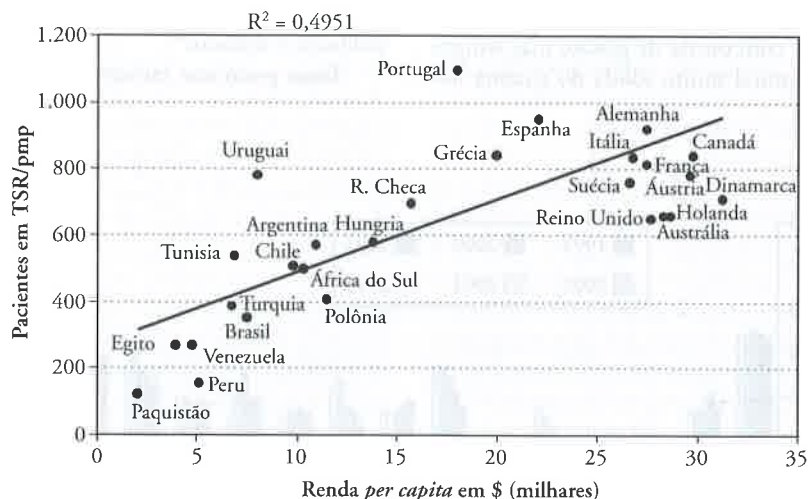


Figura 54.2 – A taxa de pacientes em terapia de substituição renal (TSR) por milhão de população correlaciona-se positivamente com a renda per capita de um país. Esclarecimentos: pmp (por milhão da população), a renda per capita foi calculada por paridade de poder aquisitivo em milhares de dólares (adaptado de Ortega⁵).

MEIOS DE COMUNICAÇÃO

Dar muita dedicação aos meios de comunicação, compreendendo que são vitais para obter uma difusão adequada da informação que permita melhorar o conhecimento da população sobre a doação e o transplante. Reuniões periódicas com aqueles que difundem as informações, cursos de formação de coordenadores, assim como uma rápida atitude de manuseio da publicidade adversa e das situações de crise, têm constituído pontos importantes ao longo destes anos em conseguir um ambiente positivo para a doação de órgãos⁶.

LEGISLAÇÃO ADEQUADA

É fundamental dispor de uma legislação adequada, com definição significativa de morte encefálica, das condições de extração de órgãos, da ausência de motivação econômica etc.^{3,4}. Todas as leis dos países com programas ativos de transplante abordam esses pontos, mas há determinadas diferenças. Um componente dessa legislação está relacionado à existência do chamado "consentimento presumido", isto é, a possibilidade de obter os órgãos de cadáver de uma pessoa que em vida não expressou ser contra a doação. Não obstante, tem-se demonstrado que essa determinação é contraproducente. Mas é possível que essa situação de consentimento presumido tenha um papel psicológico em relação aos profissionais de saúde no momento de solicitar aos familiares a doação de órgãos⁴. O dever moral de doar considera-se imperfeito ou de beneficência, não-perfeito ou de justiça, pelo que ninguém pode obrigar outra pessoa a doar um órgão, nem coagi-la a fazê-lo. Atualmente, está claro que a doação é um ato altruísta que uma pessoa pode exigir de si mesma, mas que ninguém tem o direito de exigir dos demais². Isso foi, salvo raras exceções, a atitude na Europa diante do tema de obtenção de órgãos e mantém-se vigente na Espanha.

MEDIDAS DE GESTÃO E DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Poucas atividades existem em um hospital que se adaptam melhor aos requerimentos da gestão clínica que a coordenação, e na saúde, a determinação do consumo de recursos que leva à geração de órgãos, assim como a otimização de cada passo do processo. Isso faz com que exista uma mudança na realidade da saúde e seja necessário recorrer a medidas de gestão. Muitas tentativas de transportar o modelo espanhol têm fracassado por não se contar com um bom sistema de gestão.

A ferramenta utilizada na Espanha para priorizar a doação foi a organização escalonada de coordenação do transplante, que se estrutura em três níveis: nacional, estadual e hospitalar^{2,4}.

CONSELHO INTERTERRITORIAL COMO ORGANISMO COORDENADOR E DE TOMADA DE DECISÕES

A coordenação nacional e estadual (autônoma) deve constituir uma interface entre os níveis puramente ad-

ministrativos e os profissionais. Todas as decisões técnicas são tomadas por consenso em uma comissão formada pelos responsáveis pela coordenação nacional e de cada um dos estados.

COORDENADOR HOSPITALAR

O coordenador hospitalar usualmente é um médico, de preferência intensivista (por sua maior possibilidade de implicação ativa na doação de órgãos), envolvido nessa tarefa só parte do tempo, com dependência hierárquica, ou seja, deve exercer seu trabalho dentro do mesmo hospital e depender hierarquicamente da sua direção (não da equipe do transplante). Uma das funções do coordenador hospitalar é considerar um programa de qualidade na doação de órgãos, ou seja, uma auditoria continuada de morte encefálica nas unidades de vigilância intensiva com revisão das histórias clínicas e avaliação constante dos resultados obtidos. O coordenador hospitalar deve estar vinculado funcionalmente à coordenação estadual e nacional.

PROGRAMA DE QUALIDADE NA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

A avaliação do programa tem duas etapas: a primeira consiste em uma avaliação interna ou auto-avaliação realizada pelas próprias equipes de coordenação de transplantes dos hospitais; e a segunda consiste em uma avaliação externa, considerada pelos profissionais da coordenação do transplante, mas, de fora do hospital, que vai ser avaliado. Na fase da avaliação interna, a população a ser estudada inclui todos os indivíduos falecidos com critérios diagnósticos de morte encefálica nas diferentes unidades de cuidados intensivos do hospital avaliado⁷. A avaliação interna é realizada mediante a análise retrospectiva dos prontuários das mortes acontecidas nas UTI de cada hospital avaliado, o que tem sido recentemente recomendado como a metodologia mais adequada para avaliar o potencial de doação, assim como o processo de doação, e tem sido utilizado em diferentes publicações. Além disso, com a finalidade de calcular diferentes indicadores, informações são obtidas sobre a atividade e estrutura das unidades de cuidados intensivos e do hospital. Na segunda fase, avaliação externa, o requerimento para solicitar que um hospital seja avaliado externamente é que esteja ao menos um ano participando no programa de Garantia de Qualidade no processo de doação. Essa avaliação realiza-se em cada hospital por dois avaliadores que não sejam do hospital, com o apoio e a ajuda dos coordenadores de transplantes locais, para verificar os dados de infraestrutura e de atividade hospitalar geral enviados anualmente pelos coordenadores hospitalares, assim como para avaliar a eficácia do sistema de qualidade do processo de doação-retirada de órgãos, para identificar problemas e estabelecer se há mudanças a introduzir para melhorar continuamente o sistema de qualidade⁸.

A taxa de eficácia (entendida como a porcentagem de mortes encefálicas que se convertem em doadores reais) junto com o potencial de doação (indicador que relaciona o número de indivíduos falecidos em morte

encefálica com o total de indivíduos falecidos das unidades de terapia intensiva, assim como com o total de seus leitos) é que estabelecem os resultados em relação à doação. O potencial de doação é fundamentalmente determinado pelo tipo de doença atendida nos centros; assim a existência das unidades de neurocirurgia é a que mais influencia este potencial^{7,8}.

Uma detecção eficaz dos possíveis doadores que implicaria a detecção de 100% das mortes encefálicas, junto com uma avaliação adequada das contra-indicações médicas e da redução das perdas de possíveis doadores por problemas na manutenção, poderia incrementar a taxa de doação em qualquer centro, tendo em conta os fatores envolvidos, tais como redução de taxas de negativas familiares, menor dispersão da população, maior acessibilidade aos centros de saúde, maior disponibilidade de leitos de cuidados intensivos, existência de centros de referência para determinadas doenças que frequentemente levam a mortes encefálicas etc., mas principalmente qualidade do trabalho de profissionais motivados e altamente qualificados².

A avaliação do processo de doação e do transplante, realizada de forma sistemática, tem-se mostrado muito útil, tanto na identificação das áreas a serem melhoradas no processo de doação e transplante de cada hospital como nas características do hospital que influem no potencial de geração de taxa de doação; além disso, esse processo pode ser útil para os coordenadores hospitalares e gerentes dos centros na hora de orientar para onde dirigir os recursos econômicos ou como dar início a medidas em âmbito regional, caso se façam necessárias. No que diz respeito a esse ponto, a Comunidade de Astúrias, de 2004 e 2005, foi a segunda comunidade que mais doações obteve, e o Hospital de Astúrias foi o hospital com maior número de doadores com morte encefálica de toda a Espanha, sendo o hospital de referência da comunidade de Astúrias, que tem uma população de 1.076.635 habitantes. O hospital conta com 1.277 leitos, e em 2005 registrou um atendimento no serviço de urgências de 131.451 indivíduos, com um número de 1.865 mortes; nas unidades de cuidados intensivos entraram 220 pacientes, e em 62 pacientes se fez o diagnóstico de morte encefálica; 50 foram doações efetivas (em quase 100% foram feitas extrações de múltiplos órgãos), seis corresponderam a contra-indicações médicas e seis a negativas familiares (9,6%). Vale salientar que esse hospital conta ainda com serviço de neurocirurgia muito atuante, o qual, durante 2005, realizou 700 cirurgias programadas e 249 cirurgias urgentes.

REEMBOLSO HOSPITALAR

Não se poderia conceber a atividade transplantadora em pequenos hospitais se não fosse feito o reembolso hospitalar por parte das administrações correspondentes, que devem financiar, dessa maneira, as atividades de obtenção e transplantes de órgãos⁴. Um ponto pouco divulgado, mas que se mostrou fundamental na rápida consolidação do modelo na Espanha, foi o financiamento de todo o processo de doação e extração de órgãos, desde 1990, com as subvenções ministeriais que até então eram

distribuídas entre os hospitais de acordo apenas com a atividade transplantadora². Esta e outras atividades revelaram-se muito importantes para o desenvolvimento e consolidação do sistema. Esse financiamento seletivo permitiu que, tanto para os hospitais grandes como para os pequenos, a geração de doadores não fosse um processo deficitário, condição indispensável para que o processo tivesse a continuidade necessária através dos anos e não ocorresse de forma esporádica. Na Espanha, considerando apenas os hospitais não-transplantadores, geram-se tantos doadores por milhão de habitantes como na Alemanha ou na Holanda em toda sua rede hospitalar.

UM ORGANISMO CENTRAL COMO AGÊNCIA DE SERVIÇOS

Na Espanha, a oficina central da Organização Nacional de Transplantes está constituída como uma agência de serviços para o gerenciamento das listas de espera, estatísticas, informação geral e especializada, e qualquer ação que possa contribuir para melhorar o processo de doação e transplante, proporcionando apoio a todo o sistema. Isso implica a distribuição de órgãos e a organização dos transportes³.

ATITUDE DA POPULAÇÃO E NEGATIVAS FAMILIARES

Estão relacionadas com educação, conhecimento de como se faz uma captação-distribuição de órgãos justa e equitativa e profissionalização da solicitação de órgãos de cadáver. Na Espanha, tem-se observado que o conhecimento que a população tem de um processo claro, justo e transparente na captação e distribuição de órgãos faz com que ela seja mais receptiva à doação de órgãos. Os imigrantes procedentes da América de ascendência ibérica têm um comportamento similar aos espanhóis quanto à questão da doação de órgãos, refletindo que o problema de negativas familiares nem sempre têm um argumento cultural de base, mas que seria mais social, salvo exceções de natureza religiosa, em que a doação é proscrita.

Em resumo, a otimização do processo de transplante é alcançada por meio da melhora efetiva na detecção de potenciais doadores, na manutenção das condições hemodinâmicas, no diagnóstico de morte encefálica, na entrevista familiar/autorização judicial, na captação e transporte de órgãos, na organização do sistema e no processo do transplante em si. Tudo isso se torna possível quando se otimiza a utilização dos recursos econômicos da saúde pública e a canalização de outros recursos, para que o programa de doação e transplante de órgãos seja uma atividade constante.

DIFERENÇAS NA PIRÂMIDE DE IDADE DA POPULAÇÃO DE DOADORES: EXPANSÃO DO POOL DE DOADORES

As diferenças encontradas quanto à porcentagem da população com idade superior a 60 anos e a epidemiologia da população em relação a causas de morte vascular, traumática, entre outras, podem influir de forma

importante nas características dos doadores. Na Espanha, a falta de órgãos suficientes para transplante levou à ampliação do critério de aceitação de doadores, principalmente os de rins, com a finalidade de reduzir o número de pacientes em lista de espera⁹.

Nos últimos anos, têm ocorrido algumas mudanças no que tange aos tipos de doadores, que são cada vez mais importantes. Ao analisar a causa de morte, observa-se diminuição de doadores por traumatismo cranioencefálico (TCE) e aumento dos doadores por acidentes vasculares cerebrais (AVC). Em 1993, os doadores por TCE correspondiam a 35% e os de AVC eram 46%; em 2004, essas porcentagens sofreram uma inversão, os TCE responsabilizaram-se por 15,6% e os AVC por 59,9% (Fig. 54.3).

Tem aumentado o número de doadores de mais idade; a idade média em 1993 era de $34,5 \pm 17$ anos, já em 2004 era de $50,5 \pm 19,5$ anos. Analisando-se especificamente os órgãos procedentes de doadores com idade superior a 60 anos, esses representaram 11,5% dos transplantes em 1993, em oposição a 37,9% em 2004; isso representou um incremento na taxa do transplante de 21,7pmp em 1993 para 34,6pmp em 2004 (Fig. 54.4). As comunidades do norte da Espanha tradicionalmente são as que têm o maior número de doadores/pmp. Em 2004, a Comunidade (o equivalente no Brasil é estado) do país Vasco seguida da de Astúrias foram

as que mais doadores geraram (47,7pmp e 47,5pmp, respectivamente). No que diz respeito à taxa de prevalência de doadores com sorologia positiva para HbsAg, em 1993, essa foi de 1,7%, e em 2004, de 0,49%; para os anticorpos contra o vírus da hepatite C foi, em 1993, de 2,74%, e em 2004, de 2%; com sorologia positiva para CMV (citomegalovírus), em 1998, foi de 73,4%, e em 2004, de 81,2%. Mantiveram-se as doações multiorgânicas que, em 1996, representaram 80% dos casos, e em 2004, 83,4%, sendo a Comunidade de Astúrias a que obteve a maior porcentagem de extrações multiorgânicas em 2004. O transplante que mais se realiza na Espanha é o renal (47,8pmp), seguido do hepático (24,1pmp), cardíaco (6,8pmp) e em menor proporção de pulmão (0,3pmp) e pâncreas (0,6pmp).

Apesar da necessidade de órgãos, nem todos eles são utilizados para transplante. Em 2004, a diferença entre a taxa de doação/pmp (órgãos gerados) e a taxa de doação eficaz/pmp (órgãos utilizados no transplante) foi de 3,8. Em 1996, essa diferença foi de 1,8, conforme os dados obtidos da ONT.

Na procura de meios para incrementar o número de doadores de órgãos, vêm sendo utilizados na Espanha, há algum tempo, órgãos provenientes de doadores com critérios expandidos. Desde 2001, o termo doador com critério expandido foi introduzido na literatura médica para descrever os doadores com idade superior a

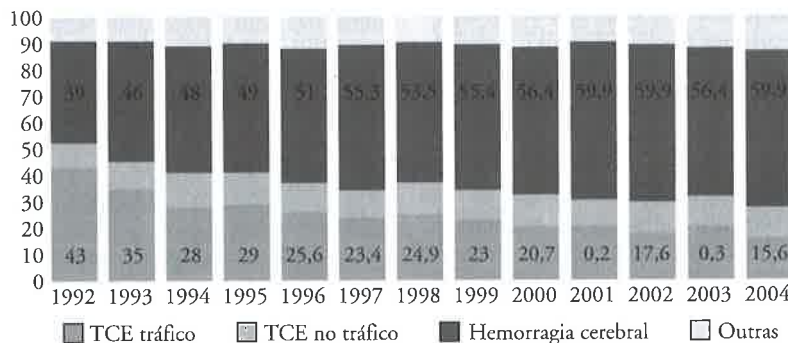


Figura 54.3 – Causa de morte dos doadores de órgãos, Espanha 2004 (fonte: Organização Nacional de Transplantes-Espanha).

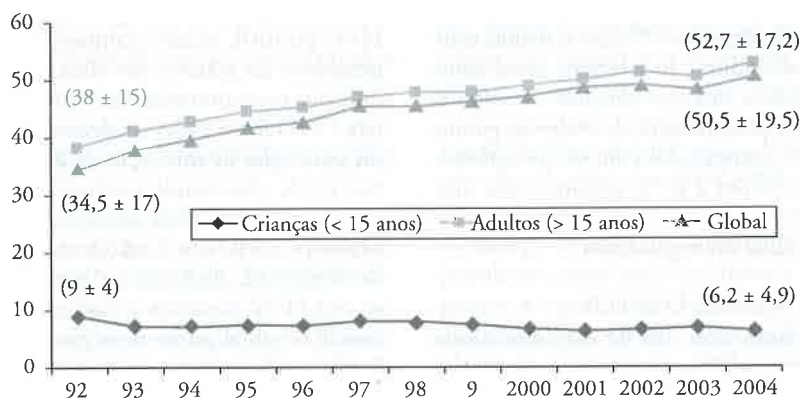


Figura 54.4 – Idade média dos doadores de órgãos (fonte: Organização Nacional de Transplantes-Espanha).

60 anos, e aqueles com idade entre 50 e 59 anos com ao menos duas das seguintes características: história de hipertensão, creatinina sérica acima de 1,5mg/dL e causa de morte cerebrovascular¹⁰. Na seqüência, detalhamos as estratégias para otimizar os órgãos provenientes de doadores com critério expandido no transplante renal.

TRANSPLANTE RENAL

Com a finalidade de evitar um aumento progressivo da mortalidade pré-transplante, foi preciso expandir os critérios de aceitação de doadores renais. Inicialmente, eram exigidos doadores de grande qualidade, tendo muitas contra-indicações que passaram primeiro por ser absolutas e posteriormente relativas, até que algumas deixaram de existir. A seguir, detalharemos as características dos órgãos provenientes de doadores com critérios expandidos.

DOADORES IDOSOS

Na Espanha, a idade dos doadores de órgãos foi aumentando progressivamente ao longo dos anos 80 e 90, chegando nos dias atuais a realizar-se transplante renal com órgãos de doadores com idade superior a 75 anos. Existem trabalhos publicados por diferentes grupos nos quais se utilizam órgãos procedentes de doadores idosos com resultados variáveis¹¹⁻¹³; mas, em termos gerais, a maioria deles é concordante quanto ao fato de que a sobrevida desses enxertos a médio e a longo prazo é inferior à descrita para doadores jovens¹²⁻¹⁵. Uma análise do registro dos UNOS, realizada por Cecka e Terasaki, demonstrou que se os rins dos doadores idosos são implantados em receptores idosos, a sobrevida do transplante melhora (16), o que é atribuído à menor reatividade imunológica do receptor idoso e, portanto, menor incidência de rejeição aguda. Além disso, é sabido que os rins de doadores idosos têm um aumento no número de néfrons esclerosados e eles são portadores mais frequentemente de doenças, como *diabetes mellitus* e hipertensão arterial, o que pode acentuar as lesões preexistentes¹⁷ e determinar má evolução e função deficiente do enxerto. Partindo do princípio de que a creatinina sérica tem um valor limitado para estimar a função renal em transplantados, tem-se utilizado a biópsia renal pré-transplante como um instrumento valioso para avaliar a viabilidade dos órgãos ofertados¹⁷⁻²⁰. Em trabalho realizado por Gaber et al., utilizando a biópsia renal como marcador de viabilidade dos rins doados, mostrou-se que os rins com uma porcentagem de esclerose glomerular superior a 20%, comparados com os que apresentavam porcentagem inferior a 20%, tinham maior incidência de disfunção primária, menor sobrevida e pior creatinina sérica ao final do seguimento²¹.

TRANSPLANTES RENAIIS DUPLOS

Esse tipo de transplante com rins de doadores idosos está sendo utilizado em muitos centros, em um esforço para diminuir a lista de espera. Com o transplante duplo se trata de maximizar o número de glomérulos transplantados procedentes de doadores idosos^{13,22,23}. Remu-

zzi et al, em estudo prospectivo, multicêntrico, controlado, compararam o transplante renal duplo proveniente de doadores idosos selecionadas com base em critérios histológicos e do transplante simples com órgãos de doadores jovens, demonstrando resultados comparáveis entre os dois grupos com recuperação precoce da função renal no grupo com transplante duplo¹³. Esse mesmo grupo, em análise de três anos pós-transplante, nesses mesmos pacientes, sugeriu que a sobrevida do enxerto no transplante duplo ou simples dos rins provenientes de doadores com idade superior a 60 anos foi excelente, com base em avaliação histológica antes da implantação; foi similar aos enxertos únicos provenientes de doadores jovens e muito melhor que os únicos de doadores com idade superior a 60 anos, quando esses órgãos foram selecionados e colocados com base em critérios clínicos-padrão²³.

DOADORES COM DIABETES E/ OU HIPERTENSÃO ARTERIAL

Se o diabetes não determinou nefropatia, não existe contra-indicação para a doação renal. Um doador diabético sem proteinúria pode ser um doador renal, segundo alguns autores, embora existam evidências de que os rins de doadores com diabetes e função renal normal já podem apresentar lesões glomerulares típicas dessa doença²⁴⁻²⁶; outros, por sua vez, têm evidenciado regressão dessas lesões ao serem esses órgãos transplantados em pessoas sem diabetes²⁷⁻²⁸. O mesmo é aplicável aos doadores com hipertensão arterial. Sugere-se que, nesses casos, seja valorizada adequadamente a função renal desses doadores e, se necessário, proceder à biópsia renal para dirimir qualquer dúvida²³.

DOADORES RENAIIS COM SOROLOGIAS POSITIVAS PARA OS VÍRUS B E C DA HEPATITE

Atualmente, esse tipo de doador está indicado exclusivamente para receptores com sorologias positivas para hepatite B ou C. Conforme resultados de estudos realizados comparando a evolução de receptores HBsAg positivos que receberam rins de doadores portadores de HBsAg positivo *vs.* doadores soronegativos, observou-se que não existem diferenças na sobrevida do enxerto^{19,28}. No caso do uso de doadores com anticorpos anti-HVC positivo, existem controvérsias, devido à heterogeneidade do genoma do vírus, que pode levar a uma infecção superajuntada transmitida pelo rim transplantado²⁹. Pereira e Levey analisaram o impacto das diversas estratégias de utilização de doadores HCV positivos nos EUA, observando que quando se restringia o uso de rins HCV positivos a receptores com anticorpos positivos para HCV, a perda de órgãos era de 0%, a taxa de transmissão de 2,4% e a de neoinfecção de 0,5%. Se os rins HCV positivos se limitavam a receptores HCV com RNA viral positivo, as porcentagens eram de 0%, 2,4% e 0%, respectivamente, concluindo-se que esta última poderia ser a melhor alternativa³⁰. Em resumo, o uso de rins de doadores HCV positivos para o transplante em receptores HCV positivos parece uma políti-

ca segura e, nesse caso, deve-se, na medida do possível, tentar combinar doador e receptor em relação ao genótipo viral que tenham, de acordo com as Diretrizes Europeias para o Transplante Renal – *European Best Practical Guidelines for Renal Transplantation*³¹.

QUE ÓRGÃOS DE DOADORES E EM QUE RECEPTORES RENAIIS PODEM SER UTILIZADOS?

O envelhecimento associa-se com esclerose glomerular e vascular, assim como com lesões tubulointersticiais que levam à perda progressiva da função renal³². Anteriormente, foi dito que rins procedentes de doadores idosos com deficiência estrutural ao serem transplantados para receptores jovens têm má evolução a longo prazo e função subótima¹⁷. Por isso, tem-se proposto transplantar esses órgãos para receptores com idade similar, pois esses têm uma demanda metabólica reduzida e uma resposta aloimune menos intensa, salientando-se que o sucesso do enxerto renal proveniente de um doador idoso tem mais a ver com a proporção de massa de néfrons oferecida que com a idade *per se*³². Com o incremento no número de néfrons pode ocorrer diminuição no grau de hiperfiltração, com maior sobrevida do enxerto³³. Matas et al constataram que a massa de néfrons adicional pode diminuir a resposta imunológica ao enxerto³⁴.

DEVE-SE MODIFICAR A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA?

Segundo estudos que avaliaram as biópsias renais dos doadores pré-transplante, glomerulosclerose e fibrose intersticial são fatores de mau prognóstico para a sobrevida do enxerto^{17,35}. A presença de lesões histológicas preexistentes em doadores idosos faz com que os enxertos sejam mais suscetíveis à nefrotoxicidade pelos inibidores da calcineurina, principalmente a ciclosporina, e que se associe com má evolução do enxerto^{36,37}. Há estudos que sugerem que, em pacientes com transplante renal provenientes de doadores idosos, os inibidores da calcineurina devem ser evitados ou sua dose diminuída, almejando um índice baixo de rejeição e função renal estável, com boa sobrevida do enxerto e do paciente³⁶⁻³⁹.

Com base nessa análise, existem condições favoráveis para o uso de rins provenientes de doadores com mais de 60 anos de idade, que são as seguintes:

- Os rins de doadores idosos devem ser transplantados em receptores idosos.
- Não devem ser utilizados rins que apresentem porcentagem de glomérulos esclerosados superior a 20% nos transplantes renais simples.
- Deve-se manter tanto quanto possível uma proporção entre a superfície corporal do doador e a do receptor (o que tem relação com a quantidade de néfrons oferecidos).
- Deve-se considerar o transplante renal duplo em circunstâncias em que a quantidade de néfrons oferecida é menor que a requerida.
- Os doadores com hipertensão arterial ou diabetes, com função renal normal, podem ser válidos para trans-

plante renal. Se existem dúvidas na avaliação da função renal, se possível deve-se realizar uma biópsia pré-transplante.

- Os rins de doadores com sorologia positiva para os vírus B e C da hepatite podem ser transplantados para pacientes portadores desses vírus.

Os resultados obtidos utilizando-se rins de doadores marginais são excelentes sempre que eles são implantados em receptores adequados com controles histológicos padronizados

Com essa análise dos principais fatores que fazem com que o Modelo Espanhol se mantenha em uso na Espanha e em alguns países do mundo, podemos perceber que o transplante de órgãos não é algo isolado das demais ações de saúde ou do resto da sociedade. A atividade transplantadora de um país reflete o grau de atendimento de saúde que a população recebe e o grau de coesão e solidariedade da sociedade, por mais que a adoção de determinadas medidas possa reforçar de forma substancial esse tipo de tratamento

Além disso, gostaríamos de enfatizar que um processo de doação e transplante não só se refere a obter mais doadores, mas também a fazê-lo do modo mais eficiente possível, com custos ajustados e com o melhor padrão de qualidade possível. Os autores consideram que a persistência de taxas altas de doação e transplante renal em um país só é possível se baseada no sistema de saúde pública, com um financiamento e gestão adequados e objetivos específicos.

No que se refere ao transplante renal, a taxa de doadores cadavéricos no Brasil em 2004 foi de 5,8pmp e a taxa de transplante renal (doadores vivos e cadavéricos) no primeiro semestre em 2004 representou 19,98pmp; assim, o número de transplantes renais procedentes de doadores vivos foi de 1.602 (47% dos transplantes) e 1790 (53%) de doadores cadavéricos. Aproximadamente 42% dos doadores se destinaram a receptores renais com idades compreendidas entre 41 e 60 anos. Os receptores com mais de 61 anos de idade representaram 6% dos transplantes renais, cifra que contrasta com o observado no registro espanhol de transplante. São Paulo foi o Estado que realizou o maior número de transplantes renais em 2004. Cabe salientar que, na cidade de São Paulo, encontra-se um dos maiores centros hospitalares e de ensino, se não o maior, voltados para transplantes e que realiza o maior número de transplantes renais no mundo. O Hospital do Rim e Hipertensão da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP realizou 618 transplantes renais em 2004 e 575 em 2005 (aproximadamente 65% procedentes de doadores vivos), graças ao esforço de toda uma instituição e ao fato de que a população conta com um sistema de saúde único que garante a execução desse processo. De acordo com dados obtidos da ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos), em 2003 o índice/pmp da lista de espera de transplante renal no Brasil foi de 179,2 (30.423 pessoas na lista de espera), e o de transplantes renais, de 18,5pmp (3.126 transplantes renais realizados).

Finalmente, ressaltamos que o perfil peculiar do transplante renal na Espanha, com destaque para o elevado número de transplantes com doador cadáver, foi o motivo da escolha do tema deste capítulo, e dois dos autores utilizam na sua prática diária o Modelo Espanhol, um deles dirigindo instituições de grande expressão nessa área, o que os torna aptos a transmitir essa experiência ímpar e que pode somar-se às de outros serviços.

Agradecimentos

Ao apoio da Unidade de Coordenação de Transplante e Terapia Celular e Regenerativa do Hospital Universitário de Astúrias, Oviedo-Espanha, pela sua colaboração na parte de dados estatísticos sobre a Comunidade de Astúrias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MATESANZ R: El programa ALIANZA de cooperación con Latinoamérica. *Nefrología* 25:455-461, 2005.
- MATESANZ R: Trasplantes, gestión y sistemas sanitarios. *Nefrología* 21:3-12, 2001.
- RICO J, MIRANDA B, CAÑÓN JF, et al: Presentación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). *Nefrología* 23(Suppl 5):1-5, 2003.
- ORTEGA F: Los transplantes en los contextos sanitarios españoles, en *Coordinación y Trasplante*, editado por Matesanz R, Miranda B, Madrid, Grupo Aula Médica, 1995, pp 28-31.
- ORTEGA F: Aspectos éticos y sociales del tratamiento dialítico, en *Nefrología Clínica*, editado por Hernando L, Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2004, pp 655-660.
- MARCH JC, PRIETO MA: Medios de comunicación y trasplantes. *Nefrología* 21:77-85, 2001.
- CUENDE N, CAÑÓN JF, ALONSO M, et al: Programa de garantía de calidad de la Organización Nacional de Trasplantes para la evaluación del proceso de donación. *Nefrología* 23:28-31, 2003.
- CUENDE N, CAÑÓN JF, ALONSO M, et al: Metodología del procedimiento de evaluación externa del programa de garantía de calidad de la Organización Nacional de Trasplantes. *Nefrología* 23:50-62, 2003.
- MIRANDA B, FERNANDEZ Z, CAÑÓN J, et al: Características de los donantes renales en España: factores de riesgo y órganos desechados para trasplante. *Nefrología* 25:111-118, 2001.
- PORT FK, BRAGG-GRESHAM JL, METZGER RA, et al: Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 74:1281-1286, 2002.
- FRITSCH L, HORSTRUP J, BUDDE K, et al: Old for old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant* 3:1434-1439, 2003.
- KARPINSKI J, LAJOIE G, CATTRAN D, et al: Outcome of kidney transplantation from high risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 67:1162-1167, 1999.
- REMUZZI G, GRINYO J, RUGGENENTI P, et al: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 10:2591-2598, 1999.
- REMUZZI G, RUGGENENTI P: Renal transplantation: Single or dual for donor aging > or = 60 years. *Transplantation* 69:2000-2001, 2000.
- GRIDELLI B, REMUZZI G: Strategies for making more organs available for transplantations. *N Engl J Med* 343:404-410, 2000.
- CECKA J, TERASAKI P: Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc* 27:801-802, 1995.
- RANDHAWA PS, MINERVINI ML, LOMBARDERO M, et al: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 56:1352-1357, 2000.
- CHANG GJ, MAHANTY HD, ASCHER NL, ROBERTS JP: Expanding the donor pool: can the Spanish model work in United States? *Am J Transplant* 3:1259-1263, 2003.
- ANDRÉS A, PRAGA M, ORTUÑO E, et al: El donante marginal en el trasplante renal. *Nefrología* 25:104-110, 2001.
- NYBERG SL, MATAS AJ, KREMERS WK, et al: Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 3:715-721, 2003.
- GABER LW, MOORE LW, ALLOWAY RR, et al: Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 60:334-339, 1995.
- SHAPIRO R, VIVAS C, SCANTLEBURY VB, et al: "Suboptimal" kidney donors: the experience with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 62:1242-1246, 1996.
- REMUZZI G, CRAVEDI P, PERNA A, et al: Long term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 354:343-352, 2005.
- GOMEZ E, AGUADO S, TEJADA F, et al: Successful transplant of kidneys with diffuse diabetic glomerulosclerosis. *Transplantation* 57:1133-1134, 1994.
- ABOUNA GM, ADNANI MS, KUMAR MS, SAMHAN SA: Fate of transplanted kidney with diabetic nephropathy. *Lancet* 1:622-623, 1986.
- OJO AO, HANSON JA, MEIER-KRIESCH H, et al: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12:589-597, 2001.
- FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DE, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69-75, 1998.
- MATAS AJ, GILLINGHAM K, HUMAR A, et al: Immunologic and nonimmunologic factors: different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 69:54-58, 2000.
- WIDELL A, MANSSON S, PERSSON NH, et al: Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 60:642-647, 1995.
- PEREIRA BJ, LEVEY AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51:981-999, 1997.
- THE EBPG EXPERT GROUP ON RENAL TRANSPLANTATION: European Best Practical Guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:7-9, 2000.
- NICHOLSON ML, WINDMILL DC, HORSBURGH T, HARRIS KP: Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 87:314-319, 2000.
- BRENNER BM, LAWLER EV, MACKENZIE HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49:1174-1177, 1996.
- MERION RM, ASHBY VB, WOLFE RA, et al: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 294:2726-2733, 2005.
- SEGOLONI GP, MESSINA M, SQUICCIMARRO G, et al: Preferential allocation of marginal kidney allografts to elderly recipients combined with modified immunosuppression gives good results. *Transplantation* 80:953-958, 2005.
- POURMAND G, TAHERI M, MEHRSAI AR, NOURIJELYANI K: Impact of donor nephron mass on outcomes in renal transplantation. *Transplant Proc* 33: 2828-2829, 2001.
- ARBOGAST H, HUCKELHEIM H, SCHNEEBERGER H, et al: A calcineurin antagonist-free induction/maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial. *Clin Transplant* 19: 309-315, 2005.
- OSUNA A, GENTIL MA, CAPDEVILA L, et al: Two doses of daclizumab with delayed introduction of low-dose tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors > 55 years of age. *Transplant Proc* 37:1438-1440, 2005.
- TAN JC, ALFREY EJ, DAFOE DC, et al: Dual-kidney transplantation with organs from expanded criteria donors: a long-term follow up. *Transplantation* 78:692-696, 2004.

IMUNOSSUPRESSÃO SEM CORTICOSTERÓIDES EM TRANSPLANTE RENAL

Clotilde Druck Garcia
Viviane Barros Bittencourt
Valter Duro Garcia



Os corticosteróides têm sido utilizados desde o início dos transplantes na indução, na manutenção e no tratamento dos episódios de rejeição aguda. São agentes anti-inflamatórios inespecíficos, cujos mecanismos exatos de ação não são conhecidos, mas incluem supressão da função dos macrófagos, redução da produção de citocinas e da expressão de moléculas de adesão, indução de apoptose dos linfócitos, inibição da transmigração de leucócitos através dos vasos sanguíneos e tráfego alterado de leucócitos. Além disso, inibem a atividade da enzima fosfolipase A₂, o que resulta na diminuição da produção de eicosanóides, reduzindo a resposta inflamatória na rejeição aguda¹.

Alguns dos efeitos adversos dos corticosteróides – hipertensão, dislipidemia e diabetes – são compartilhados com os efeitos colaterais dos inibidores da calcineurina, potencializando-os. Outros efeitos são especialmente prejudiciais à criança e ao adolescente como aparência cushingóide, acne, atraso de crescimento e alterações psicológicas. O efeito negativo dos corticosteróides na aparência contribui para a não-adesão do paciente ao tratamento, especialmente naqueles que têm consciência da imagem corporal. Um dos efeitos indesejáveis de maior impacto nas crianças é a inibição do crescimento. Todos os receptores de órgãos sólidos são afetados, entretanto essa situação é mais marcada no paciente renal porque a maioria das crianças com insuficiência renal crônica já apresenta atraso significativo de crescimento antes do transplante. O atraso no crescimento pré-transplante é multifatorial, envolvendo desnutrição calórica pela uremia, desmineralização óssea, acidose metabólica e hipocalcemia. A normalização da função renal após o transplante deveria recuperar o desenvolvimento normal, mas devido ao uso de corticosteróides isso não ocorre².

As estratégias utilizadas para minimizar os efeitos colaterais dos corticosteróides incluem seu uso em dias alternados, a retirada da droga pós-transplante e o emprego de protocolos sem corticosteróide.

Devido aos efeitos adversos, principalmente relacionados ao crescimento, muitos centros pediátricos iniciaram protocolos de retirada do corticosteróide em pacientes estáveis. Essa conduta foi, no entanto, associada a uma incidência maior de rejeição³. Uma meta-análise de estudos pediátricos de retirada de corticosteróide em tratamento com ciclosporina-monoterapia ou associada com azatioprina mostrou um índice de rejeição aguda em torno de 39%⁴.

A utilização de novos agentes para indução, como os bloqueadores de receptor da IL-2 (interleucina-2) (daclizumabe e basiliximabe), associados a novos imunossuppressores, como o tacrolimus, o micofenolato e o sirolimus, poderia permitir a retirada do corticosteróide com menor risco de rejeição ou, o que parece mais apropriado, o emprego de protocolos sem corticosteróide desde o transplante⁵.

Na última década foram publicados vários estudos com o uso de protocolos imunossuppressores sem o uso de corticosteróide, tanto em adultos⁶⁻⁹ como em crianças^{5,9,10}, com resultados promissores. Isso pode prenunciar uma nova era, na qual o uso de corticosteróide não será mais necessário, sendo provavelmente menos efetivo que a imunossupressão sem essa droga¹¹.

Os resultados negativos observados em alguns estudos de retirada de corticosteróide podem estar relacionados a uma imunossupressão menos efetiva e sem o uso de terapia de indução. Uma explicação alternativa seria o fato de que a prednisona resulta em maior expressão dos receptores de citocinas nas células T, e simultaneamente causa redução na liberação de citoci-

nas. A retirada tardia do corticosteróide poderia resultar em liberação de citocinas em um ambiente onde haveria maior expressão de receptores¹².

As novas combinações de drogas imunossupressoras possibilitam o uso seguro de protocolos sem corticosteróide, inclusive em pacientes de maior risco imunológico, como os de raça negra¹³, os sensibilizados¹⁴ e as crianças⁹.

Os esquemas de imunossupressão sem corticosteróide variam entre o uso dessa medicação por um curto período com rápida eliminação¹⁵⁻¹⁷ ou eliminação completa de seu uso⁹. Os efeitos obtidos com o não-uso de corticosteróide são benéficos, particularmente nas crianças, com redução da morbidade, incluindo menor frequência de hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade, alterações cosméticas, catarata e atraso do crescimento^{5,9,18}. Portanto, o uso de protocolos sem corticóide tem sido indicado cada vez mais frequentemente por nefrologistas pediátricos, principalmente pelo favorecimento do crescimento¹¹. Alguns estudos, inclusive, demonstram um benefício na função renal⁹, com diminuição na incidência de rejeição aguda^{8,9} e de rejeição aguda refratária^{8,9}, especialmente quando se emprega terapia de indução^{7,9,19}. Os mecanismos responsáveis por esse melhor resultado até o momento são desconhecidos, sendo postulado que a eliminação do corticosteróide, especificamente em receptores jovens com o timo intacto, poderia direcionar o sistema imunológico para tolerância aloespecífica, mesmo na ausência de depleção de linfócitos²⁰. Em estudo de Sarwal et al, os pacientes pediátricos submetidos a transplante renal sem corticosteróide foram mantidos em imunossupressão dupla com tacrolimus e micofenolato mofetil (MMF)⁹, ambos em doses mais baixas que usada previamente em regimes baseados em corticosteróides com imunossupressão tripla.

A escolha do agente de indução para evitar rejeição é ainda uma questão em aberto, sendo possível que a indução efetiva possa ser a chave na eliminação dos corticosteróides, empregando timoglobulina¹², inibidores de receptor de IL-2^{8,9,19,21}, ou alentuzumabe²². Alguns estudos demonstram que o aumento da dose da droga utilizada na indução possibilita eliminação efetiva dos corticosteróides, com redução na incidência de rejeição aguda precoce, sem aumento significativo na taxa de complicações infecciosas. Tem sido proposto o uso em dobro da primeira dose de bloqueador de receptor de IL-2^{7,9,19}, o emprego do daclizumabe por seis meses⁵, ou usar dose aumentada de timoglobulina por cinco dias¹². O uso de doses maiores dos bloqueadores de receptor de IL-2 levou apenas a pequeno aumento na taxa de infecções e de doença linfoproliferativa pós-transplante⁹, no entanto, não há, ainda, estudos com seguimento a longo prazo.

Um aspecto interessante é o da biodisponibilidade das drogas imunossupressoras combinadas ou não com corticosteróide. Existem dúvidas se elas são mais ou menos efetivas ou se devem ser monitorizadas de maneira diferente. A área sob a curva (AUC) do tacroli-

mus parece ser maior, até 41% em um estudo, sem o uso de prednisona, mesmo sem alteração no nível basal²³, o que pode contribuir para a nefrotoxicidade. A biodisponibilidade do ácido micofenólico é maior sem o uso concomitante de corticosteróide²⁴, o que pode determinar a necessidade de redução da dose para limitar a toxicidade gastrointestinal e hematológica da droga.

A biópsia renal tem sido utilizada para monitorizar a nefrotoxicidade e a rejeição no transplante e tem sido uma maneira para avaliar a eficácia dos resultados da eliminação dos corticosteróides. Trabalhos controlados devem ser realizados para comparar atrofia tubular com ou sem corticosteróide. Os corticosteróides são antiinflamatórios e talvez tenham um papel benéfico na lesão de reperfusão em rins de doadores limítrofes.

Estudos controlados, randomizados com e sem uso de corticosteróide, podem ajudar a responder questões pertinentes sobre eficácia, segurança e tolerabilidade desses regimes.

RESULTADOS DA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO DA SANTA CASA DE PORTO ALEGRE

No período de março de 2002 a julho de 2005, 76 crianças receberam transplante renal no Hospital da Criança Santo Antônio do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Nesse mesmo período, 26 crianças receptoras de enxerto de doador vivo relacionado, com baixo risco imunológico (primeiro transplante, reatividade ao painel menor que 10%), foram transplantadas sem uso de corticosteróide, e estão em acompanhamento por mais de seis meses. A idade média foi de $9,2 \pm 4,5$ anos (2-17 anos). Esses pacientes receberam indução com daclizumabe e imunossupressão de manutenção com tacrolimus e micofenolato mofetil ou sódico em doses convencionais. O tempo de acompanhamento médio foi de 28 meses (8-48 meses).

Foram determinados a função do enxerto e sua sobrevivência, os episódios de rejeição aguda e o crescimento. Todas as rejeições clínicas foram confirmadas por biópsia. Não houve perda de enxerto e seis crianças (23%) apresentaram um episódio de rejeição nos primeiros seis meses (classificação de Banff: grau 1A), que foram tratadas com sucesso com três pulsos de metilprednisolona. O protocolo imunossupressor foi modificado durante esse período. Inicialmente, em oito crianças, foi usado daclizumabe 1mg/kg/dose, em um total de cinco doses com duas semanas de intervalo, e metilprednisolona 300mg/m² no transoperatório. A incidência de rejeição aguda foi de 50%; todos os episódios responderam à metilprednisolona e foi adicionado prednisona por via oral. Posteriormente, o protocolo foi modificado com o uso de daclizumabe 2mg/kg/dose, em duas doses, metilprednisolona 300mg/m² no transoperatório e mantida na dose de 2mg/kg até o quinto dia de pós-operatório. Houve dois episódios de rejeição aguda (11%) em dois pacientes, revertidos com metilprednisolona e mantidos sem prednisona.

Um paciente teve diarreia grave com micofenolato mofetil e foi convertido para azatioprina e prednisona. Desde que foi iniciado o uso de micofenolato sódico, não houve casos de diarreia importante com necessidade de suspensão da droga. A média de creatinina no terceiro mês, no sexto mês e em um ano foi de 0,8mg/dL. O escore delta Z para crescimento em seis meses nas crianças pré-púberes foi de +0,5. Nenhuma criança desenvolveu obesidade no período de seguimento.

O transplante renal sem corticóide pode ser realizado com segurança em crianças não-hipersensibilizadas utilizando imunossupressão com daclizumabe, tacrolimus e micofenolato, evitando assim efeitos adversos comuns como obesidade e atraso de crescimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ERRON GM, JUSKO WJ: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoids in transplant patients. *Griff* 2:182-186, 1999.
2. MEHLS O: Growth hormone and corticosteroid treatment of children after kidney transplantation. *Acta Paediatr Suppl* 417:80, 1996.
3. MOTOYAMA O, HASEGAWA A, OHARA T, et al: A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children: results obtained between 1990 and 2003. *Pediatr Transplant* 9:232-238, 2005.
4. INGULLI E, TEJANI AH: Steroid withdrawal after renal transplantation. in *Pediatric Renal Transplantation*, edited by Tejani AH, Fine R, New York, Wiley Liss, 1994, pp 221-238.
5. SARWAL MM, YORGIN PD, ALEXANDER S, et al: Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 72:13-21, 2001.
6. COLE E, LANDSBERG D, RUSSELL D, et al: A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 72:845-850, 2001.
7. ROSTAING L, CANTAROVICH D, MOURAD G, et al: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79:807-814, 2005.
8. BOILLOT O, MAYER DA, BOUDJEMA K, et al: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl* 11:61-67, 2005.
9. SARWAL MM, VIDHUN JR, ALEXANDER SR, et al: Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 76:1331-1339, 2003.
10. VIDHUN JR, SARWAL MM: Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 20:418-426, 2005.
11. SARWAL M: Steroid elimination is coming of age. *Pediatr Nephrol* 21:2-4, 2006.
12. MATAS AJ, KANDASWAMY R, HUMAR A, et al: Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation. *Ann Surg* 240:510-516; discussion 516-517, 2004.
13. BOARDMAN RE, ALLOWAY RR, ALEXANDER JW, et al: African-American renal transplant recipients benefit from early corticosteroid withdrawal under modern immunosuppression. *Am J Transplant* 5:356-365, 2005.
14. ALLOWAY RR, HANAWAY MJ, TROFE J, et al: A prospective, pilot study of early corticosteroid cessation in high-immunologic-risk patients: the Cincinnati experience. *Transplant Proc* 37:802-803, 2005.
15. WOODLE ES, VINCENTI F, LORBER MI, et al: A multicenter pilot study of early (4-day) steroid cessation in renal transplant recipients under simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant* 5:157-166, 2005.
16. WASHBURN K, SPEEG KV, ESTERL R, et al: Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 72:1675-1679, 2001.
17. JORDAN ML, CHAKRABARTI P, LUKE P, et al: Results of pancreas transplantation after steroid withdrawal under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 69:265-271, 2000.
18. HOCKER B, JOHN U, PLANK C, et al: Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation* 78:228-234, 2004.
19. STRATTA RJ, ALLOWAY RR, HODGE E, et al: A multicenter, open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies vs. no antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: interim analysis. *Clin Transplant* 16:60-68, 2002.
20. McCAULEY J: Steroid-free lymphocyte depletion protocols. The potential for partial tolerance? *Contrib Nephrol* 146:43-53, 2005.
21. PARROTT NR, HAMMAD AQ, WATSON CJ, et al: Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine monotherapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 79:344-348, 2005.
22. SHAPIRO R, BASU A, TAN H, et al: Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with Thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg* 200:505-515; quiz A59-A61, 2005.
23. KIM JS, AVILES DH, SILVERSTEIN DM, et al: Effect of age, ethnicity, and glucocorticoid use on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 9:162-169, 2005.
24. CATTANEO D, PERICO N, GASPARI F, et al: Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int* 62:1060-1067, 2002.

C4d COMO MARCADOR DO DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO HUMORAL PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Hugo Ludovico Martins
Irene de Lourdes Noronha



INTRODUÇÃO

Apesar do constante avanço acumulado nos mais de 40 anos desde o início dos transplantes renais, a rejeição ao enxerto ainda representa uma importante complicação, sobretudo as formas graves.

Em 1990, observando a evolução desfavorável de alguns casos de rejeição aguda, mesmo sem o conhecimento da fração C4d, Halloran et al constataram a existência de um tipo grave de rejeição ao demonstrar que as rejeições agudas que evoluíam com rápida deterioração da função do enxerto renal cursavam com o desenvolvimento de anticorpos contra antígenos HLA classe I do doador¹. Posteriormente, Lobo et al confirmaram menor sobrevida do enxerto renal com rejeição aguda mediada por anticorpos antidoador desenvolvidos no pós-transplante². Mas foram Feucht et al³, em 1993, ao estudarem de forma pioneira a expressão da fração C4d em biópsias de enxerto renal, que deram uma contribuição importante ao conhecimento dessa nova forma de rejeição.

Desde então, a fração C4d do complemento vem assumindo um importante papel no estudo das rejeições ao aloenxerto renal, permitindo o conhecimento de novas modalidades de rejeição humoral com estratégias de tratamento específicas.

ORIGEM DO ISOTIPO C4d NO SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento é um componente termolábil constituído por proteínas inativas presentes em grandes quantidades no plasma e em superfícies celulares, que auxilia na regulação da reposta imune. Existem duas formas principais de ativação do complemento: a via clássica, ativada por complexos imunes, e a via alternativa, ativada diretamente quando em contato com uma superfície não-própria (ex.: membrana celular bacteriana).

A fase final da ativação da cascata do complemento é a formação de um complexo de ataque à membrana

(MAC – *membrane attack complex*). A unidade funcional do MAC é um poro inserido na camada lipídica que altera a permeabilidade seletiva da membrana, permitindo a entrada de água, íons e pequenas moléculas para o citosol da célula-alvo, levando a sua ruptura (lise). Outras funções do sistema complemento incluem a ativação dos leucócitos desencadeando um processo inflamatório, a opsonização que tem por finalidade facilitar a fagocitose e o auxílio à ativação de linfócitos.

O fragmento C4d é originado a partir da via clássica do sistema complemento. Como apresentado de forma resumida na figura 56.1A, a ativação da via clássica inicia-se pela interação do imunocomplexo com a fração C1q, promovendo uma modificação conformacional no complexo C1qrs, que resulta na ativação do C1s. O C1s ativado cliva o componente C4, gerando dois fragmentos, o C4a e o C4b. O fragmento C4b liga-se à superfície celular e associa-se ao C2, originando C4b2a, também chamado C3-convertase, que posteriormente cliva o C3, gerando C3a e C3b. O C3b liga-se ao C4b2a formando a C5-convertase que culmina, após subsequentes etapas de ativação, no C5b-9, também chamado de MAC.

Um dos mecanismos de regulação desse processo de ativação do complemento ocorre por meio da ação do fator I presente no plasma que, juntamente com a proteína co-fator da membrana, cliva C4b formando C4c e C4d (Fig. 56.1B). Esses dois fragmentos são inativos e não apresentam efeitos patológicos⁴. No entanto, o fragmento C4d, pelo fato de se ligar de forma co-valente com as estruturas da membrana celular, permanece fixado no tecido por vários dias ou mesmo semanas após a ativação do sistema complemento, tornando sua detecção possível em fases mais tardias, quando outros componentes do complemento já não são mais detectados⁵.

Assim, a detecção do fragmento C4d em biópsias de enxerto renal possibilita a caracterização do envolvimento da via clássica do sistema complemento.

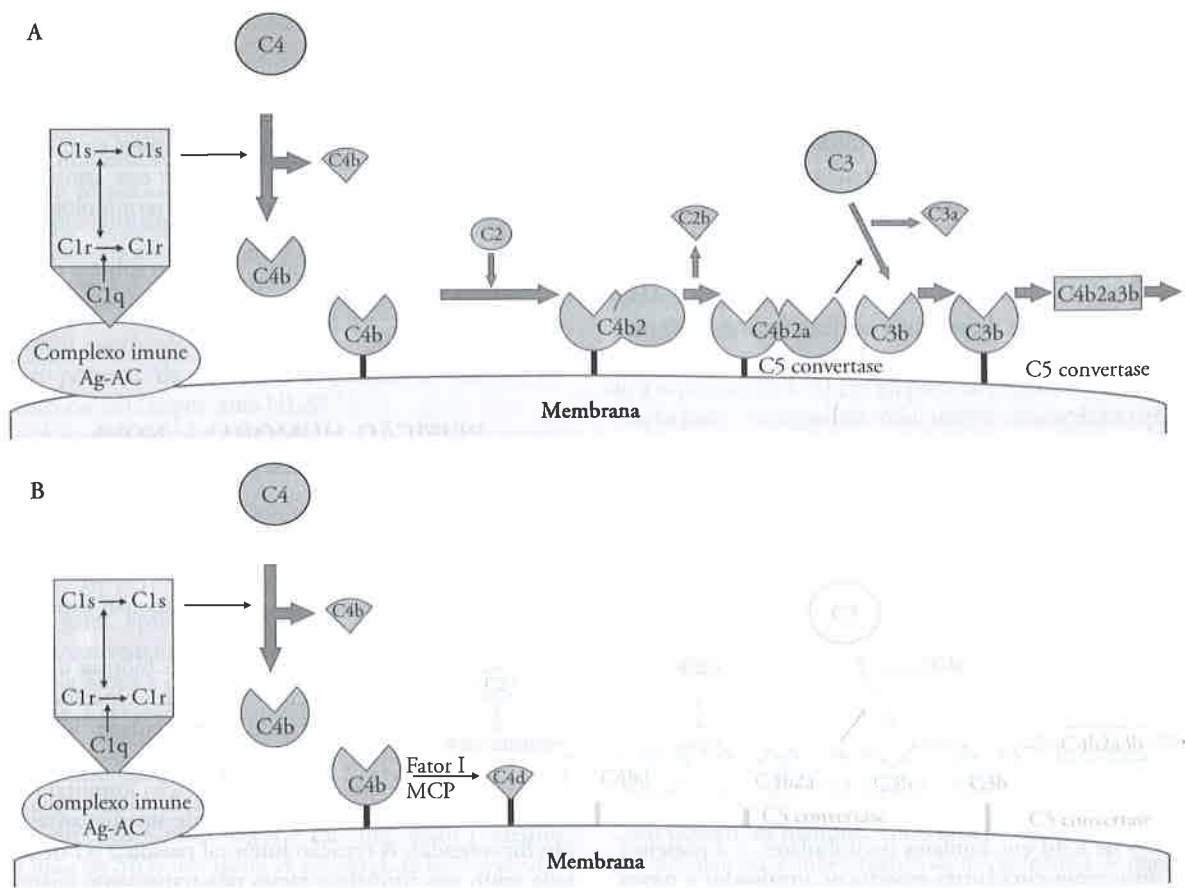


Figura 56.1 – A) Cascata de eventos do sistema complemento (via clássica). B) Formação do fragmento C4d, a partir da clivagem do C4b pelo fator I e protefna co-fator da membrana (MCP).

FORMAS DE DETECTAR C4d

A molécula de C4d pode ser detectada tanto por meio da técnica de imunofluorescência, quanto pela técnica de imunistoquímica (Fig. 56.2).

Em rim normal, não há depósito de C4d. Eventualmente, o C4d pode ser detectado nos glomérulos, em região mesangial (como resultado da ativação fisiológica

do sistema complemento) ou em alça capilar (em casos de toxicidade por inibidores da calcineurina, síndrome hemolítico-urêmica ou recorrência da glomerulonefrite). Nos casos considerados C4d positivos, o depósito desse fragmento é detectado em capilares peritubulares, indicando a ativação da via clássica do complemento, sendo considerado marcador de rejeição humoral. Estudos com dupla marcação evidenciaram que os depósitos

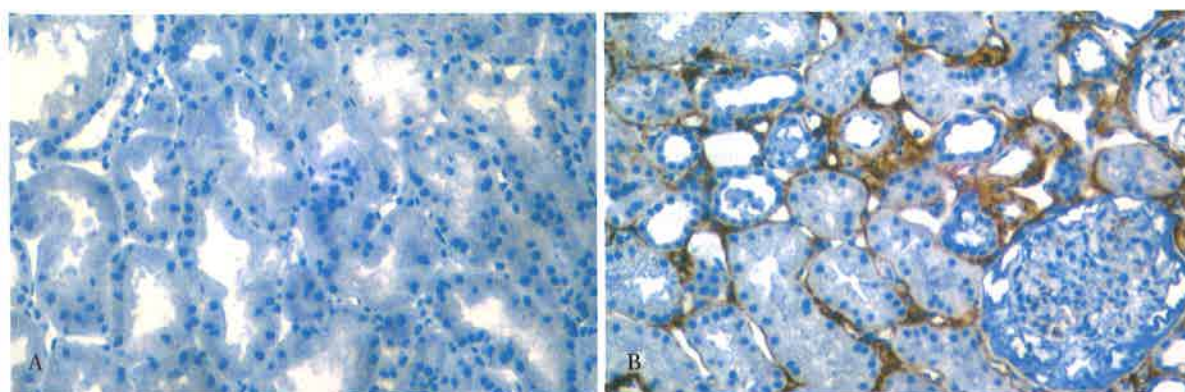


Figura 56.2 – Detecção de C4d em biópsia de enxerto renal, utilizando-se a técnica de imunistoquímica. A) Controle negativo: não há nenhuma marcação de C4d. B) Rejeição humoral aguda: nota-se intensa marcação para C4d em parede de capilares peritubulares, comprometendo mais de 50% do interstício renal (200x).

de C4d se localizam na membrana basal (no colágeno tipo IV) e no endotélio. A positividade do C4d em biópsia é variável, sendo classificado de acordo com o número de capilares peritubulares acometidos em focal mínimo (< 10%), focal (10-50%) e difuso (> 50%)⁶.

Embora a maioria dos trabalhos publicados tenha utilizado a técnica de imunofluorescência para a detecção do depósito de C4d em biópsias, a imunistoquímica também pode ser utilizada, tendo como vantagem a possibilidade de avaliação desse marcador em tecido de parafina, além de permitir análises futuras, pois, diferentemente da imunofluorescência, a marcação é duradoura.

C4d EM TRANSPLANTE RENAL

O primeiro estudo descrevendo a presença de C4d em transplante renal foi publicado em 1991 por Feucht et al⁷, que dois anos mais tarde, analisando biópsias de enxerto renal com diagnóstico de rejeição aguda, correlacionaram, de forma inédita, a presença de C4d em capilares peritubulares com rejeições agudas graves e perda precoce do enxerto³.

Estudos posteriores realizados pelo grupo de Colvin et al e de Böhmig et al foram fundamentais para definir uma nova forma de rejeição aguda, denominada rejeição humoral aguda (RHA), caracterizada por depósito de C4d em capilares peritubulares, e a presença de anticorpos circulantes específicos antidoador e prova cruzada positiva pós-transplante⁸⁻¹¹.

Após a confirmação do C4d em capilares peritubulares como marcador específico da rejeição humoral, a

avaliação multivariada realizada por Lederer et al¹² demonstrou que a presença de C4d é um fator independente de pior prognóstico do enxerto renal.

Em 2000, Takeuchi et al detectaram a presença de C4d em capilares peritubulares em biópsias com diagnóstico de nefropatia crônica¹³, achado esse confirmado por Mauyyedi et al, introduzindo a terminologia de rejeição humoral crônica¹⁴.

Um resumo dos principais trabalhos sobre a detecção de C4d em transplante renal é apresentado no quadro 56.1.

REJEIÇÃO HUMORAL – NOVA DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA

Embora a rejeição mediada por linfócitos T permaneça a forma mais comum de rejeição aguda, a rejeição humoral acomete uma fração substancial de pacientes com enxerto renal e, provavelmente, é a principal causa de perda aguda do enxerto.

A detecção do fragmento C4d em biópsia de enxerto renal é considerada como marcador específico da rejeição humoral, apresentando especificidade de 96% e sensibilidade de 95%⁹. Com a utilização desse marcador, foi possível demonstrar que a rejeição humoral não é exclusiva do período pós-transplante imediato (rejeição hiperaguda). A rejeição humoral passou a ser detectada tanto nos primeiros meses pós-transplante quanto no seguimento tardio dos pacientes transplantados, surgindo assim os termos rejeição humoral aguda (RHA) e rejeição humoral crônica, respectivamente.

Quadro 56.1 – Resumo dos principais estudos analisando a importância do achado de C4d nas biópsias de enxerto renal.

Estudo	Comentários
Zwirner et al ⁵ , 1989	• Primeiro estudo detectando C4d em tecido renal
Feucht et al ⁷ , 1991	• Primeiro trabalho a analisar a expressão de C4d em transplante renal • Presença de C4d em capilares peritubulares em casos de alto risco imunológico (painel de reatividade alto, re-transplante)
Feucht et al ³ , 1993	• A presença de depósitos de C4d em capilares peritubulares correlaciona-se com rejeições agudas graves e perda precoce do enxerto
Collins et al ¹⁰ , 1999 Crespo et al ¹¹ , 2001 Mauyyedi et al ⁹ , 2002 Bohmig et al ⁸ , 2002	• Confirmam que o C4d é crucial para o diagnóstico de rejeição humoral aguda, associado com a presença de anticorpos circulantes específicos antidoador
Lederer et al ¹² , 2001	• O depósito de C4d em capilares peritubulares é um fator independente de pior sobrevida do enxerto renal
Poduval et al ¹⁶ , 2005	• A rejeição humoral aguda tardia C4d+ está associada com infiltrado plasmocitário e hemorragia intersticial
Takeuchi et al ¹³ , 2000	• Primeiro trabalho a identificar C4d em rejeições crônicas
Mauyyedi et al ¹⁴ , 2001	• Introdução da classificação “rejeição humoral crônica”
Regele et al ¹⁷ , 2002	• O fragmento C4d na rejeição humoral crônica está associado principalmente ao achado morfológico de glomerulopatia crônica do transplante

REJEIÇÃO HUMORAL AGUDA (RHA)

Ao contrário da rejeição hiperaguda, que ocorre devido à existência de anticorpos pré-formados (resultado de um estado imunológico de sensibilização prévia), a rejeição humoral aguda pode ocorrer em pacientes previamente não-sensibilizados. No entanto, a RHA é mediada por anticorpos "de novo" antidoador, possivelmente anticorpos anti-HLA e/ou antiendotélio, que ativam a via clássica do complemento. Nesses casos, anticorpos circulantes antidoador são freqüentemente detectados e o *cross match* pós-transplante é positivo (ou seja, *cross match* positivo "de novo"), conseqüência do desenvolvimento de anticorpos anti-HLA^{8,10}.

A prevalência de RHA varia de 3 a 10% dos transplantes renais, sendo que em 20 a 30% das rejeições agudas existe um componente humoral¹⁸.

A RHA pode apresentar-se clinicamente com deterioração brusca da função renal, retardo da função do enxerto ou na forma de síndrome hemolítico-urêmica e, em geral, apresenta baixa taxa de resposta ao tratamento convencional anti-rejeição^{5,11,19}.

Na biópsia do enxerto renal de casos de RHA observa-se a presença marcante de neutrófilos em capilares peritubulares e menos freqüentemente em glomérulos. Além disso, características de rejeição celular aguda, como a presença de infiltrado intersticial composto por linfócitos e macrófagos e tubulite, estão presentes em mais de 50% dos casos. A presença de lesão vascular caracterizada por endarterite é menos freqüente (ocorre em torno de 25% dos casos)^{9,19}. Muitas vezes, o achado histopatológico é o de necrose tubular aguda.

Os achados patológicos típicos de RHA à microscopia óptica, conforme atualização da classificação de Banff 97, incluem neutrófilos em capilares peritubulares, necrose fibrinóide de arteríolas e lesão tubular aguda²⁰.

Em resumo, os critérios para o diagnóstico de RHA incluem:

Evidência imunopatológica da reação humoral – por meio da detecção de depósitos de C4d em capilares peritubulares.

Evidência morfológica de lesão tecidual – presença de pelo menos uma das seguintes alterações:

- neutrófilos em capilares peritubulares;
- necrose fibrinóide em artérias;
- lesão tubular aguda.

Evidência sorológica de anticorpos circulantes específicos antidoador – anticorpos anti-HLA ou contra outros antígenos do endotélio.

REJEIÇÃO HUMORAL CRÔNICA

A rejeição crônica é a principal causa de perda tardia do enxerto renal. Recentemente, com os estudos analisando a expressão de C4d em biópsias de enxerto renal e sua relação com a rejeição humoral, tem-se caracterizado que algumas rejeições crônicas, em especial aquelas que evoluem mais rapidamente para a perda do enxerto renal, estão associadas com um componente humoral ativo.

Nesse contexto, destaca-se o estudo de Regele et al que estudaram pacientes transplantados renais submetidos à biópsia do enxerto por nefropatia crônica do enxerto, no qual demonstraram que em 34% dos casos foram detectados depósitos de C4d em capilares peritubulares¹⁷.

REJEIÇÃO HUMORAL – IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Com os estudos demonstrando o depósito de fragmento C4d, além do conhecimento de novas formas de rejeição humoral (aguda e crônica), foram definidas outras formas de terapêutica tendo como objetivo melhorar a resposta da rejeição humoral ao tratamento, aumentando, assim, a sobrevida do enxerto renal.

A taxa de resposta da rejeição humoral ao tratamento com pulsoterapia com corticosteróide e uso de anticorpo antilinfocitário é muito baixa.

Vários esquemas terapêuticos alternativos vêm sendo propostos para o tratamento da RHA (Tabela 56.1), com resultados promissores. Dentre os quais, destaca-se o emprego da plasmaférese associada à administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV), em dose única ou em duas doses^{21,22}.

Tabela 56.1 – Resumo dos principais modelos terapêuticos sugeridos para a rejeição humoral.

Estudo	Tratamento proposto	Resultado
Rocha et al ²¹ , 2003	PF em dias alternados (média de 4 sessões) + IgIV (2g/kg) em dose única ou duas doses	Sobrevida do enxerto em 1 ano: RHA = 81% RCA = 83%
Lehrich et al ²² , 2005	PF em dias alternados (média de 4 a 6 sessões) + IgIV (2g/kg) em dose única	Sobrevida do enxerto após 2 anos: RHA = 78% RCA = 85% Sem rejeição = 94%
Zachary et al ²⁴ , 2003	PF em dias alternados (média de 4 a 6 sessões) + Ig-CMV	Em apenas 19% dos casos o tratamento foi eficaz, eliminando definitivamente os anticorpos anti-HLA
Montgomery et al ²³ , 2000	PF alternando com IgIV (100mg/kg), até melhora clínica e/ou desaparecimento dos anticorpos antidoador	Apesar do número limitado de casos, a resposta foi muito boa

* p < 0,001 vs. sem rejeição; PF = plasmaférese; IgIV = imunoglobulina intravenosa; Ig-CMV = imunoglobulina hiperimune para citomegalovírus.

Uma outra estratégia terapêutica mais agressiva alterna plasmáfereze e IgIV (100mg/kg), até a melhora clínica e/ou desaparecimento do anticorpo antidoador²³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HALLORAN PF, WADGYMAR A, RITCHIE S, et al: The significance of the anti-class I antibody response. *Transplantation* 49:85-91, 1990.
2. LOBO PI, SPENCER CE, STEVENSON WC, PRUETT TL: Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin. *Transplantation* 59:357-360, 1995.
3. FEUCHT HE, SCHNEEBERGER H, HILLEBRAND G, et al: Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 43:1333-1338, 1993.
4. PLATT JL: C4d and the fate of organ allografts. *J Am Soc Nephrol* 13:2417-2419, 2002.
5. MOLL S, PASCUAL M: Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 5:2611-2618, 2005.
6. FEUCHT HE, MIHATSCH MJ: Diagnostic value of C4d in renal biopsies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:592-598, 2005.
7. FEUCHT HE, FELBER E, GOKEL MJ, et al: Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol* 86:464-470, 1991.
8. BÖHMIG GA, EXNER M, HABICHT A, et al: Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Nephrol* 13:1091-1099, 2002.
9. MAUIYYEDI S, CRESPO M, COLLINS AB, et al: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 13:779-787, 2002.
10. COLLINS AB, SCHNEEBERGER EE, PASCUAL MA, et al: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 10:2208-2214, 1999.
11. CRESPO M, PASCUAL M, TOLKOFF-RUBIN N, et al: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 71:652-658, 2001.
12. LEDERER SR, KLUTH-PEPPER B, SCHNEEBERGER H, et al: Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* 59:334-341, 2001.
13. TAKEUCHI O, OIKAWA T, KOYAMA K, et al: Multilayering of peritubular capillary is a specific diagnostic criterion for immunologic chronic rejection: does a humoral factor contribute in chronic rejection? *Transplant Proc* 32:306-307, 2000.
14. MAUIYYEDI S, PELLE PD, SAIDMAN S, et al: Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 12:574-582, 2001.
15. ZWIRNER J, FELBER E, VOLKER H, et al: Classical pathway of complement activation in normal and diseased human glomeruli. *Kidney Int* 36:1069-1077, 1989.
16. PODUVAL RD, KADAMBI PV, JOSEPHSON MA, et al: Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 79:228-235, 2005.
17. REGELE H, BÖHMIG GA, HABICHT A, et al: Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13:2371-2380, 2002.
18. WATSCHINGER B, PASCUAL M: Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 13:2420-2423, 2002.
19. MAUIYYEDI S, COLVIN RB: Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:609-618, 2002.
20. RACUSEN LC, COLVIN RB, SOLEZ K, et al: Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff' 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 3:708-714, 2003.
21. ROCHA PN, BUTTERLY DW, GREENBERG A, et al: Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 75:1490-1495, 2003.
22. LEHRICH RW, ROCHA PN, REINSMOEN N, et al: Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol* 66:350-358, 2005.
23. MONTGOMERY RA, ZACHARY AA, RACUSEN LC, et al: Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross match-positive recipients. *Transplantation* 70:887-895, 2000.
24. ZACHARY AA, MONTGOMERY RA, RATNER LE, et al: Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 76:1519-1525, 2003.

57

ADLQUAÇÃO E PI SEÇÃO 7 DE HEMODIÁLISE
EM CRIANÇAS

Nefrologia Pediátrica



ADEQUAÇÃO E PRESCRIÇÃO DE HEMODIÁLISE EM CRIANÇAS

Rejane de Paula Meneses



INTRODUÇÃO

A adequação de diálise em crianças é muito mais que um controle de solutos e fluidos, pois a criança é um ser em desenvolvimento e tem suas particularidades. O próprio termo adequar significa pôr-se ou estar em harmonia. Comparativamente ao adulto, possui maior volume de água corporal (VAC) e maior necessidade na oferta líquida, protéica e calórica, com impacto na prescrição da diálise.

Em 1995, por iniciativa da *National Kidney Foundation* (NKF), para promover melhor eficiência na prática da hemodiálise (HD) e melhorar a sobrevida e evolução de pacientes, foi criado um manual de recomendações (*DOQI guidelines*)¹ com base em evidências, opiniões de especialistas e revisão de mais de 11.000 publicações. O foco principal foi padronizar a prática de medidas de adequação e recomendar a dose mínima necessária para adultos, sem função renal residual, submetidos a três sessões de HD por semana¹.

As dificuldades em criar recomendações pediátricas devem-se à relativa baixa incidência de pacientes pediátricos em HD, ou seja, 0,6% dos pacientes americanos em HD têm idade inferior a 20 anos¹. O número reduzido de pacientes pediátricos por centro e o pouco tempo de permanência em HD justificam a falta de grandes estudos e a escassez de dados consistentes na literatura sobre o prognóstico *versus* dose de HD em crianças.

Em muitos países, crianças e adolescentes nem sempre recebem tratamento em centro pediátrico, pela falta de profissionais ou mesmo de formação e experiência na prática da HD em crianças. O alto custo de um centro exclusivamente pediátrico limita sua implantação aos centros maiores. A Europa tem uma característica diferente, com maior desenvolvimento da HD pediátrica,

sendo, em alguns países, a técnica preferencial para crianças com idade superior a 5 anos. A diálise peritoneal (DP) continua sendo a modalidade mais indicada em crianças pequenas, especialmente as menores de 2 anos ou com peso inferior a 10kg. Um estudo multicêntrico europeu relatou os motivos que levaram à escolha da modalidade de diálise: idade (30%), escolha familiar (27%), distância do centro (14%), escolha do paciente (11%), condição social (7%) e impossibilidade técnica (6%)².

Outro importante obstáculo na prática da HD em crianças, principalmente pequenas, é a dificuldade de acesso vascular. De acordo com o *K-DOQI guidelines*¹, a porcentagem de pacientes que realizam HD com cateter deve ser menor que 10%, condição raramente obtida em centros pediátricos. Nos Estados Unidos, apenas 57% das crianças realizam HD com fístula arteriovenosa (FAV)³, havendo hoje um programa de incentivo à confecção precoce de acesso vascular. Na Europa, a maior experiência e o sucesso na confecção de FAV facilitam o ingresso de crianças em programa de HD.

Em nosso meio, é mais comum a prática da DP, sobretudo em lactentes e, muitas vezes, a falta de unidade de HD com experiência nessa faixa etária acarreta transferência tardia da DP para HD, com consequências nutricionais, perda de peritônio, hospitalizações frequentes por peritonite, perda de acuidade auditiva por uso frequente de antibióticos e, inclusive, evolução para peritonite esclerosante, além de comprometer consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Portanto, é fundamental que haja um esforço da comunidade nefropediátrica para o desenvolvimento nessa área.

O serviço de Nefrologia do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba possui dados particulares; hoje temos uma proporção de 46 crianças em HD para 27 em DP,

ou seja, 63% das crianças realizam HD, sendo que 78% destas têm FAV funcional e 22% realizam HD com cateter de duplo lúmen de longa permanência.

Nos últimos 20 anos, houve considerável progresso tecnológico no campo da HD, com o uso de soluções com bicarbonato, controle volumétrico da ultrafiltração (UF), maior disponibilidade de material, condições para modular o perfil de UF, do sódio e do bicarbonato, além da disponibilidade de medicamentos para melhor controle da anemia, da hipertensão arterial (HA), da osteodistrofia e do crescimento. Aprendemos também a utilizar recursos mais acurados de avaliação do "peso seco", contribuindo de forma significativa à melhora da condição cardiovascular. Todos esses fatores reduziram consideravelmente a morbidade de crianças em HD^{4,5}.

Devido às necessidades particulares da criança, a HD deveria sempre ser realizada em centro pediátrico com uma equipe multidisciplinar especializada – composta de médicos, enfermeiras, nutricionista, psicóloga, assistente social e orientadoras pedagógicas –, incluindo pacientes até 18 anos de idade ou mais, dependendo do desenvolvimento físico e psicológico com transição para a unidade de adultos visando à integração social⁶.

A adequação em diálise tem sido tema de estudos há muitos anos, inicialmente para definir a quantidade de toxinas a serem removidas durante a diálise e os métodos mais acurados para quantificar o *clearance* da uréia e, posteriormente, para estabelecer a correlação entre a dose de diálise e o prognóstico do paciente. A medida do Kt/V é um bom indicador de adequação, mas não define o prognóstico isoladamente⁷. Esses estudos levaram a recomendar doses mínimas de HD – Kt/V mínimo de 1,3 e taxa de redução da uréia (TRU) \geq 65% – e a considerar possível benefício de doses mais elevadas, principalmente em crianças, apesar da falta de evidências².

Em crianças, os parâmetros de avaliação são mais complexos, como crescimento, puberdade, desenvolvimento e desempenho escolar. Crianças estão em desenvolvimento constante, portanto há necessidade de adequação constante da diálise. A HD deverá sempre ser prescrita de forma individualizada, com cálculos mais precisos que em adultos, devido às variações no tamanho corporal, no volume sanguíneo total, na oferta nutricional, na diurese residual e também pela frequência de situações catabólicas, como as infecções. A dose da diálise deve adequar-se à oferta nutricional e à função renal residual. Uma terapia nutricional agressiva, muitas vezes por meio de sonda ou de gastrostomia, deve ser instituída precocemente, sobretudo em crianças menores de três anos, para garantir o melhor crescimento e desenvolvimento possível e o bem-estar da criança renal crônica. Em nosso meio, as questões socioeconômicas e o tempo de espera para transplante interferem consideravelmente no prognóstico. Cuidados especiais e constantes são necessários para minimizar os efeitos deletérios da insuficiência renal crônica prolongada em crianças potencialmente desnutridas.

Tem sido demonstrado que crianças que iniciam diálise com atraso de crescimento, abaixo de $-2,5$ z-escore, é fator negativo para o prognóstico e também que a estatura final de pacientes pediátricos transplantados correlaciona-se com a estatura na data do transplante⁸. Dados americanos⁹ mostraram que, entre 1995 e 2002, 49,6% dos pacientes iniciaram diálise com taxa de filtração glomerular (TFG) maior que 10 mL/min/1,73 m² e 7,3% com TFG inferior a 5 mL/min/1,73 m², sendo a TFG média no início da diálise superior em crianças, comparando com adultos ($10,7 \pm 4,6$ versus $8,2 \pm 4,1$ mL/min/1,73 m²).

Graças aos programas de tratamento conservador implantados em centros pediátricos, as crianças têm iniciado o tratamento dialítico em melhores condições clínicas, com menor atraso de crescimento, com início de diálise mais precoce e também com tratamento e prevenção mais precoce da anemia, acidose, hipertensão, osteodistrofia e desnutrição.

ASPECTOS TÉCNICOS E PRESCRIÇÃO DA HEMODIÁLISE EM CRIANÇAS

Diversas inovações desenvolvidas nos equipamentos de HD, por diferentes fabricantes, são relevantes para uma prescrição individualizada, com melhor tolerância e maior segurança em crianças. Máquinas polivalentes permitem a realização de HD convencional, de hemofiltração (HF) ou de hemodiafiltração (HDF), podendo proporcionar maior eficiência^{4,10-13}. Não há estudos sobre os benefícios reais relacionados às inovações tecnológicas pela falta de incentivo à pesquisa nessa área e pela experiência limitada e viabilidade econômica dos centros pediátricos.

A determinação da ultrafiltração (UF) por gradiente de pressão tem menor precisão que o controle direto com sensor de fluxo, circuito fechado ou balança volumétrica¹⁴. Crianças apresentam estreita correlação entre a água corporal total e o índice de massa corporal que variam com a idade, havendo menor capacidade de reposição plasmática, podendo necessitar de altos índices de UF, com vasos mais complacentes, menos sintomas de hipo ou hipervolemia, além da não-verbalização dos sintomas por parte das crianças pequenas¹². A intolerância à remoção do volume de UF desejado é fato comum em crianças e, por outro lado, a obtenção de peso seco adequado e o controle da pressão arterial são fundamentais para evitar alterações miocárdicas funcionais e morfológicas.

Algumas estratégias podem minimizar os sintomas de hipotensão e intolerância, sem comprometer a dose efetiva de HD: a) evitar UF rápida, manter um índice de UF inferior a $1,5 \pm 0,5\%$ do peso corporal por hora ou 5% de perda de peso por sessão^{11,15}; b) optar por um perfil de UF intermitente ou UF sem solução de diálise no início da diálise, preferir solução com bicarbonato e com nível de sódio pelo menos equivalente ao plasma (140-144 mmol/L); c) manter um hematócrito (Ht) acima de 30% ou próximo a 35%; d) desenvolver se possí-

vel um modo de diálise baseado na hemofiltração, preferencialmente hemodiafiltração; e) reduzir a temperatura da solução de diálise apenas em crianças maiores devido ao risco de hipotermia; f) estimular a adesão do paciente em período interdialítico^{1,12,16-18}.

A avaliação do peso seco deve ser freqüente, especialmente em lactentes e adolescentes que apresentam intenso desenvolvimento, o que também deve ser feito em situações de catabolismo, doenças agudas como infecções com redução de oferta alimentar e uso de hormônio de crescimento. Superestimar o peso seco causa sobrecarga de fluidos com conseqüências cardiovasculares e a subestimá-lo acarreta um estado de depleção crônica. Nenhum único método de avaliação é seguro. A avaliação clínica (pressão arterial e edema) e a experiência do profissional devem ser consideradas. Os métodos mais utilizados na prática são: índice cardiotorácico, bioimpedância elétrica¹⁹ e medida ultra-sonográfica do diâmetro da veia cava inferior (VCI). Um diâmetro de VCI entre 8,0 e 11,5mm/m² e um índice de colapso (porcentagem de redução do diâmetro durante a inspiração profunda) entre 40 e 75% é considerado representativo de normovolemia. Esse índice reflete o estado de hidratação²⁰⁻²³. A monitorização contínua do Ht durante a sessão tem sido descrito como bom método de avaliação das variações de volemia que ocorrem durante a HD. Uma redução na volemia superior a 8% por hora durante os primeiros 90 minutos ou superior a 4% por hora no tempo restante pode resultar em hipovolemia. Um aumento de 5% no Ht significa redução de volemia inferior a 15%^{4,12,17}. A determinação plasmática do peptídeo natriurético atrial ou da guanosina-cíclica-monofosfato não tem aplicação prática²⁴. Uma avaliação periódica da situação cardiovascular, com eletrocardiograma, ecocardiografia e monitorização ambulatorial de pressão arterial, é recomendada. O risco cardiovascular em crianças em HD é multifatorial relacionado com a uremia e hipertensão arterial e também, como recentemente descrito, com a disfunção endotelial²⁵⁻²⁷. A inflamação crônica e aguda parece estar mais relacionada com a adequação, dose e *clearance* das citocinas²⁸.

Não é recomendado que o volume extracorporeal total ultrapasse 10% da volemia, incluindo agulhas, linhas e dialisador, principalmente em crianças pequenas. A volemia é de 80mL/kg em crianças com peso inferior a 10kg e 70mL/kg com mais de 10kg. Melhor tolerância é obtida com nível de Ht normal. O volume a ser restituído no final da sessão pode causar sobrecarga e, em crianças muito pequenas, o preenchimento do sistema com solução salina, albumina ou sangue é recomendável. A restituição por gravidade (ar), com cautela e monitorização estrita, deve ser considerada, a fim de limitar a perda sangüínea ou o excesso de volume restituído¹⁴.

Para a realização de HD em crianças pequenas e lactentes, indicam-se linhas sangüíneas de menor diâmetro e volume – 50 a 80mL versus 150mL para adulto –, considerando-se também a biocompatibilidade e o tipo de esterilização preferencialmente livre de óxido de etileno.

A escolha dos dialisadores^{14,29} deve considerar suas características e delas depende uma boa tolerância e eficiência da diálise. É preciso definir quanto se quer dialisar (*clearance* dos solutos), qual o volume de UF e volume extracorporeal que se deseja atingir, além de considerar a biocompatibilidade, o tipo de esterilização e o custo. As membranas podem ser derivadas da celulose ou sintéticas (polissulfona, policarbonato, poliamida ou PMNA) que possuem melhor biocompatibilidade com menor ativação de leucócitos e complemento. A capacidade de adsorção – IL-1, TNF, IL-6, β_2 -microglobulina – é uma característica das membranas sintéticas. A permeabilidade hidráulica é o coeficiente de UF (C_{UF}), que é o volume de ultrafiltrado produzido por hora por mmHg de pressão transmembrana (PTM) determinado com um fluxo de 200mL/min. O C_{UF} depende da superfície e da composição da membrana, podendo variar de 1,7 até 60mL/mmHg de PTM/hora. As membranas de alto fluxo requerem solução de diálise ultrapura devido ao risco de retrofiltração, e seu uso em crianças tem custo-benefício duvidoso¹⁴. A permeabilidade molecular também varia de acordo com o fabricante, mas, em geral, o *clearance* é de 0,8 e 0,9 para uréia, mais baixo para outras toxinas urêmicas como o fosfato e zero para a albumina. Na prática, a maioria das membranas não são permeáveis para peso molecular superior a 20.000 daltons, e as membranas de alta permeabilidade têm potencial para dialisar moléculas médias. A remoção de moléculas médias e a biocompatibilidade da membrana demonstraram benefícios clínicos em adultos, com redução na ocorrência de amiloidose, inflamação, desnutrição, anemia, dislipidemia, manutenção de diurese residual e redução no índice de mortalidade³⁰. O volume de preenchimento do dialisador varia entre 28 e 120mL.

As soluções sofreram modificações consideráveis nos últimos anos^{4,31}. Há preferência pelas soluções compostas de bicarbonato que promovem melhor tolerância, por serem mais fisiológicas. Desenvolveram-se máquinas com bombas de diluição separadas, uma para o concentrado ou pó de bicarbonato livre de cálcio e outra para o concentrado ácido com níveis residuais de acetato e eletrólitos (sódio, potássio, cloro e cálcio). A solução-padrão contém baixo nível de cálcio (1,25mmol/L), pois o uso por via oral de carbonato de cálcio, combinado com nível elevado de cálcio na solução, pode acarretar elevação no produto cálcio x fósforo sérico, responsável por calcificações vasculares que, hoje sabemos, afetam crianças em diálise. Em situações de hipercalcemia, pode-se reduzir o cálcio da solução para 0,75 a 1,25mmol/L e de hipocalcemia pode-se aumentar para 1,75mmol/L. A concentração de glicose encontra-se em nível fisiológico para prevenir hipoglicemia. Nível elevado de glicose ou introdução de alimentação parenteral durante a diálise acarreta mobilização do potássio para dentro da célula, dificultando sua extração. Solução de diálise sem potássio é raramente utilizada pelo risco de hipocalemia, em geral a concentração é de 2mEq/L. No entanto, composições com teor de potássio baixo (1-1,5mEq/L), normal (2-2,5mEq/L) e alto

(3-3,5mEq/L) encontram-se disponíveis para individualização de prescrições. A concentração de sódio aumentou para níveis mais fisiológicos (138-44mEq/L). Uma concentração de sódio acima de 145mEq/L causa sede no período interdialítico, levando a um maior consumo de líquidos. Um sódio abaixo de 138mEq/L, aumenta a incidência de hipotensão e câibras durante a diálise. As novas máquinas permitem modulações no perfil de UF, do sódio e do bicarbonato durante a diálise, a fim de melhorar a tolerância à UF e à retirada de fosfatos. Pode-se, por exemplo, optar por uma concentração maior de sódio no início da sessão, para compensar a redução da osmolaridade causada pelo *clearance* de uréia, melhorando a tolerância e permitindo maior UF inicial. Os perfis mais utilizados são os que permitem a realização de ultrafiltração intermitente com melhor reposição plasmática. A concentração de bicarbonato deve ser mantida em torno de 26 a 28mEq/L. Níveis mais elevados devem ser usados com precaução pelo risco de hipocalcemia, redução no cálcio ionizado e arritmia cardíaca. O fluxo da solução pode ser modulado de acordo com a necessidade, entre 300 e 800mL/min, mas, em geral, utiliza-se o fluxo de 500mL/min. Novas máquinas também permitem trocas térmicas entre o compartimento sanguíneo e a solução de diálise, evitando a hipotermia em crianças pequenas. Um controle de qualidade rigoroso da solução de diálise é importante para evitar contaminações com germes e toxinas.

A anticoagulação pode ser realizada com heparina convencional intermitente, em bolo inicial de 2000UI/m² por via subcutânea no circuito extracorporeal ou em infusão contínua de 20 a 30UI/kg/h ou 400UI/m² por via subcutânea. A heparina de baixo peso molecular tem a vantagem de reduzir o risco de sangramento, com uma dose inicial de 0,5 a 1mg/kg em bolo. Tem sido descrito o uso de anticoagulação regional com citrato em pacientes agudos com maior risco de sangramento³².

O acesso vascular é de fundamental importância para a realização da HD e, sem dúvida, um fator limitante em muitos centros, pois depende da disponibilidade e experiência da equipe cirúrgica. Além da confecção da FAV, cuidados especiais durante as punções, avaliações freqüentes de fluxo, correção precoce das estenoses, evitando-se episódios de trombose, prolongam a sobrevida do acesso⁴. A FAV, em membro não-

dominante, é o acesso vascular preferencial, se possível confeccionado quando a TFG se aproxima de 20mL/min/1,73m², antes de iniciar a HD. Um bom fluxo é obtido apenas alguns meses após a confecção da FAV, principalmente em crianças pequenas. A técnica-padrão de punção é o uso de duas agulhas, mas a agulha única com sistema de dupla bomba de sangue é uma alternativa a ser considerada em caso de dificuldade em dupla punção ou nas primeiras punções. A confecção de FAV com microcirurgia em alguns centros tem demonstrado bons resultados mesmo em crianças menores, sendo de primeira escolha a localização distal, para possibilitar nova tentativa de acesso proximal (veia cefálica) em caso de insucesso e ainda como alternativa pode-se superficializar a veia basilica^{33,34}. Enxertos sintéticos devem ser reservados após exaustivas tentativas com veias autólogas. Um exame detalhado dos vasos, em pré-operatório, é fundamental, assim como também evitar punções venosas no braço selecionado durante as semanas que precedem à confecção. As manobras de dilatação venosa como a imersão do braço em água quente, o uso de torniquetes e exercícios são válidos. A FAV proximal com alto fluxo, próximo a 1.000mL/min, é fator de risco para insuficiência cardíaca. A maior complicação é a trombose conseqüente à estenose. O acompanhamento do fluxo, clinicamente, é feito pelo frêmito e esvaziamento venoso após elevação do braço por meio de ultra-sonografia com Doppler ou monitor de fluxo (*transonic access flow monitoring* – só pode ser utilizado com bomba dupla de diálise e não se adapta a linhas pediátricas).

O cateter venoso é a opção mais utilizada nos Estados Unidos, o que não ocorre na Europa^{33,35}. O acesso pela veia jugular interna é preferencial em relação à veia subclávia por preservar a implantação de possível FAV em membro superior. O acesso femoral pode ser indicado na ausência de outra opção, em caráter transitório, devido ao elevado risco de infecção e trombose. O cateter de duplo lúmen e de longa permanência, com *cuff*, é o mais indicado para crianças, com índice de sobrevida de 60 a 85% em um ano³⁶.

A escolha deve ser guiada pelo peso e distância aproximada entre o local de implantação e câmaras cardíacas, mas infelizmente em nosso meio não dispomos de todas as opções de cateter comercializadas para HD em crianças (Tabela 57.1)³⁷.

Tabela 57.1 – Opções de cateter.

Idade	Peso (kg)	Cateter (<i>french</i> = F)
Recém-nascido	< 3	5F artéria umbilical e 8F veia umbilical (retorno) Duplo lúmen 7F (10-15-20cm)
Lactente	3-10	Duplo ou triplo lúmen 7F (10-15-20cm) Duplo lúmen 8F (12-15-18-24cm) Duplo lúmen 9F (12-15-20cm)
Pré-escolar	11-30	Duplo lúmen 9F (12-15-20cm) Duplo lúmen 10F (15-19,5cm)
Escolares e adolescentes	> 30	Duplo lúmen 11,5F (12-13,5-15-16-19,5-20cm) Duplo ou triplo lúmen 12,5F (12-15-17-19-23-28cm)

O cateter de lúmen único oferece à criança pequena uma boa correlação entre recirculação, volume extracorporeal e eficiência da HD. Trombose é a maior causa de perda de acesso, de 9 a 46% para cateteres³⁸, podendo-se recorrer ao uso de fibrinolíticos locais para desobstrução⁴⁰. Também, a infecção é causa de perda de acesso, podendo-se recorrer ao uso de antibióticos locais ou sistêmicos antes de decidir pela retirada do cateter^{34,39,40}.

Em geral, um fluxo da bomba de sangue (Q_B) entre 150 e 200 mL/min ou 5 a 7 mL/min/kg é suficiente para alcançar uma dose de HD adequada. O fluxo adequado é obtido com as duas punções em locais menos próximos possíveis e em sentido contrário para evitar recirculação, sendo a "arterial" a punção mais próxima da FAV e a "venosa" a mais distante. Em geral, utilizamos agulhas de 17 gauge, mas pode ser necessário o uso de 16 ou 14 gauge, em adolescentes para a obtenção de maior fluxo. O uso do creme anestésico (Emla[®]) representa um grande conforto para as crianças e enfermeiras, proporcionando melhor tolerância e menor risco de traumatismos nas punções⁴¹. Em crianças pequenas, o fluxo é determinado utilizando-se o peso corpóreo: Q_B (mL/min) = (kg + 10) x 2,5.

MEDIDA DE ADEQUAÇÃO E DOSE DE HD

A uréia é a substância monitorizada com maior frequência na prática clínica, como medida da depuração de pequenos solutos, porque é um pequeno soluto prontamente dialisado, o catabólito bruto da proteína, constitui 90% do nitrogênio acumulado na água do organismo entre as sessões de HD e é facilmente medida no sangue. Os métodos tradicionais para quantificar a dose prescrita de HD utilizam a diferença entre a concentração de uréia pré-diálise (C_0) e pós-diálise (C_1), coletando uma amostra de sangue antes e após uma sessão de HD. Nos últimos 20 anos, muitos estudos se dedicaram à determinação da melhor fórmula matemática para quantificar a *clearance* da uréia durante a diálise⁴²⁻⁴⁵.

Para normalizar as diferenças de tamanho do paciente, a dose de HD é descrita como a depuração fracional da uréia, função de seu volume de distribuição. O Kt/V representa o *clearance* da uréia do dialisador (K) multiplicado pela duração (t) da sessão de diálise e dividido pelo volume de distribuição da uréia (V) ou conteúdo corporal da uréia. É um método que considera a UF, a função renal residual e o volume de distribuição da uréia (V), permite verificar se o tratamento prescrito está sendo aplicado e possibilita uma prescrição individualizada calculando o tempo de tratamento, fluxo san-

guíneo e da solução de diálise com diferentes dialisadores. O cálculo do V baseia-se na altura, peso, sexo e idade, sendo as fórmulas utilizadas a de Watson para adultos e a de Mellits-Cheek para crianças^{46,47} (Tabela 57.2). A estimação do V ou da água corporal em crianças é particularmente problemática devido à grande variação no tamanho das crianças e também porque as fórmulas foram desenvolvidas para crianças normais⁴⁸.

Alternativas para melhorar a acurácia da fórmula do Kt/V foram propostas⁴⁹, considerando a perda de peso (UF/peso) e a geração da uréia durante a sessão ($0,008 \times td$). Na fórmula $Kt/V = -\text{Ln} (C_1/C_0 - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times C_1/C_0) \times UF/P$, Ln é o logaritmo natural; C_1/C_0 , o produto uréia pós-diálise ÷ uréia pré-diálise; t , a duração da sessão em horas; UF, o volume de UF em litros; P, o peso pós-diálise em kg.

O cálculo da taxa de redução da uréia (TRU) considera o nível sérico de uréia pré e pós-HD: $TRU = 100 \times (1 - C_1/C_0)$. Tem limitações como medida da adequação de HD, pois não considera a UF na dose efetiva final – a variação do $Kt/V/UF$ pode ser significativa, não calcula o V de acordo com os valores antropométricos e ignora a função renal residual para a depuração da uréia.

Outra questão se relaciona à distribuição da uréia na água corporal total, que se encontra no espaço intra (EIC) e extracelular (EEC), e durante a HD é removida somente do compartimento intravascular do EC (extracelular). A uréia difunde-se facilmente através da parede vascular, motivo pelo qual o equilíbrio entre os componentes intra e extravasculares do EEC ocorre quase que instantaneamente, ao contrário do que ocorre entre o EIC e o EEC, cujo movimento é limitado pelas características do transporte celular da uréia, resultando em desequilíbrio, com concentração de uréia IC (intracelular) maior que EC. Essa diferença entre uréia IC e EC persiste durante toda sessão de HD e prolonga-se por mais ou menos 1 hora após o término⁵⁰. Os modelos cinéticos de uréia (MCU) formais utilizam o valor da uréia pré e pós-diálise no seu cálculo. O modelo unicompartmental negligencia a distribuição compartimental da uréia corporal e seu efeito rebote ou de duplo compartimento, utilizando a amostra de sangue coletada logo ao final da HD, não refletindo a verdadeira massa de uréia removida durante a HD e ocorrendo superestimação. O valor mais preciso seria a uréia equilibrada (eq) encontrada 30 a 60 minutos após o término da sessão (eKt/V)^{51,52}, de difícil realização prática, por isso vários índices foram propostos para estimar C_{eq} , com amostras coletadas 6 ou 15 minutos^{43,53,54} pós-tratamento.

Tabela 57.22 – Fórmula de Mellits-Cheek para o cálculo do V em crianças.

Meninos	Estatura < 132,7cm	$V = -1,927 + (0,465 \times \text{peso (kg)}) + (0,0045 \times \text{estatura (cm)})$
	Estatura > 132,7cm	$V = -21,933 + (0,406 \times \text{peso (kg)}) + (0,209 \times \text{estatura (cm)})$
Meninas	Estatura < 110,8cm	$V = 0,076 + (0,507 \times \text{peso (kg)}) + (0,013 \times \text{estatura (cm)})$
	Estatura > 110,8cm	$V = -10,313 + (0,252 \times \text{peso (kg)}) + (0,154 \times \text{estatura (cm)})$

O conceito de adequação de diálise surgiu a mais de 30 anos com o *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS), realizado em adultos em HD⁵⁵. A análise desse estudo revelou maior índice de hospitalização e óbito quando o *clearance* de uréia (Kt/V) era inferior a 1,0. A dose de HD, por meio da medida do Kt/V, passou a ser internacionalmente monitorizada e conseqüentemente um melhor acompanhamento, maiores cuidados com o estado nutricional, a osteodistrofia e a anemia, resultaram em melhor prognóstico. Uma década mais tarde, estudos prospectivos^{55,56} demonstraram redução significativa na mortalidade para cada aumento de 0,1 no Kt/V, sem maior benefício com um Kt/V acima de 1,3 e TRU maior que 70%. Esses resultados foram considerados na realização do manual da NKF (DOQI) que recomenda a prescrição de uma dose de 1,3 de Kt/V para garantir a administração de um Kt/V de 1,2⁵⁷.

O resultado do segundo grande estudo prospectivo em adultos em HD, o *HEMO study*, sugere que um aumento do *clearance* da uréia não resulta diretamente em melhor prognóstico, mas seria marcador das médias moléculas, e os fatores preditivos de mortalidade foram a idade do paciente, o nível da albumina plasmática e o tempo em diálise no momento do estudo⁵⁵.

Embora a maioria dos estudos pediátricos sobre dose de diálise foi realizada em centros isolados, os resultados indicam relativa importância do *clearance* das pequenas moléculas. Em crianças, tem-se dado grande ênfase ao estado nutricional⁵⁸ e à avaliação do crescimento. Melhor crescimento foi obtido em crianças em HD que receberam uma quantidade de calorias e proteínas maior que a normalmente recomendada, e concomitante Kt/V elevado (2,0, três vezes/semana)⁵⁹, sugerindo que um aumento na oferta calórica e protéica simultânea à maior dose de diálise pode ser a melhor alternativa para se obter um melhor crescimento.

No *NCDS study* e no *HEMO study*, observou-se que o estado nutricional, medido pelo índice de catabolismo protéico (nPCR) e pelo nível sérico de albumina, respectivamente, tem impacto sobre o prognóstico⁵⁵. O nPCR pode ser calculado pelo índice de geração da uréia, derivado da diferença entre a uréia pré e pós-tratamento – estG (ng/min) = [(C₀ x V₀) – (C₁ x V₁)]/t

– sendo C₀ a concentração de uréia pré-diálise e C₁ pós-diálise, V₀ e V₁ = 5,8dL/kg de peso pré e pós-diálise e t = tempo (minutos) entre o final da sessão até o início da próxima. Outro cálculo pode ser realizado por meio da equação modificada de Borah – estnPCR = 5,43 x estG/V₁ + 0,17, sendo V₁ a água corporal total (L) pós-diálise (0,58 x peso em kg).

A interpretação do resultado do nPCR, associado ao Kt/V, é um parâmetro útil para avaliação do tratamento⁶⁰⁻⁶², como evidenciam os exemplos na tabela 57.3⁴⁷.

Em crianças não há grandes estudos, como em adultos, que possam confirmar a correlação entre a dose de diálise e o prognóstico. A experiência de centros pediátricos isolados sugere que um aumento na dose de diálise poderia correlacionar-se com melhor crescimento e função cardíaca^{16,56,57,63,64}. Também tem sido relatado o benefício em prolongar a duração das sessões de HD em crianças, mas o aumento da dose de diálise distribuído em três vezes por semana é uma estratégia não-fisiológica, limitada pelo risco potencial de transtornos hemodinâmicos e eletrolíticos. A HD diária tem demonstrado bons resultados, com melhora da hipertrofia do ventrículo esquerdo, em adultos, e em crianças melhor crescimento e bem-estar⁶⁴⁻⁶⁸. Um estudo piloto⁶⁴ mostrou o impacto da diálise diária em adolescentes não-aderentes, que em centros pediátricos é condição freqüente e motivo de grandes dificuldades no tratamento.

Nos primeiros meses de hemodiálise, em geral, uma das principais metas é atingir o peso seco e a normalização da pressão arterial, além da obtenção de um *clearance* de uréia adequado. A fórmula utilizada para prever o resultado da prescrição é: $-\ln(C_1/C_0) = Kt/V$. Por meio dessa fórmula, é possível aumentar o *clearance* de uréia de três maneiras: elevando-se o coeficiente do *clearance* de uréia do dialisador (K) com o aumento do fluxo da bomba de sangue ou da área de superfície do dialisador, aumentando-se o tempo de diálise ou reduzindo-se a água corporal total do paciente. Essa fórmula também pode ser utilizada para prever o tempo de diálise necessário para se obter determinada porcentagem de redução da uréia com o uso de certo dialisador a determinado fluxo sanguíneo, para conferir o V⁴⁷.

Tabela 57.3 – Exemplos práticos de interpretação dos resultados do Kt/V e do nPCR.

	Caso 1			Caso 2			Caso 3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Meses									
Peso (kg)	34,3	35,2	36,1	34,3	35,2	36,1	34,0	32,5	31,3
spKt/V	1,40	1,32	1,20	1,40	1,32	1,20	1,40	1,32	1,45
nPCR	1,20	1,15	1,18	1,20	0,90	0,65	1,05	0,95	0,88
Conclusão	Ganho real de massa corporal			Ganho irreal de massa Acúmulo de fluidos Piora nutricional			Perda da massa corporal Piora nutricional Bom Kt/V		
Recomendação	Aumentar a dose de diálise			Terapia nutricional Aumentar a UF			Terapia nutricional		

A primeira sessão de diálise é importante para se adquirir a confiança da criança e da família. O local de punção deve ser cuidadosamente escolhido, com aplicação prévia de creme anestésico 1 hora antes da inserção da agulha. Para evitar traumatismo do endotélio vascular, observar a pressão no nível de aspiração arterial, que não deve ser inferior a -150mmHg e no nível de retorno venoso que não deve ser superior a +200mmHg. Durante a primeira sessão, também é recomendável manter um baixo fluxo, $\leq 3\text{mL/kg}$ ou 90mL/min , para prevenir síndrome de desequilíbrio por remoção rápida de solutos (*clearance* da uréia $< 3\text{mL/min/kg}$ é recomendado). Um *clearance* muito elevado de pequenas moléculas acarreta síndrome de desequilíbrio durante a diálise, em geral após a primeira hora de diálise, ocorrendo cefaléia, náuseas, vômitos, sonolência, tendência hipertensiva (com pequena diferença entre a pressão sistólica e a diastólica) ou até mesmo convulsão. A duração não deve ultrapassar 3 horas ou adaptada de acordo com a UF desejada. O uso de infusão de manitol - 1g/kg em 1 a 2 horas durante a diálise - é efetivo na prevenção da síndrome.

A velocidade do fluxo sanguíneo, a duração da sessão e o número de sessões por semana devem ser progressivamente aumentados de acordo com a necessidade do paciente. Em geral, o fluxo de 150 a 200mL/min/m^2 e três sessões por semana de 3 a 4 horas de duração são suficientes para se obter um Kt/V de 1,2 para 1,4⁵⁵. A frequência e a duração da HD devem ser ajustadas de acordo com a tolerância à UF e a obtenção de peso seco.

Em crianças pequenas é fundamental a adequação da frequência e duração das sessões de HD, especialmente quando pesam menos de 10kg, quando em geral necessitam de mais de três sessões - quatro ou cinco por semana - para garantir nutrição adequada, pois a dieta em lactentes é basicamente láctea⁶⁹. O volume de fluido a ser restituído no final da sessão deve ser limitado, utilizando-se preferencialmente solução de glicose em vez de solução salina, especialmente em lactentes sem diurese residual⁶⁹.

A sessão de HD deve ser considerada como parte do tratamento, sendo a adequação da dieta e a terapia interdialítica merecedora de igual atenção. Um ganho de peso superior a 10% do peso seco, no período interdialise, em geral se correlaciona à não-aderência⁶⁹, com risco constante de hipercalemia, edema pulmonar, hiperparatireoidismo e comprometimento cardiovascular^{70,71}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANONYMOUS: NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37(Suppl 1): S7-S64, 2001.
2. FISCHBACH M, EDELFONTI A, SCHRÖDER C, et al: Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 20:1054-1066, 2005.
3. LEONARD MB, DONALDSON LA, HO M, et al: A prospective cohort study of incident maintenance dialysis in children: the NAPRTC study. *Kidney Int* 63:744-755, 2003.
4. GOLDSTEIN SL, SMITH CM, CURRIER H: Non invasive interventions to decrease hospitalization and associated costs for pediatric patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 14:2127-2131, 2003.
5. FISCHBACH M, TERZIC J, MENOUEUR S, et al: Hemodialysis in children: principles and practice. *Semin Nephrol* 21:470-479, 2001.
6. WATSON AR, SHOOTER M: Transitioning adolescents from paediatric to adult dialysis units. *Adv Perit Dial* 12:176-178, 1996.
7. GOTCH FA, SARGENT JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534, 1985.
8. FURTH SL, STABLEIN D, FINE RN, et al: Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 109:909-913, 2002.
9. SEIKALY MG, SALHAB N, BROWNE R: Patterns and time of initiation of dialysis in US children. *Pediatr Nephrol* 20:982-988, 2005.
10. FISCHBACH M: Use of hemodiafiltration in children. *Semin Dial* 7:409-412, 1994.
11. CANAUD B, BOSCH JY, LERAY H, et al: On line hemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 5):3-11, 1998.
12. JAIN SR, SMITH L, BREWER ED, et al: Non-invasive intravascular monitoring in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol* 16:15-18, 2001.
13. VAN HOECK KJM, LILLEN MR, BRINKMAN DC, et al: Comparing a urea kinetic monitor with Daugirdas formula and dietary records in children. *Pediatr Nephrol* 14:280-283, 2000.
14. DASCHNER M, SCHAEFER FS: Technical aspects of the hemodialysis procedure, in *Pediatric Dialysis*, edited by Warady BA, Schaefer FS, Fine RN, Alexander SR, Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers, 2004, pp 91-111.
15. TWARDOWSKI ZJ: We should strive for optimal hemodialysis: a criticism of the hemodialysis adequacy concept. *Hemodial Int* 7:5-6, 2003.
16. CHADHA V, BLOWLEY DL, WARADY BA: Is growth a valid outcome measure of dialysis clearance in children undergoing peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 21(Suppl 3):S179-S184, 2001.
17. SCHROEDER KL, SALLUSTO JE, ROSS EA: Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant* 19:652-656, 2004.
18. FISCHBACH M, MENGUS L, SIMEONI U, et al: Dialyse a double profil: ultrafiltration et sodium variables. Description et validation clinique chez l'enfant. *Néphrologie* 12:179-183, 1991.
19. WUHL E, FUSH CH, SCHARER K, et al: Assessment of total body water in paediatric patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11:75-80, 1996.
20. CHERIEX EC, LEUNISSEN KML, JANSSEN JHA, et al: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of dry body weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4:563-568, 1989.
21. SOMMEZ F, MIR S, OZYUREK AR, et al: The adjustment of postdialysis dry weight based on non-invasive measurements in children. *Nephrol Dial Transplant* 11:1564-1567, 1996.
22. KATZARSKI KS, CHARRA B, LAURENT G, et al: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:459-465, 1997.
23. DIETEL T, FILLER G, RYSZARD G, et al: Bioimpedance and inferior vena cava diameter for assessment of dialysis dry weight. *Pediatr Nephrol* 14:903-907, 2000.
24. SITTE T, HOLZGARTNER V, WOLFRAM G, et al: Assessment of hypervolemia by cyclic 3,5-guanosine monophosphate in pediatric patient on hemodialysis. *Nephron* 83:287-288, 1999.
25. LILLEN MR, KOOMANS HA, SCHRÖDER CH: Hemodialysis acutely impairs endothelial function in children. *Pediatr Nephrol* 20:200-204, 2005.

26. ROBINSON RF, NAHATA MC, SPARKS E, et al: Abnormal left ventricular mass and aortic distensibility in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 20:64-68, 2005.
27. MITSNEFES MM, KIMBALL TR, BORDER WL, et al: Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 65:1461-1466, 2004.
28. GOLDSTEIN SL, CURRIER H, WATTERS L, et al: Acute and chronic inflammation in pediatric patients receiving hemodialysis. *J Pediatr* 143:653-657, 2003.
29. BOURÉ T, VANHOLDER R: Which dialyzer membrane to choose? *Nephrol Dial Transplant* 19:293-296, 2004.
30. VANHOLDER RC, GLORIEUX GL, DE SMET RV: Back to the future: middle molecules, high flux membranes and optimal dialysis. *Hemodial Int* 7:52-57, 2003.
31. LOCATELLI E, COVICA, CHAZOT C, et al: Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 19:758-796, 2004.
32. STRAZDINS V, STEFANIDIS V, WATSON AR, et al: Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 19:199-207, 2004.
33. BOURQUELOT P, CUSSENOT O, CORBI P, et al: Microsurgical creation and follow up of arteriovenous fistulae for chronic hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 4:156-159, 1990.
34. REVERS SP, SCHER LA, SHEEKAN E, et al: Basilic vein transposition: an underused autologous alternative to prosthetic dialysis angioaccess. *J Vasc Surg* 18:391-396, 1993.
35. BUNCHMAN TE: Pediatric hemodialysis: lessons from the past, ideas for the future. *Kidney Int* 53 (Suppl):S64-S67, 1996.
36. SCHARMA A, ZILLERUEDO G, ABITBOL C, et al: Survival in children on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 13:245-248, 1999.
37. KIESSLING SG, SOMERS MJG: Hemodialysis in children, in *Clinical Dialysis* (4th ed), edited by Nissenson AR, Fine RN, New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005, pp 293-307.
38. GOLDSTEIN SL, MACIEROWSKI CT, JABS K: Hemodialysis catheter survival and complication in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1:74-77, 1997.
39. McDOWELL DE, MOSS AH, VASILAKIS C, et al: Percutaneously placed dual lumen silicone catheters for long-term hemodialysis. *Am Surg* 59:569-573, 1993.
40. BRITTINGER WD, WALKER G, TWITTENHOFF WD, et al: Vascular access for hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 11:87-95, 1997.
41. CHOY L, COLLIER J, WATSON AR: Lignocaine-prilocaine cream or amethocaine gel for venepuncture. *Acta Paediatr* 88:961-964, 1999.
42. DAUGIRDAS JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4:1205-1213, 1993.
43. GOLDSTEIN SL, SOROF JM, BREWER ED: Natural logarithmic estimates of Kt/V in the pediatric hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 33:518-522, 1999.
44. SHARMA A, ESPINOLA P, BELL L, et al: Multicompartment urea kinetics in well-dialysed children. *Kidney Int* 58:2138-2146, 2000.
45. MADUELL F, GARCIA-VALDECASAS J, GARCIA H, et al: Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 12:1928-1933, 1997.
46. CHEEK DB, MELLITS D, ELLIOTT D: Body water, height and weight during growth in normal children. *Am J Dis Child* 112:312-317, 1966.
47. GOLDSTEIN SL: Prescribing and monitoring hemodialysis, in *Pediatric Dialysis*, edited by Warady BA, Schaefer FS, Fine RN, Alexander SR, Dordrecht/Boston/London, Kluwer Academic Publishers, 2004, pp 135-145.
48. MENDLEY SR, MAJKOWSKI NL, SCHOELLER DA: Validation of estimates of total body water in pediatric dialysis patients by deuterium dilution. *Kidney Int* 67:2056-2062, 2005.
49. DAUGIRDAS JT, SCHNEDITZ D: Postdialysis urea rebound: measurement prediction and effects of regional blood flow. *Dial Transplant* 23:166-173, 1994.
50. FISCHBACH M, BOUDAILLIEZ B, FOULARD M: Phosphate end dialysis value: a misleading parameter of hemodialysis efficiency. *Pediatr Nephrol* 11:193-195, 1997.
51. BUUR T, BRADBURY MG, SMYE SW, BROCKLEBANK JT: Reliability of hemodialysis urea kinetic modeling in children. *Pediatr Nephrol* 8:574-578, 1994.
52. MARSENIC O, PECO ANTIC A, JOVANOVIĆ O: Comparison of two methods for predicting equilibrated Kt/V (eKt/V) using true eKt/V value. *Pediatr Nephrol* 13:418-422, 1999.
53. GEDDES CC, TRAYNOR J, WALBAUM D, et al: A new method of post dialysis blood urea sampling: the stop dialysate flow method. *Nephrol Dial Transplant* 15:517-523, 2000.
54. GOLDSTEIN SL, BREMER ED: Logarithmic extrapolation of a 15 minute postdialysis BUN to predict equilibrated BUN and calculate double pool Kt/v in the pediatric hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 36:98-104, 2000.
55. GOLDSTEIN SL: Adequacy of dialysis in children: does small solute clearance really matter? *Pediatr Nephrol* 19:1-5, 2004.
56. SHARMA A: Reassessing haemodialysis adequacy in children: the case for more. *Pediatr Nephrol* 16:283-290, 2001.
57. BELL L, ESPINOSA P: Intensive in center hemodialysis for children: a case for longer dialysis duration. *Hemodial Int* 7:290-295, 2003.
58. BREWER ED: Pediatric experience with intradialytic parenteral nutrition and supplemental tube feeding. *Am J Kidney Dis* 33:205-207, 1999.
59. TOM A, MCCAULEY L, BELL L, et al: growth during maintenance hemodialysis: impact of enhanced nutrition and clearance. *J Pediatr* 134:464-471, 1999.
60. HARMON WE: Kinetic modeling of hemodialysis in children. *Semin Dial* 7:392-397, 1994.
61. MARSENIC O, PAVLICIC D, PECO-ANTIC A, et al. Prediction of equilibrated urea in children on chronic hemodialysis (HD) (abstract). *Perit Dial Int* 20(Suppl 1):S95, 2000.
62. EVANS JHC, SMYE SW, BROCKLEBANK JT: Mathematical modeling of haemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 6:349-353, 1992.
63. BAKKALOGLU SA, EKIM M, KOVAK G, et al: Impact of dialysis adequacy on cardiac function in pediatric CAPD patients. *Perit Dial Int* 21:395-400, 2001.
64. FISCHBACH M, TERZIC J, LAUGEL V, et al: Daily on line hemodiafiltration: a pilot experience in children. *Nephrol Dial Transplant* 19:2360-2367, 2004.
65. MADUELL F, NAVARRO V, TORREGROSA E, et al: Change from three times a week on line hemodiafiltration to short daily on line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64:305-313, 2003.
66. TRAEGER J, GALLAND R, ARKOUCHE W, et al: Short daily hemodialysis: a four year experience. *Dial Transplant* 30:76-86, 2001.
67. PIERRATOS A: Introduction: entering the era of daily hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 8:223-226, 2001.
68. CAN CT, FLORAS JS, MILLER JA, et al: Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61:2235-2239, 2002.
69. FISCHBACH M, TERZIC J, MENOUEUR S, et al: Hemodialysis in children: principles and practice. *Semin Nephrol* 21:470-479, 2001.
70. OH J, WUNSCH R, TURZER M et al: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100-105, 2002.
71. GOODMAN WG, GOLDIN J, KUIZON BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-1483, 2000.

PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NA INFÂNCIA E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Ana Karina C. Dantas
Olberes Vitor Braga de Andrade
Vanda Benini



INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) vem estabelecendo-se como um grande problema de saúde mundial. Durante a última década, a população em diálise no mundo tem crescido em média 7% ao ano. Dados atuais relatam que aproximadamente um milhão de pessoas no mundo inteiro está em terapia de substituição renal e, de acordo com estimativas confiáveis, o número de pacientes em diálise crônica deverá dobrar nos próximos 10 anos. O total de custo cumulativo gasto com terapia de substituição renal na próxima década deverá exceder US\$ 1 trilhão, um painel surpreendente sob qualquer ponto de vista¹. Nos EUA, a prevalência de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) em crianças aumentou 33% entre 1990 e 2001². É indiscutível que as terapias de substituição renal (diálise e transplante renal) têm aumentado a sobrevida dos pacientes (adultos e crianças) com IRCT e, na maioria dos casos, provê uma boa qualidade de vida, porém, a quantidade de pacientes novos supera o número de óbitos e um aumento crescente nessa população vem sendo notado. Devido a esse cenário, observamos uma grande necessidade de identificação de terapias que visem retardar e minimizar a evolução e progressão da doença renal¹.

Com relação à população pediátrica, a sobrevida a longo prazo de crianças com IRCT tem aumentado nos últimos 20 anos, mas a taxa de mortalidade ainda permanece elevada, e dentre os principais fatores de risco associados destacam-se a permanência prolongada em diálise e a hipertensão arterial persistente. A prevalência de morbidade nessa população é elevada entre aqueles pacientes que atingem a idade adulta, e até meados dos anos 80 as terapias de substituição renal e seus resultados nessa faixa etária ainda eram muito controversos. Após esse período, fatores como a melhora nutri-

cional, a substituição do acetato por bicarbonato nos banhos de hemodiálise, a introdução de diálise peritoneal cíclica contínua, o uso da eritropoetina humana recombinante, a terapia com hormônio do crescimento e a introdução da ciclosporina após o transplante renal, entre outros, contribuíram de forma marcante para a diminuição da morbimortalidade desses pacientes^{3,4}. Todos os estudos têm mostrado diminuição substancial da mortalidade nos últimos 25 anos, especialmente nos grupos etários mais jovens, porém essa tendência em relação à melhora na sobrevida também tem diminuído dramaticamente durante esse período. Vale ressaltar que as taxas de sobrevida das crianças em terapia de substituição renal crônica variaram de 79 a 82% nos últimos 10 anos e de 66 a 79% nos últimos 20 anos. Embora a taxa de mortalidade desses pacientes venha mantendo-se relativamente estável nesse período, ela é cerca de 30 vezes maior que aquela esperada para essa faixa etária, valores esses ainda inaceitavelmente elevados⁵⁻⁷.

As anomalias congênitas (refluxo vesicoureteral, hipoplasia/displasias etc.) constituem as principais causas de IRCT, particularmente em lactentes e pré-escolares, enquanto as glomerulopatias, incluindo a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), vasculites, nefropatias hereditárias etc., apresentam maior evidência em crianças maiores^{2,7,8}. Alguns desses pacientes, assim como ocorre no *diabetes mellitus*, evoluem posteriormente para insuficiência renal crônica. Esse período de detecção da doença na infância e o desenvolvimento posterior para IRCT, como ocorre na nefropatia diabética, constitui uma oportunidade única para a aplicação de estratégias de monitorização, prevenção e terapêuticas para minimizar a progressão da doença renal crônica.

Até recentemente, pouco se sabia com relação às conseqüências da IRCT naquelas crianças que atingi-

am a idade adulta e, além disso, tais dados eram pouco confiáveis. Apenas nos últimos anos surgiram os primeiros estudos nesse sentido, e por isso é tempo de refletir sobre o que tem sido aprendido e como podemos melhorar futuramente as expectativas dos nossos pacientes⁴.

COMO PODEMOS DIMINUIR O CRESCIMENTO GLOBAL DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO FUTURO?

No mundo da nefrologia, o século 21 representou um período de revolução no que concerne ao enfoque do manejo da doença renal crônica². Porém, até o momento, não há cura definitiva para a maioria das doenças renais adquiridas e também nem expectativa racional que a terapia gênica esteja disponível amplamente em breve para tratar as formas genéticas de doenças renais, tais como a doença renal policística. O transplante renal encontra limitações no tempo de sobrevida do enxerto, um problema mundial que ainda não parece que será resolvido pelo xenotransplante em um futuro próximo ou imediato. Dessa forma, o melhor que podemos fazer até o momento é concentrar nossos esforços na prevenção da progressão da doença renal¹.

MECANISMOS DE PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL

Nos últimos 20 anos, pesquisas experimentais e em humanos têm auxiliado no entendimento dos mecanismos de progressão das doenças renais crônicas e sinalizado possíveis métodos preventivos^{1,3}. Até o presente contexto, a "progressão de doença renal" refere-se a uma diminuição irreversível progressiva no ritmo de filtração glomerular (RFG) devido a danos estruturais na vascularização renal, túbulos ou interstício⁹.

Entre as várias teorias sobre a fisiopatologia de progressão das nefropatias, a mais convincente sugere que a redução do número de néfrons após uma lesão inicial comprometerá progressivamente os néfrons remanescentes, os quais sofrerão as conseqüências adaptativas dos aumentos de pressão e fluxo glomerular¹⁰, conforme demonstrado em modelos experimentais de redução de massa renal usados largamente, em que os néfrons remanescentes sofrem hipertrofia, redução da resistência arteriolar e aumento do fluxo sanguíneo glomerular^{10,11}. Além dos efeitos deletérios da perda "adquirida" de néfrons, a deficiência congênita do número total desses também causa dano glomerular progressivo. Indivíduos que nascem com oligomeganeftonia congênita (diminuição importante do número de néfrons ao nascimento) desenvolverão potencialmente glomerulosclerose e IRCT¹².

O aumento de pressão no capilar glomerular compromete a função de seleção e tamanho da barreira de filtração e causa ultrafiltração excessiva de proteínas em modelos animais^{3,13}. A presença de proteinúria sempre foi reconhecida historicamente como marcador de doen-

ça renal, porém, em 1986, Bertani et al sugeriram que as proteínas filtradas através da parede do capilar glomerular poderiam possuir características tóxicas intrínsecas e, dessa forma, contribuir para a progressão da doença renal¹⁴. Consistente com essas observações experimentais, demonstrou-se que em humanos portadores de nefropatias, a evolução dessas era mais rápida quanto mais elevada e não-seletiva fosse a proteinúria¹⁵⁻¹⁹. Esses achados vão de encontro com a observação de que pacientes com proteinúria nefrótica apresentam prognóstico pior que aqueles com proteinúria não-nefrótica²⁰.

No desenvolvimento da progressão da doença renal, é ponto pacífico que a maioria dos pacientes apresenta um declínio crônico ao longo dos anos, antes que as terapias de substituição renal sejam necessárias. Esse processo não-específico progride, mesmo quando a agressão inicial deixa de estar presente e inclui lesões histológicas comuns como fibrose tubulointersticial, atrofia tubular e esclerose glomerular, independente da causa primária.

Os estudos clínicos têm fornecido amplas provas de que a hipertensão e o grau de proteinúria são fatores importantes no que concerne à progressão da doença renal e o papel desses mecanismos na progressão da nefropatia crônica tem sido revisado por vários autores^{8,21}. O dano endotelial resultante da hiperfiltração glomerular leva ao aumento na produção local de angiotensina II (AII) como parte da resposta hemodinâmica. Classicamente, a AII aumenta o tônus vascular da arteríola aferente e preferencialmente da eferente, modulando, dessa forma, a pressão do capilar intraglomerular e a taxa de filtração glomerular. Além dos efeitos hemodinâmicos da AII, seus efeitos não-hemodinâmicos têm sido realçados por vários estudos⁸. Esses achados sugerem que a AII pode alterar as propriedades de permeabilidade e seletividade da barreira de filtração glomerular por mediar a contração dos processos podais e, em última análise, modificar a arquitetura do diafragma em fenda, permitindo o escape de proteínas para o espaço urinário mais facilmente¹.

Outras substâncias também têm sido reconhecidas como participantes dos mecanismos de progressão de doença renal, como, por exemplo, a aldosterona, possivelmente por meio do aumento da expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) que pode levar à fibrose renal e miocárdica^{9,12}; a endotelina, um peptídeo vasoativo, envolvida na reabsorção tubular de proteínas e com propriedades pró-inflamatórias, que provavelmente age por estimulação de fibroblastos intersticiais, leva à proliferação e geração da matriz extracelular e ativação de monócitos, com subsequente produção de fator de crescimento transformador-beta (TGF- β), contribuindo, dessa forma, para remodelação intersticial e cicatriz renal²².

Outras variáveis devem, certamente, contribuir para a progressão da doença renal, independente ou até com grande correlação com os fatores fisiopatológicos citados neste texto. Dessa forma, fatores potenciais de cará-

ter genético, tais como HLA, polimorfismo genético (renina e angiotensina), intensidade da agressão renal, doença de base, idade de comprometimento renal na infância (traduzindo em número potencial de néfrons com ou sem alterações estruturais), além de fatores gestacionais e histológicos, podem, enfim, influenciar na progressão da DRC⁸.

PAPEL DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

Tradicionalmente, o SRA foi considerado um sistema endócrino. Nessa visão, a glicoproteína angiotensinogênio, produzida no fígado, é clivada pela renina que é liberada pelas células justaglomerulares renais, gerando a angiotensina I, que por sua vez é convertida, através da enzima de conversão da angiotensina (ECA), em angiotensina II (ANG II).

Recentemente, tornou-se aparente que o SRA é muito mais complexo do que se pensava. As provas acumuladas sugerem que os sistemas locais geradores de angiotensina existem em vários tecidos, entre eles, os rins, no qual tal sistema foi encontrado de forma completa com todos os seus componentes nas células dos túbulos proximais. A produção local de ANG II a esse nível é independente da regulação pelos mecanismos do SRA sistêmicos²³.

A lesão renal ativa o SRA local direta e indiretamente, por exemplo, por meio da 1,25-diidroxivitamina-D₃ e da proteinúria. A 1,25-diidroxivitamina-D₃ é um regulador negativo do SRA e suprime a expressão da renina. Quando há redução dessa vitamina, conforme ocorre precocemente na insuficiência renal, o SRA escapa à inibição da retroalimentação, estimulando a transcrição da renina e levando a um aumento local de AII. Da mesma maneira, a proteinúria é um potente estimulador do SRA nas células dos túbulos proximais²⁰. A ANG II é um dos principais responsáveis pela progressão da doença renal, agindo por meio de seus efeitos hemodinâmicos e não-hemodinâmicos (pró-inflamatórios e fibrogênicos)⁸.

Dentre as principais ações da ANG II na progressão da DRC, destacam-se²³:

- Vasoconstrição.
- Expressão de vasoconstritores (endotelina) e inibição de vasodilatadores (óxido nítrico, peptídeo natriurético atrial).
- Mediador da hipertensão e da hiperfiltração glomerular.
- Aumento da proteinúria por efeitos hemodinâmicos e não-hemodinâmicos (modificação das características da barreira de filtração glomerular e supressão da nefrina).
- Aumento da reabsorção tubular de proteínas.
- Estimulação ou inibição dos transportadores tubulares (dose-dependentes).
- Indução de citocinas fibrogênicas (TGF-β).
- Estimulação do crescimento tubular e glomerular (proliferação e hipertrofia).
- Indução de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (interleucina-6, interleucina-8, osteopontina,

RANTES – reguladores de ativadores de células T normais expressadas e secretadas – e proteína 1 quimioatrativa de monócitos – MCP-1).

- Geração de radicais livres e ativação do fator nuclear-kappa β (NF-κβ).
- Estimulação da proliferação de fibroblastos e facilitação da proliferação de linfócitos.
- Aumento da expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e de receptores de lipoproteínas específicos.

Vias de Produção da AII

Antigamente se pensava que a ECA era a única via responsável pela geração da ANG II, porém esse paradigma foi recentemente questionado com a descoberta da geração de ANG II por outras enzimas que não a ECA em tecidos cardiovasculares, como, por exemplo, a quimase da protease da serina²³. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) não inibem a atividade dessa quimase, mas, atualmente, tal enzima pode ser inibida por inibidores quimase-específicos. Foi demonstrado que mais de 80% da formação de ANG II no coração e mais de 60% nos vasos sanguíneos pode ser devida à quimase. Em modelos animais, foi observado que os inibidores específicos da quimase atenuaram a fibrose cardíaca e a expressão da TGF-β mediada pela ANG II. A presença dessa enzima em nível renal foi demonstrada recentemente em pacientes diabéticos, podendo representar uma via alternativa de formação de ANG II intra-renal, pelo menos nesses pacientes.

Além da ECA e da quimase, outras enzimas, incluindo a geradora de angiotensina II sensível à quimostatina (CAGE), foram capazes de desempenhar um papel, provavelmente menor, na geração de ANG II, contribuindo com menos de 2% da geração desse peptídeo tecidual total, embora tal proporção possa ser alterada em tecidos doentes^{21,23}.

Receptores da AII

A angiotensina II atua por meio de dois subtipos de receptores: AT₁ e AT₂, que são expressos de forma diferente nos rins. Ambos os receptores são regulados no desenvolvimento, mas o receptor AT₂ é muito mais expresso no rim fetal, sendo regulado negativamente após o nascimento. Durante o desenvolvimento renal, a maturação do receptor AT₁ torna-se mais abundante^{21,23}.

Os efeitos fisiológicos clássicos da AII são mediados principalmente pelo receptor AT₁, envolvendo vasoconstrição, liberação de vasopressina e aldosterona, retenção de sódio e água, facilitação simpática, assim como funções relacionadas com a proliferação celular, hipertrofia ventricular esquerda, nefrosclerose, disfunção endotelial e neoformação da íntima, além de processos que favorecem a trombose. Nos rins, a AII também parece exercer ação direta sobre as células mesangiais que expressam receptores AT₁, estimulando a geração local do TGF-β, elemento relacionado à fibrogênese, contribuindo, dessa forma, na progressão da glomerulosclerose²⁴. A expressão desse receptor é induzida

por vários estímulos, incluindo hipercolesterolemia e alterações na osmolaridade e regulada negativamente por concentrações elevadas da AII.

A função do receptor AT_2 é menos clara, mas tem sido proposto que a ativação desse receptor antagoniza as funções mediadas pelo receptor AT_1 , proporcionando um controle por retroalimentação negativa. Foi demonstrado por alguns autores que a ativação desses receptores diminui a pressão sanguínea, inibe o crescimento e induz a diferenciação celular, além de interferir na apoptose com efeitos antiproliferativos e de remodelação celular. Porém, algumas provas recentes sugerem que a hipertrofia celular e alguns efeitos pró-inflamatórios (por meio da indução do fator nuclear kappa β) podem ser mediados por ativação de receptores AT_2 sob algumas circunstâncias. Provas adicionais dos potenciais efeitos adversos da estimulação do receptor AT_2 são fornecidas por estudos *in vivo*, que demonstram que bloqueadores do receptor AT_2 apresentam efeitos anti-inflamatórios em modelos de lesão renal, estando, dessa forma, associados à atenuação do dano tecidual^{21,23}.

GERAÇÃO DE PEPTÍDEOS ALTERNATIVOS ATRAVÉS DO METABOLISMO DA AII E ENZIMAS QUE AGEM SOBRE A ANGIOTENSINA I

Assim como outras enzimas modulam a síntese da ANG II, uma enzima semelhante à ECA foi identificada recentemente e denominada ECA2, a qual apresenta ações diferentes da "ECA clássica" ou ECA1 (Fig. 58.1). A ECA2, que é expressa predominantemente nas células do endotélio vascular (inclusive renal), cliva um aminoácido a menos da ANG I, formando assim a ANG IX, que não tem atividade biológica ainda conhecida, mas que é posteriormente convertida em ANG VII pela ação da ECA1. A ANG VII, outro peptídeo biologicamente ativo derivado do SRA, apresenta efeitos opostos aos da ANG II, como ação anti-hipertensiva, inibição da proliferação celular e bloqueio da conversão da AI em AII, mediada pela ECA1. Embora a ECA2 não seja diretamente influenciada por IECA, esses fármacos podem diminuir indiretamente a produção da ANG VII, uma vez que a segunda etapa de conversão dessa via (ou seja, de ANG IX para ANG VII) depende da "ECA clássica"²¹.

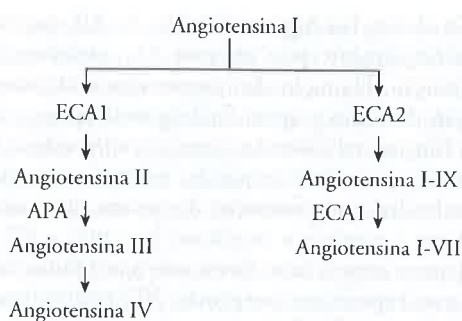


Figura 58.1 – Visão geral do sistema renina-angiotensina e suas vias de degradação²¹.

Após a síntese da AII, ela é metabolizada por peptidases (como a aminopeptidase A-APA) em angiotensina III e depois em angiotensina IV (ANG IV), que se liga a um receptor específico, denominado AT_4 . A ANG IV estimula a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) no túbulo proximal e células endoteliais por meio do seu receptor, contribuindo para a fibrose renal, independente da ativação dos receptores AT_1 e AT_2 . Além disso, as enzimas reguladoras da ANG IV são reguladas positivamente em condições de lesão renal associada a concentrações elevadas de ANG II, dirigindo possivelmente mais ANG II para a via de degradação da ANG IV²¹.

Portanto, o antagonismo em relação aos efeitos da ANG II é um componente-chave das estratégias que visam frear a progressão da doença renal, justificando, dessa forma, o emprego dos IECA e antagonistas do receptor AT_1 da AII (ARAs), isolada ou associadamente, quando se pensa em "renoproteção"^{1,3,9,11,20,25,26}.

A PROTEINÚRIA COMO CAUSA DIRETA DE DANO RENAL

Nos últimos anos, têm-se observado um grande avanço no entendimento dos mecanismos moleculares e nas mudanças estruturais e funcionais envolvidos na gênese da proteinúria. O aumento na excreção urinária de proteínas resulta da elevação na sua carga filtrada, devido a alterações na permeabilidade e seletividade da parede do capilar glomerular ou de defeitos na sua reabsorção tubular. Estudos recentes têm demonstrado que, nas glomerulopatias e uropatias, a intensidade da proteinúria, associada ao grau de comprometimento tubulointersticial constituem importantes fatores preditivos de progressão de doença renal^{16,27}. Tal observação ganhou importância e suporte científico a partir de trabalhos como o *modification of diet in renal disease (MDRD) study*²⁸, um estudo prospectivo, randomizado realizado em pacientes com nefropatia não-diabética, que demonstrou uma associação entre a intensidade da proteinúria e a gravidade de progressão de doença renal. O *ramipril efficacy in nephropathy (REIN) study*²⁹, estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, designado a investigar se a terapia com IECA seria superior a outras drogas anti-hipertensivas em reduzir a proteinúria, limitar o declínio do RFG e prevenir a IRCT em pacientes com nefropatias crônicas não-diabéticas, evidenciou que, embora o controle da pressão arterial foi semelhante nos dois grupos estudados, a terapia com IECA diminuiu a progressão para IRCT em 50% dos casos^{28,30}.

Nos últimos anos, os estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que a proteinúria exerce sua ação nefrotóxica por meio de mecanismos que envolvem a toxicidade mesangial e a disfunção das células tubulares proximais³¹.

Dados recentes suportam a hipótese de que a carga excessiva de proteínas sobre os podócitos pode ser um fator subjacente de lesão progressiva nessas células glo-

merulares, promovendo a liberação do fator de crescimento transformador β 1 e posteriormente permitindo a diferenciação de células mesangiais em miofibroblastos. Além disso, a reabsorção excessiva de proteínas pelas células dos túbulos proximais determina toxicidade intrínseca a esse segmento do néfron. Dessa forma, tanto *in vitro* como *in vivo*, a sobrecarga de proteínas causa uma produção aumentada de mediadores vasoativos e inflamatórios, tais como endotelina 1, MCP-1, RANTES – uma citocina quimiotática para monócitos e células T de memória – e osteopontina. A ativação de uma variedade de moléculas, tais como citocinas, fatores de crescimento e substâncias vasoativas, pode resultar em acúmulo anormal de colágeno da matriz extracelular, fibronectina e outros componentes responsáveis pela fibrose intersticial. Os mediadores inflamatórios promovem o recrutamento de macrófagos e linfócitos, os quais podem, em contrapartida, estimular a transformação de células intersticiais em miofibroblastos. As células epiteliais dos túbulos proximais podem interagir com os fibroblastos intersticiais para promover a fibrogênese via liberação de moléculas pró-fibrogênicas¹.

Em resumo, há importantes evidências experimentais que asseguram à proteinúria um papel importante nos mecanismos de inflamação intersticial e fibrose subsequente, contribuindo, dessa forma, para a progressão e a perda de função renal (Figs. 58.2 e 58.3). Dessa forma, devemos observar que a doença renal progride por vias e mecanismos semelhantes e que intervenções terapêuticas que inibam esses caminhos podem obter sucesso em retardar a taxa de progressão das doenças renais crônicas, independente do dano inicial. Sendo assim, o conceito de renoproteção tem sido estabelecido^{1,3}.

DIETA HIPOPROTÉICA

O conceito de restrição protéica como fator atenuante da evolução da doença renal crônica foi sugerido por Addis há mais de 50 anos e ainda hoje é fonte de discussões e discordâncias¹². Uma metanálise publicada em 1996, incluindo cinco estudos controlados e randomizados a respeito da influência da restrição protéica sobre a progressão da doença renal em diabéticos e não-diabéticos, determinou que o risco relativo total de falência renal ou óbito foi reduzido no grupo submetido a restrição protéica quando comparado ao grupo sem restrição³². Porém, outra metanálise publicada dois anos após, incluindo quatro estudos, e o único até então a utilizar o RFG como parâmetro de avaliação de declínio de função renal, demonstrou que a restrição protéica exerceu um efeito muito discreto sobre ela, aproximadamente um sexto a um décimo menor quando comparado àquele exercido pelos IECA³³.

Em crianças, uma outra grande preocupação referente ao tema é a interferência da restrição protéica sobre o crescimento e estado nutricional desses pacientes. Também em 1997 foi publicado um estudo multicêntrico e randomizado com crianças entre 2 e 18 anos, portadoras de insuficiência renal crônica, seguidas por um período mínimo de dois anos. Um grupo era formado por crianças submetidas a restrição protéica (0,8-1,1g/kg/dia) com orientação para ingerir uma oferta calórica de pelo menos 70% daquela recomendada para crianças em sua faixa etária, enquanto o outro grupo não tinha restrição protéica. Após esse período, os autores concluíram que a restrição protéica (dentro dos valores acima citados), durante três anos, não interferiu no crescimento das crianças, porém não diminuiu a

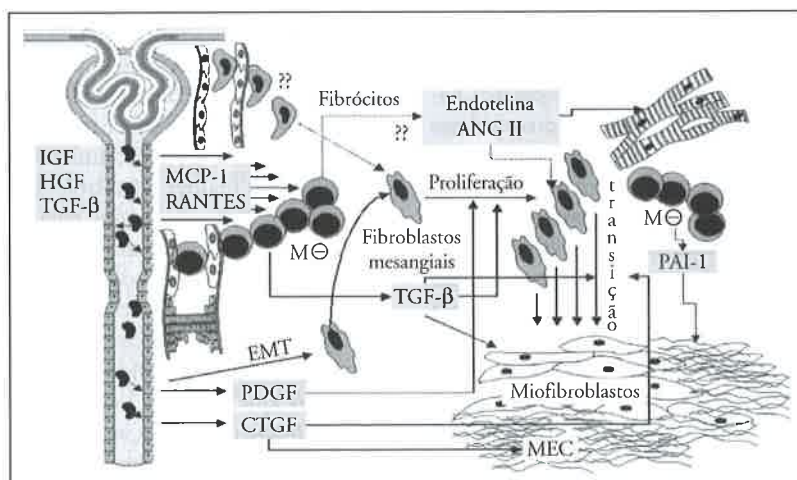


Figura 58.2 – Mecanismos por meio dos quais a proteinúria glomerular contribui para a fibrose intersticial progressiva. IGF = fator de crescimento semelhante a insulina; HGF = fator de crescimento de hepatócitos; TGF- β = fator de crescimento transformador- β ; PDGF = fator β de crescimento derivado de plaquetas; CTGF = fator de crescimento do tecido conjuntivo; MCP-1 = proteína 1 quimioatrativa de monócitos; EGF = fator de crescimento epidérmico; RANTES = reguladores de ativadores de células T normais expressas e secretadas; M ϕ = células mononucleares; EMT = transição epitelial-mesenquimal; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; MEC = matriz extracelular. Adaptado de Burton et al³¹.

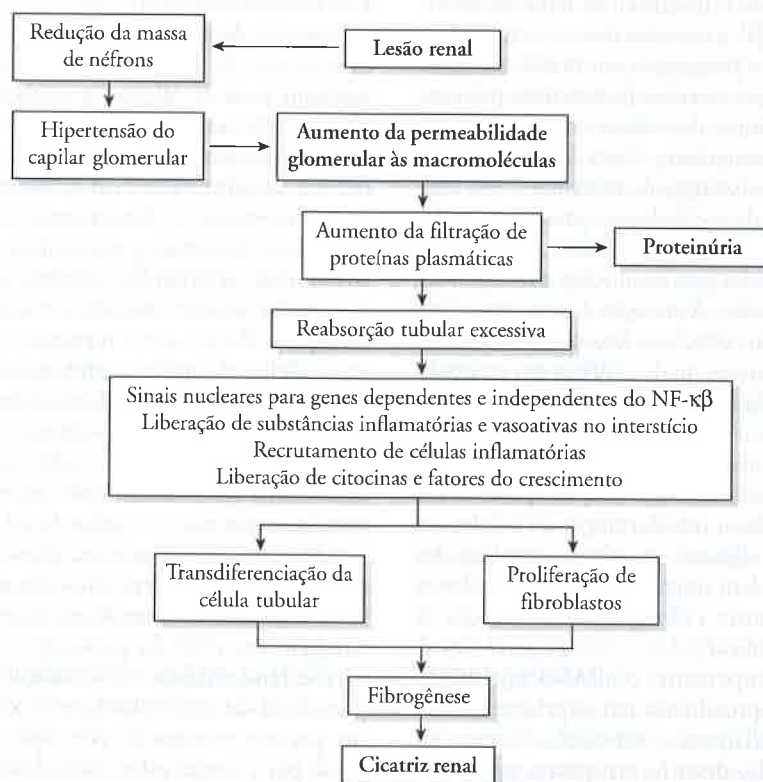


Figura 58.3 – Fisiopatologia da cicatriz renal na doença renal progressiva^{19,31}.

progressão do RFG naqueles pacientes, ao contrário da proteinúria e hipertensão arterial, que responderam, juntos, por aproximadamente 35% de variação na diminuição da função renal³⁴.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão e proteinúria ocorrem na maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica e são consideradas importantes fatores preditivos de progressão da DRC. Em pacientes hipertensos crônicos com função renal normal, ocorrerá desenvolvimento da proteinúria 10 a 15 anos após, o que determinará invariavelmente queda no RFG²². Portanto, agentes anti-hipertensivos que reduzam a pressão arterial e a proteinúria lentificam a progressão da doença renal³⁵.

Em modelos experimentais de nefropatia crônica, a hipertensão sistêmica está relacionada com o aumento da pressão intraglomerular e causa comprometimento da função renal por indução de nefrosclerose arteriolar^{9,36}. A hipertensão leva ao comprometimento renal por meio da fibrose tecidual induzida por estiramento vascular e aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular, o que resultará na infiltração renal de linfócitos e macrófagos. Quando a hipertensão está associada a doença renal intrínseca, a nefrosclerose arteriolar resultante associa-se ao dano renal já existente na progressão da doença^{9,19}.

Em estudos realizados em crianças portadoras de DRC e IRCT, o aumento da pressão arterial foi observado em 27-57% dos pacientes em tratamento conservador e em 86% daqueles em terapia dialítica. Hipertensão prolongada nessa população resulta em fator de risco independente da progressão de doença renal, além de estar associada com acidentes cerebrovasculares, hipertrofia ventricular esquerda e aumento da mortalidade. Por isso, é importante utilizar estratégias terapêuticas que visem manter o controle da pressão arterial dentro dos percentis adequados para essa faixa etária³⁷. O primeiro passo deve incluir medidas não-farmacológicas como orientação de dieta hipossódica e controle da obesidade nos casos necessários. O tratamento farmacológico deverá ser direcionado à doença de base, principalmente em se tratando de hipertensão secundária, e, sempre que possível, deverá incluir drogas que bloqueiem o sistema renina-angiotensina (IECA e/ou ARA – bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II), as quais poderão ter seus efeitos potencializados pela adição de diuréticos¹³.

É interessante notar que pacientes com hipertensão se beneficiam melhor com os bloqueadores do SRA quando os níveis de proteinúria inicial são mais elevados, e a dose para controlar essa proteinúria, conforme estudos experimentais, parece ser maior que aquela necessária para o controle apenas da pressão arterial^{13,38}.

DISLIPIDEMIA

A dislipidemia está presente desde as fases precoces da DRC. As mudanças no perfil lipídico, além de acelerarem a aterosclerose, também podem promover a progressão da doença renal. Estudos experimentais suportam a hipótese de que as lipoproteínas circulantes participam diretamente da patogênese da glomerulosclerose e mudanças tubulointersticiais, e, dentre as lipoproteínas, aquelas contendo Apo-B são as mais nefrotóxicas. A possibilidade de uma relação causa-efeito entre dislipidemia e progressão de doença renal em estudos com humanos foi revisada em 13 ensaios controlados que avaliaram o papel dos lipídeos no contexto da doença renal e foi observado que drogas como as estatinas diminuem a proteinúria e preservam o RFG em pacientes com insuficiência renal crônica³⁶. A utilização controlada e randomizada de atorvastatina em 56 pacientes com DRC demonstrou efeito antiproteinúrico e retardo significativo no declínio do *clearance* de creatinina em um ano. As ações renoprotetoras dessa estatina foram aditivas àquelas dos IECA ou ARA³⁸.

OBESIDADE

A obesidade na infância tem aumentado tanto na população adulta como na pediátrica, assumindo proporções de uma epidemia, apresentando prevalência na infância entre 12 e 40%, sendo que a obesidade e o sobrepeso em adultos americanos aumentaram de 12,8% e 30,5% em 1961 para 30,5% e 64,5% em 2000, respectivamente^{8,39}. Classicamente, demonstra-se associação ou precocidade da obesidade com inúmeras condições patológicas, tais como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* tipo II, dislipidemias, apnéia obstrutiva do sono, problemas ortopédicos etc.⁸. Pacientes obesos apresentam maior risco de desenvolver glomerulopatia, evidenciando-se maior proporção de hiperfiltração, hipertrofia glomerular e glomerulosclerose segmentar e focal nesses pacientes^{8,40}. Mecanismos adicionais podem contribuir para a esclerose glomerular, incluindo dislipidemia, hiperfiltração e hipertensão glomerular, papel dos radicais livres e de fatores de crescimento anormais⁴¹. Além disso, a hiperinsulinemia pode contribuir para a gênese da glomerulomegalia⁸. Situações críticas, tais como a nefrectomia unilateral em obesos, acentuam a proteinúria e a redução do RFG de forma significativa⁴². Além do mais, estudos com redução e controle dietético e do peso em obesos demonstram redução da proteinúria e/ou do ritmo de filtração glomerular^{43,44}.

CONCEITO DE RENOPROTEÇÃO

O termo "renoproteção" geralmente evoca uma imagem simples: terapia com IECA para retardar a progressão da doença renal. Certamente que os IECA merecem essa reputação, mas essa terapia, de forma isolada, raramente retardará ou estacionará a progressão da doença renal⁹. O desenvolvimento de antagonistas específicos competitivos da ANG II, os ARAs, uma nova classe de

drogas que surgiu a partir dos anos 90, constituiu um grande avanço nas pesquisas, e recentemente tem sido introduzido o conceito de que a terapêutica combinada (ou seja, a co-administração de um IECA e ARA) é superior às respectivas monoterapias^{21,45}. As evidências retiradas de ensaios clínicos sugerem que as práticas atuais podem, na melhor das hipóteses, postergar a IRCT em poucos anos, porém, raramente impedirão que tais pacientes evitem a necessidade das terapias de substituição ao longo de suas vidas. Entretanto, para que uma redução significativa na incidência da IRCT seja alcançada em um futuro próximo nas nefropatias crônicas, é necessário que se possa melhorar o grau de renoproteção. Esse objetivo pode ser atingido por meio de estratégias mais complexas que incluam outras medidas, que não apenas a utilização de intervenções farmacológicas sobre o sistema renina-angiotensina^{1,3}. Deve-se reforçar também um melhor controle sobre a pressão arterial, glicemia e perfil lipídico.

Fazendo uma analogia com outras grandes enfermidades (como o câncer, a síndrome da imunodeficiência humana adquirida ou o transplante de órgãos), as intervenções com múltiplas drogas podem representar uma estratégia necessária para retardar significativamente o início da terapia dialítica.

Além das estratégias já conhecidas no campo da renoproteção, estudos com novas drogas têm sido realizados. Ensaios experimentais e pré-clínicos apontam para o papel da endotelina nas doenças renais crônicas proteinúricas. Com base nesse achado, o uso racional de antagonistas do receptor da endotelina tem contribuído para lentificar a progressão do dano renal, pelo menos em estudos experimentais, e, dessa forma, surge como uma opção terapêutica a mais, associado aos IECA ou ARA para maximizar a renoproteção com ações antifibrótica, antiproteinúrica e anti-hipertensiva, valendo-se ressaltar, contudo, que mais estudos em humanos são necessários para confirmar esses achados²².

A descoberta do envolvimento da aldosterona nos mecanismos de progressão de doença renal tem levado a pesquisas que incluem a associação de bloqueadores específicos da aldosterona com IECA ou ARA, demonstrando resultados encorajadores nos pequenos ensaios realizados, porém com a devida cautela devido aos efeitos aditivos de hipercalemia⁴⁶.

O conhecimento de fatores modificáveis envolvidos na progressão da doença renal propõe a seu controle como alvos terapêuticos coadjuvantes aos já anteriormente descritos, como tratamento da anemia, controle do cálcio, fósforo e PTH (hormônio da paratireóide), atenuação da acidose, redução da ingestão de sal, diminuição dos lipídeos e interrupção do tabagismo. Embora essas modalidades encontrem fundamento em trabalhos experimentais e epidemiológicos, ensaios clínicos em grande escala necessitam ser realizados para provar seu benefício em relação à renoproteção. Os esforços envolvendo a utilização de múltiplas drogas com a finalidade renoprotetora têm sido formalizados em protocolos em adultos, conceituados como "remissão clínica".

BLOQUEADORES DO SRA EM CRIANÇAS

A experiência com IECA e mais recentemente com ARAs como estratégia terapêutica antiproteinúrica já tem seu uso bem documentado na prática diária da nefrologia em adultos, porém, o uso com eficácia e segurança dessas medicações em crianças ainda tem sido fonte de alguns estudos que, apesar de em pequeno número quando comparado com a experiência dos adultos, têm mostrado resultados bastante animadores⁴⁷⁻⁵².

Entretanto, tratando-se de crianças, algumas diferenças importantes entre os adultos quanto a etiologia, gravidade dos fatores de risco, incluindo proteinúria e doenças concomitantes (por exemplo, diabetes, tabagismo), e fatores modificáveis como crescimento somático e puberdade devem ser lembradas. Alguns estudos têm demonstrado que a maioria das crianças com IRC entram na fase terminal durante a puberdade, o que sugere a importância das modificações hormonais e mudanças puberais como fatores fomentadores da progressão da doença renal nessa faixa etária. Um estudo retrospectivo e seccional realizado por Litwin com 92 crianças com idade média de $9,2 \pm 5,8$ anos com insuficiência renal crônica proteinúrica de etiologia não-glomerular revelou que os principais fatores que influenciaram o curso da IRC nesse grupo foram os processos fisiológicos de aceleração do crescimento e aumento de massa corporal. O aumento da pressão arterial associado ao percentil de estatura também influenciou na progressão da doença renal, assim como a proteinúria, mesmo que discreta³⁷. Ardissino et al também demonstraram que a proteinúria se correlacionou como um fator preditivo e independente de progressão para IRCT em crianças com doenças renais crônicas glomerulares e não-glomerulares, inclusive naquelas com etiologias renais congênitas⁵³.

Com base nesses achados, foi realizado um trabalho prospectivo, não-randomizado, aberto, com crianças portadoras de doenças renais crônicas e potencial de progressão na unidade de nefrologia do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, entre março de 2004 e outubro de 2005. Foram avaliadas 44 crianças com idade média de $12,3 \pm 3,7$ anos, sendo 54,5% do sexo masculino, 72,7% com glomerulopatias (primárias e secundárias), com 11 pacientes (25%) hipertensos e 10 (22,7%) portadores de IRC com *clearance* de creatinina $< 70 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Nesses pacientes foi utilizado losartan (ARA) na dose média de $0,7 \text{ mg/kg/dia}$ ^{51,52} e avaliado seu efeito em relação à proteinúria, com avaliações realizadas nos períodos basal, um, três e seis meses após a introdução do medicamento. Os resultados preliminares mostraram que houve redução significativa ($p < 0,001$) da proteinúria em mg/dia e mg/kg/dia no grupo de pacientes estudados a longo prazo (Fig. 58.4). Entretanto, comparando-se o efeito terapêutico com o tempo de introdução da droga tal resposta só se tornou significativamente estatística a partir do terceiro mês ($p < 0,05$). Avaliando-se também os possíveis efeitos colaterais, foi observado que não houve alteração significativa das variáveis laboratoriais (dosagens séricas de uréia, creatinina, hemoglobina, hema-

tócrito, leucócitos, enzimas hepáticas e albumina), assim como do *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz após seis meses de seguimento. Foi observado aumento significativo do potássio sérico ($p = 0,014$), porém o valor médio inicial desse íon foi de $3,9 \text{ mEq/L}$, enquanto no sexto mês foi de $4,2 \text{ mEq/L}$, ou seja, dentro dos limites de normalidade. Com relação ao colesterol total e LDL, também foi notada diminuição significativa ($p = 0,014$ e $p = 0,009$) respectivamente, entre o momento basal e seis meses. Quanto à pressão arterial também foi observada diminuição significativamente estatística tanto na média das pressões sistólicas ($p = 0,002$) como diastólicas ($p = 0,001$) a longo prazo, porém, não ocorreu nenhum episódio de hipotensão sintomática. Embora os resultados desse estudo ainda estejam sendo avaliados, nossos resultados sugerem que o uso do losartan como estratégia terapêutica para a redução da proteinúria em crianças com doenças renais em progressão poderá representar uma opção útil e segura. A avaliação quanto a sua eficiência como droga renoprotetora nesse grupo etário necessita ainda de estudos randomizados com uma amostragem e tempo de seguimento maiores.

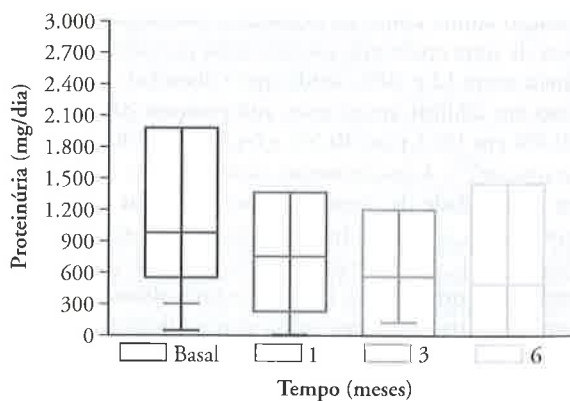


Figura 58.4 – Proteinúria seriada em 44 pacientes pediátricos portadores de nefropatias e proteinúria patológica antes e após a introdução de losartan um, três e seis meses ($p < 0,001$).

A remissão/regressão da doença renal progressiva pode ser alcançada com a intervenção multifatorial?

Enquanto aguardamos o ingresso de novos medicamentos e terapêuticas gênicas envolvidos nos mecanismos de progressão de doença renal, listamos os fatores potenciais atuais que podem interferir nos mecanismos de progressão da doença renal crônica^{8,54-59}:

1. Reconhecimento precoce das doenças renais, incluindo o papel do obstetra, pediatra, médico de família, enfermeiro, entre outros, por meio de investigação clínica, pré-natal e de imagem (ultra-sonografia pré-natal), particularmente em situações de maior risco (história familiar de nefropatias, consanguinidade, oligoidrâmnio, poliidrâmnio etc.).
2. Conscientização da classe médica e dos profissionais de saúde para a detecção de anormalidades renais as-

sociadas em situações de maior risco, tais como investigação de anormalidades congênitas em situações de infecção urinária e avaliação de rotina da pressão arterial pelo pediatra (rotineiramente após os 3 anos de idade ou precocemente em situações de risco – presença de doença renal, antecedentes de prematuridade, baixo peso, cardiopatias congênitas etc.). Podemos incluir aqui a necessidade de políticas públicas específicas de saúde de conscientização e mobilização diagnóstica, incluindo o Estado, as sociedades médicas e as organizações não-governamentais.

3. Controle da presença de proteinúria patológica nos pacientes com aumento de risco de DRC por doenças renais primárias ou secundárias. Controle seriado de microalbuminúria para a detecção precoce de doença renal progressiva na nefropatia diabética (controle glicêmico ideal e hemoglobina glicada), nefropatia do refluxo, hipertensão arterial e outras doenças potenciais.
4. Controle adequado da hipertensão arterial, incluindo terapias não-farmacológica e medicamentosa, mantendo níveis pressóricos < p95 para gênero, idade e percentil de estatura e < p90 em situações de lesões de órgão-alvo (o caso de presença de nefropatias).
5. Detecção e controle de co-morbidades de risco cardiovascular eventualmente associados: obesidade, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo etc. Inclui: mudanças no estilo de vida, orientação alimentar individualizada (redução do sal, calorias e gorduras trans da dieta e prioridade de fibras e verduras), redução eventual do peso, atividade física regular monitorizada, medicamentos específicos quando indicados (estatinas) e controle do colesterol, triglicérides, LDL e VLDL, motivação pessoal e familiar, além de apoio psicológico.
6. Utilização monitorizada pelo nefrologista pediátrico de medicamentos antiproteinúricos (tentar manter < 300mg/dia), tais como IECA e ARA na doença renal crônica progressiva. Observar os efeitos colaterais e as contra-indicações.
7. Suporte nutricional adequado e individualizado, otimizando o crescimento. De forma geral, deve-se evitar restrição proteica em crianças com potencial crescimento.
8. Abrangência de outros aspectos que envolvam o manuseio conservador da insuficiência renal crônica, já citados: tratamento e prevenção da osteodistrofia renal, prevenção de infecções e vacinação específica, uso de eritropoetina, hormônio do crescimento, reposição vitamínica dirigida, modulação da acidose metabólica etc.

A regressão das lesões renais poderia ter um impacto significativo nas doenças renais progressivas e seqüelas. Achados clínicos de redução da proteinúria e aumento do RFG indicam regressão das nefropatias crônicas proteinúricas e possivelmente refletem melhora nas mudanças renais estruturais³⁶. Se em paralelo à re-

missão clínica o dano renal também pode ser atenuado, ainda é matéria de investigação. Biópsias seriadas mostrando tendência à regressão do dano renal, maior abertura dos capilares, menor intensidade de expansão mesangial e menor fibrose intersticial poderiam dar suporte a essa evidência. Especula-se que pelo menos 10 anos seriam necessários para reverter as lesões, o que é consistente com o conceito de que o tempo para a instituição da terapia, assim como o ajuste de medicamentos e suas doses, é crítico tanto em modelos humanos como experimentais. Portanto, enquanto a remissão completa das nefropatias crônicas progressivas seja atualmente uma estratégia ainda raramente alcançada, a prevenção das doenças renais constitui-se, no momento, uma medida de suma importância a ser tomada pelos nefrologistas na área pediátrica e clínica, paralela à tentativa em retardar sua progressão³.

O QUE MAIS PODE SER FEITO?

A primeira geração de adultos que sobreviveram às terapias de substituição renal desde a infância tem sobrevivido à custa de elevada morbimortalidade. Apesar disso, esses pacientes parecem estar mais bem adaptados à situação que a doença lhes impõe que àqueles que adquiriram DRC na idade adulta. Entretanto, com relação aos principais fatores ameaçadores à vida, como doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias, poucos avanços foram notados nos últimos 30 anos. Os estudos futuros devem estar focados na prevenção desses fatores, com ênfase no controle da hipertensão, no controle do metabolismo cálcio/fósforo e nos fatores associados à situação de inflamação crônica da insuficiência renal.

Outras formas potenciais de tratamento em nefropatias: agentes imunossupressores em situações específicas, como mofetil micofenolato e rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) para o tratamento da nefrite lúpica⁶⁰; modulação de citocinas e terapia antifibrótica, como uso de etanercept (proteína solúvel do receptor do fator de necrose tumoral- α -TNF- α), reduzindo proteinúria na amiloidose⁶¹ e pentoxifilina (inibidor específico da expressão gênica do TNF- α) na nefropatia diabética do tipo II⁶²; bloqueio da aldosterona em nefropatias crônicas⁶³; bloqueio de endotelinas⁶⁴; modulação do óxido nítrico⁶⁵; inibição de vasopectidases⁶⁶; terapia antioxidante⁶⁷ e glicosaminoglicanos⁶⁸.

Além disso, inclinamos atenção especial à evolução da terapia dialítica (maior biocompatibilidade, efetividade e menor duração), à obtenção de novas drogas imunossupressoras (com regimes individuais, menos tóxicas, mais bem toleradas e com menos efeitos colaterais, principalmente quanto aos riscos de infecções e doenças malignas) e, além de tudo, programas sociais de inserção e cidadania, os quais proporcionem e estimulem cultura e independência, preparando nossos adolescentes para uma vida profissional e um melhor futuro para nossas crianças portadoras de DRC⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PERICO N, CODREANU I, SCHIEPPATI A, REMUZZI G: The future of renoprotection. *Kidney Int* 68(Suppl 98):S95-S101, 2005 e 68(Suppl 98):S21-S24, 2005.
- U.S. Renal Data System, USRDS Annual Data Report: Atlas of End-stage Renal Disease in the United States, National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD.
- GROOTHOF JW: Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 20:849-853, 2005.
- MCDONALD SP, CRAIG JC: Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350:2654-2662, 2004.
- GROOTHOF JW, GRUPPEN MP, OFFRINGA M, et al: Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a dutch cohort study. *Kidney Int* 61:621-629, 2002.
- van der HEIJDEN BJ, van DIJK PC, VERRIER-JONES K, et al: Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 19:213-221, 2004.
- ALEXANDER SR, WARADY BA: The demographics of dialysis in children. in: *Pediatric Dialysis*, edited by Warady BA, Fine RN, Schaefer FS, Alexander SR, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2004, pp 35-45.
- FOGO AG, KON V: Pathophysiology of progressive renal disease, in *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Avner, ED, Harmon WE, Niaudet P, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 1269-1290.
- HEBERT LA, WILMER WA, FALKENHAIN ME, et al: Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 59:1211-1226, 2001.
- REMUZZI G, RUGGENENTI P, BENIGNI A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51:2-15, 1997.
- ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77:1993-2000, 1986.
- BRENNER BM: Retarding the progression of renal disease. (*Nephrology Forum*). *Kidney Int* 64:370-378, 2003.
- REMUZZI G, RUGGENENTI P, PERICO N: Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 136:604-615, 2002.
- BERTANI T, CUTILLO F, ZOJA C, REMUZZI G, et al: Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 30:488-496, 1986.
- WOO KT, LAU YK: Proteinuria: clinical significance and basis for therapy. *Singapore Med J* 42:385-389, 2001.
- TRYGGVASON K, PETTERSSON E: Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med* 254:216-224, 2003.
- D'AMICO G, BAZZI C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 63:809-825, 2003.
- WILMER WA, ROVIN BH, HEBERT CJ, et al: Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 14:3217-3232, 2003.
- EDDY AA: Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 19:277-281, 2004.
- WILLIAMS JD, COLES GA: Proteinuria - a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 45:443-450, 1994.
- WOLF G, RITZ E: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 67:799-182, 2005.
- BENIGNI A, PERICO N, REMUZZI G: Research on renal endothelin in proteinuric nephropathies dictates novel strategies to prevent progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:1-6, 2001.
- WOLF G, BUTZMANN U, WENZEL UO: The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 93:P3-P13, 2003.
- KASCHINA E, UNGER T: Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood Press* 12:70-88, 2003.
- HOLLENBERG NK: Impact of angiotensin II on the kidney: does an angiotensin II receptor blocker make sense? *Am J Kidney Dis* 36:S18-S23, 2000.
- KOMINE N, KHANG S, WEAD LM, et al: effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 39:159-164, 2002.
- SOARES CMB, OLIVEIRA EA, DINIZ JSS, et al: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 18:371-377, 2003.
- KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994.
- THE GISEN GROUP (GRUPPO ITALIANO DI STUDI EPIDEMIOLOGICI IN NEFROLOGIA): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in porteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-1863, 1997.
- RUGGENENTI P, PERNA A, GHERARDI, et al: On behalf of Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 352:1252-1256, 1998.
- BURTON C, HARRIS KPG: The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 27:765-775, 1996.
- PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J, et al: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996.
- KASISKE BL, LAKATUA JD, MA JZ, LOUIS TA: A Meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954-961, 1998.
- WINGEN AM, FABIAN-BACH C, SCHAEFER F, MEHLS O: Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet* 349:1117-1123, 1997.
- JAFAR TH, STARK PC, SCHMID CH, et al: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 139:244-252, 2003.
- RUGGENENTI P, SCHIEPPATI A, REMUZZI G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357:1601-1608, 2001.
- LITWIN M: Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 19:178-186, 2004.
- JOHNSON DW: Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Intern Med J* 34:50-57, 2004.
- SMITH JC: The current epidemic of childhood obesity and its implications for future coronary heart disease. *Pediatr Clin North Am* 51:1679-1695, 2004.
- CHAGNAC A, WEINSTEIN T, KORZETS A, et al: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F817-F822, 2000.
- ADELMAN RD: Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:331-335, 2002.
- PRAGA M, HERNANDEZ E, HERRERO JC, et al: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58:2111-2118, 2000.
- SOLERTE SB, FIORAVANTI M, SCHIFINO N, FERRARI E: Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* 13:203-211, 1989.
- MORALES E, VALERO MA, LEON M, et al: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41:319-327, 2003.
- NAKAO N, SENO H, KASUGA H, et al: Dual blockade of the renin-angiotensin system in chronic renal disease: to do or not to do. *Clin Exp Nephrol* 8:183-187, 2004.
- HOSTETTER TH: Prevention of the development and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:S144-S147, 2003.

47. PROESMANS W, WAMBEKE IV, DYCK MV: Long term therapy with enalapril in patients with nephrotic range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 10:587-589, 1996.
48. LAMA G, LUONGO I, PISCITELLI A, SALSANO ME: Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 53:432-436, 2000.
49. VIGIER ROV, ZBERG PM, TEUFFEL O, BIANCHETTI MG: Preliminary experience with angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr* 159:590-593, 2000.
50. FRANSCINI LMD, VIGIER ROV, FOSSALI E, et al: Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 15:1057-1063, 2002.
51. ELLIS D, VATS A, MORITZ ML, et al: Long-term anti proteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 143:89-97, 2003.
52. ELLIS D, MORITZ ML, VATS A, JANOSKYJE: Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan: a long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens* 17:928-935, 2004.
53. ARDISSINO G, TESTA S, DACCÒ V, et al: Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:171-177, 2004.
54. PARVING H: Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 60:2041-2055, 2001.
55. SCHIEPPATIA, REMUZZI G: The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 64:1947-1955, 2003.
56. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 114:555-576, 2004.
57. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics* 111:1416-1421, 2003.
58. JABER BL, MADIAS NE: Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? *Am J Med* 118:1323-1330, 2005.
59. ZANDI-NEJAD K, BRENNER BM: Strategies to retard the progression of chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 89:489-509, 2005.
60. LOONEY R, ANOLIK J, SANIZ I: B lymphocytes in systemic lupus erythematosus: lessons from therapy targeting B cells. *Lupus* 13:381-390, 2004.
61. SERRATRICE J, GRANEL B, DISDIER P, et al: Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med* 115:589-590, 2003.
62. NAVARRO J, MORA C, MUROS M, et al: Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomised study. *Am J Kidney Dis* 42:264-270, 2003.
63. CHRYSOSTOMOU A, BECKER G: Spirinolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345:925-926, 2001.
64. COSENZI A, BERNOBICH E, TREVISAN R, et al: Nephroprotective effect of bosentan in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 42:752-756, 2003.
65. ZOJA C, CORNA D, ROTTOLI D, et al: Combining lisinopril and l-arginine slows disease progression and reduces endothelin-1 in passive Heymann nephritis. *Kidney Int* 64:857-863, 2003.
66. TAAL M, NENOV V, WONG W, et al: Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme inhibition alone. *J Am Soc Nephrol* 12:2051-2059, 2001.
67. GAEDE P, POULSEN H, PARVING H, et al: Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 18:756-760, 2001.
68. GAMBARO G, BAGGIO B: Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 11:762-764, 2002.

Hipertensão Arterial



NEFROPATIA ISQUÊMICA: QUANDO NÃO INTERVIR

Carlos Abaeté de los Santos



INTRODUÇÃO

A incidência de nefropatia isquêmica (NI) está aumentando devido ao crescimento da sobrevivência e da prevalência de diabetes e aterosclerose na população idosa¹. A NI manifesta-se clinicamente por hipertensão arterial, insuficiência renal, ou ambas, podendo, no entanto, permanecer assintomática^{2,3}. As principais metas do tratamento são cura ou melhora da hipertensão ou da insuficiência renal. A detecção precoce da NI depende do grau de observação clínica. Há necessidade de palpar pulsos periféricos, medir pressão arterial nos membros superiores e inferiores, em busca de assimetria, e auscultar abdome para detectar sopros. O encontro destes achados em pacientes com hipertensão ou insuficiência renal faz suspeitar de NI. Auxiliam na detecção do processo ultra-sonografia, cintilografia renal com o teste do captopril, angiogramografia computadorizada e ressonância magnética espiralada. A arteriografia renal seletiva, no entanto, ainda é considerada como padrão-ouro para a confirmação definitiva do diagnóstico⁴. Até 1978, quando Grüntzig et al relataram o uso de cateter com balão para dilatar artérias renais, introduzindo-o através da artéria femoral, o tratamento da NI não tinha bons resultados⁵. Após a introdução da angioplastia transluminal e, posteriormente, com o uso de *stents*, propiciou-se a esperança de que o diagnóstico e o tratamento dessa doença pudessem acompanhar-se de melhores resultados clínicos. Praticamente todos os pacientes diagnosticados eram submetidos ao procedimento. Mas os resultados nem sempre eram os esperados. O prognóstico depende inicialmente do tipo da doença de base. Em pacientes com NI devido à displasia fibromuscular, pode-se esperar cura ou melhora da hipertensão em cerca de 85% dos casos. Ao contrário, em pacientes com aterosclerose, cura da hipertensão ocorre menos freqüentemente, independente do tipo de processo utilizado para a reperfusão renal⁶⁻⁸.

Essa revisão pretende comparar vantagens e desvantagens do tratamento intervencionista em relação ao uso de drogas hipotensoras, visando adequar a decisão terapêutica em pacientes com nefropatia isquêmica (Quadro 59.1).

Quadro 59.1 – Nefropatia isquêmica: quando não intervir.

Idade > 65 anos
HAS controlada com menos de três drogas
HAS por mais de 10 anos
Função renal normal
Doença vascular ateromatosa difusa com pobre fluxo cortical
Proteinúria > 1g/24h
Doença renal subjacente: nefrosclerose, diabetes, cistos renais, doença renal policística etc.
Atrofia renal avançada
Estenose da artéria renal > 70%
IRV (ecodoppler dúplex em cores) > 80

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IRV = índice de resistência vascular.

FATORES QUE FAVORECEM A TERAPIA INTERVENCIONISTA

Existem situações associadas a melhores resultados terapêuticos como rins maiores que 7,5cm sem cistos, com história de recente deterioração de função, hipertensão refratária com uso de mais que três drogas, surgimento de insuficiência renal aguda ou piora de função após utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, história de episódios repetitivos de edema agudo de pulmão e tentativa de resgate de função renal em pacientes já em diálise⁹. Presença de lesões no óstio por aterosclerose, com função renal em declínio, constitui-se em indicação formal para o uso de angioplastia com *stent*^{10,11}, bem como estenose de artéria renal em rim único¹².

COMPLICAÇÕES DA ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL

Angioplastia percutânea transluminal é, no entanto, método invasivo que pode acarretar uma série de complicações imediatas: morte (0,5%), nefrectomia (0,3%), cirurgia (2%), oclusão arterial (2,2%) e embolia por colesterol (2,3%)^{2,13}. A descrição de uma série de pacientes submetidos a intervenção com balão expansível e *stent* indicou que 10% dos pacientes apresentaram hematoma inguinal, 16% necessitaram de transfusões de sangue (12% devido a hematoma), 5% apresentaram perfuração arterial e insuficiência renal ocorreu em 13%, particularmente nos que já tinham função previamente deficitária; morreram 15%¹⁴. Por outro lado, o uso indiscriminado de terapia intervencionista tem levado a resultados desapontadores¹⁵.

FATORES QUE NÃO FAVORECEM A INTERVENÇÃO

Situações que se associam à menor probabilidade de cura ou melhora, após correção da lesão, incluem: idade superior a 65 anos, sexo masculino, doença aterosclerótica grave, proteinúria acima de 1 grama ao dia, depuração da creatinina endógena menor que 40mL/min, hipertensão por mais de 10 anos, presença de diabetes, nefrosclerose, doença renal subjacente, tabagismo e estenoses maiores que 70%¹⁵. As condições que favorecem manter o paciente em tratamento conservador são: hipertensão bem controlada com menos de três drogas, função renal preservada ou leve a moderadamente reduzida, atrofia renal avançada, doença vascular difusa com pobre fluxo cortical e doença renal subjacente².

PREVISÃO DO PROGNÓSTICO

Há métodos potencialmente capazes de prever o prognóstico do tratamento de NI. Estenose de artéria renal unilateral, causando hipertensão, é caracterizada por aumento dos níveis de renina na veia renal do lado afetado¹⁶. Contudo, a sensibilidade do teste em prever cura ou melhora, após intervenção, não é superior a 74%, embora a especificidade esteja próxima a 100%. Por outro lado, a cintilografia renal com teste do captopril é muito acurada em pacientes com função renal normal e hipertensão renovascular, sendo que a sensibilidade e a especificidade do método são de aproximadamente 92%¹⁷. Cintilografia normal após o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina sugere que a presença de hipertensão renovascular seja pouco provável. Renograma com teste do captopril positivo prognostica possibilidade de cura ou melhora da hipertensão com intervenção em 80-90% dos pacientes^{18,19}. Em diabéticos, o método foi capaz de prever o benefício do tratamento com captopril em hipertensos com nefropatia diabética e doença isquêmica concomitante²⁰. Recentemente, Radermacher et al publicaram os resultados de ecografia dúplex em cores na

predição do prognóstico da nefropatia isquêmica²¹. Calcularam o índice de resistência vascular intra-renal (IRV) = $1 - (\text{velocidade diastólica final/velocidade sistólica máxima}) \times 100$ e verificaram que IRV menor que 80 indica bom prognóstico e IRV maior que 80, ao contrário, mau prognóstico em relação ao resultado da revascularização. Nos pacientes com IRV menor que 80, a pressão arterial melhorou em 95% dos casos, a função renal caiu em 3% e morte ocorreu em apenas 3% após intervenção. Entretanto, quando o IRV era maior que 80, a pressão não melhorou em 97%, a função renal diminuiu em 80%, 46% tiveram que ser submetidos a tratamento dialítico, enquanto 29% morreram. Talvez esse se constitua atualmente no melhor teste para prever o prognóstico da nefropatia isquêmica. Outros estudos serão necessários para confirmar esses achados.

CONTROLE DA HIPERTENSÃO

O uso de reperfusão renal invasiva isolada não parece ser mais indicação primária para o controle da hipertensão arterial²², exceto em casos de displasia fibromuscular. O uso de drogas, cada vez mais eficientes, permite indicar tratamento clínico com segurança, em vez do procedimento. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem desencadear ou piorar a insuficiência renal prévia, mas isso ocorre em apenas 5% dos casos, e esses pacientes têm bom prognóstico quando submetidos a revascularização precoce²³. Recentemente foram publicados pelo menos três bons estudos e uma metanálise em que pacientes com comprometimento vascular renal grave por arteriosclerose foram randomizados para receber tratamento clínico ou angioplastia transluminal como tratamento da hipertensão. Entretanto, 30 a 44% dos pacientes que foram inicialmente designados para tratamento conservador tiveram que ser submetidos a intervenção com cateter, inclusive com uso de *stents*, devido a piora da hipertensão, edema agudo de pulmão ou insuficiência renal, já nos primeiros meses pós-randomização²⁴⁻²⁷.

CONTROLE DA FUNÇÃO RENAL

Em relação à preservação ou melhora da função renal, os estudos são limitados, com número pequeno de pacientes, curto seguimento, faltando grupo controle adequado. Rimmer e Gennari constataram que pacientes com nefropatia isquêmica portadores de insuficiência renal em progressão deveriam ser sempre considerados para tratamento intervencionista²⁸. Consideram que estudos prospectivos randomizados são necessários para determinar a relação custo-benefício do tratamento em pacientes com doença renovascular e insuficiência renal. Lederman et al verificaram melhora de função em 19%, 54% mantiveram os níveis prévios de creatinina e deterioração ocorreu em 27% em 16 meses de seguimento após o uso de *stent*²⁹. Em pacientes com insuficiência renal, o uso de dilatação com *stent* provê resultados clínicos superiores à dilatação isolada. Deterioração tardia

de função ocorre mais frequentemente com o uso desse último procedimento, estando o prognóstico intrinsecamente relacionado aos níveis plasmáticos de creatinina pré-tratamento³⁰. No entanto, lesões ateroscleróticas do óstio (com função renal em declínio) constituem-se atualmente em uma das indicações mais importantes para angioplastia transluminal com o uso de *stent*^{9,31}. Existem evidências de que o *stent* preserva e estabiliza a função em artérias renais gravemente estenosadas³² e de que a angioplastia e *stent* estão indicados em hipertensão de difícil controle, estenose bilateral grave ou em estenose de rim único^{12,33}. O uso de *stents* ou de cirurgia vascular é mais eficaz que a simples angioplastia com balão para restaurar a permeabilidade de artérias renais, mas nenhum dos procedimentos resultou em melhor prognóstico a médio prazo^{34,35}.

A mortalidade em pacientes com aterosclerose renal é alta, pois em geral apresentam doença vascular generalizada concomitante^{36,37}. Em quatro anos de seguimento, Dorros et al verificaram que 92% dos pacientes com função renal normal no início do estudo sobreviveram e 74% assim se comportaram quando a creatinina se situava entre 1,5 e 2mg/dL. Entretanto, naqueles em que a creatinina era maior que 2mg/dL, a mortalidade foi de 48% em quatro anos⁸. A revascularização cirúrgica deve ser indicada em pacientes com aneurisma grave de aorta concomitante com estenose aterosclerótica de artérias renais³⁸.

Controle estrito dos fatores de risco vascular deve ser sempre enfatizado aos pacientes com NI submetidos ou não a procedimentos visando à reperfusão renal³⁹.

CONCLUSÃO

Conclui-se que hipertensão isoladamente não é mais recomendação para a revascularização em lesões estenóticas ateroscleróticas, especialmente quando controlável por drogas. Por outro lado, hipertensão grave ou de difícil controle, associada a edema agudo de pulmão ou de insuficiência renal, pode-se constituir em indicação para o procedimento. Lesão renovascular com insuficiência renal em progressão também indica tratamento intervencionista. Pacientes com lesão vascular renal que desenvolvem insuficiência renal aguda após o uso de inibidor da ECA têm bom prognóstico quando submetidos a angioplastia com *stent*. A mortalidade dos pacientes com aterosclerose difusa é alta, dependendo do grau de comprometimento renal e sistêmico prévio à revascularização. Recomenda-se que mais estudos sejam efetuados, com maior número de pacientes e maior homogeneidade nos critérios de entrada, para poder basear em evidências as decisões terapêuticas adotadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SALIFU MO, HARIA DM, BADERO O, et al: Challenges in the diagnosis and management of renal artery stenosis. *Curr Hypertens Rep* 7:219-227, 2005.
2. SAFIAN RD, TEXTOR SC: Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 344:431-442, 2001.
3. BLOCH MJ, BASILE J: The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. Part II. Issues in management. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 5:261-268, 2003.
4. BLOCH MJ, BASILE J: The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. Part I. Making the diagnosis. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 5:210-218, 2003.
5. GRÜNTZIG A, VETTER W, MÉIER B, et al: Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of renal artery stenosis. *Lancet* 1:801-802, 1978.
6. BONELLI FS, MCKUSIK MA, TEXTOR SC, et al: Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 70:1041-1052, 1995.
7. STEIMBACH F, NOVICK AC, CAMPBELL S, et al: Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. *J Urol* 158:38-41, 1997.
8. DORROS G, JAFF M, MATHIAK L, et al: Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 98:642-647, 1998.
9. TEXTOR SC, WILCOX CS: Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 52:421-442, 2001.
10. BEUTLER JJ, Van AMPTING JMA, Van der VEN PJG, et al: Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 12:1475-1481, 2001.
11. TEXTOR SC: Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 15:1974-1982, 2004.
12. OLIN JW: Atherosclerotic renal artery disease. *Cardiol Clin* 20:547-562, 2002.
13. KIDNEY D, DEUTSCH LS: The indications and results of percutaneous transluminal angioplasty and stenting in renal artery stenosis. *Semin Vasc Surg* 9:188-197, 1996.
14. IANNONE LA, UNDERWOOD PL, NATH NA, et al: Effect of primary balloon expandable renal artery stents on long-term patency, renal function and blood pressure in hypertensive and renal insufficient patients with renal artery stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 37:243-250, 1996.
15. RADERMACHER J, WEINKOVE R, HALLER H: Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:799-805, 2001.
16. ZIAKKA S, BELLI AM, KONG TK, et al: Percutaneous transluminal renal artery angioplasty: who benefits most? *Int J Clin Pract* 59:649-654, 2002.
17. WILCOX CS: Functional testing: renin studies. *Semin Nephrol* 20:432-436, 2000.
18. TAYLOR A: Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol* 20:437-444, 2000.
19. NALLY JV, BARTON DP: Contemporary approach to diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. *Urol Clin North Am* 28:781-791, 2001.
20. LINN CC, SHIAU YC, LI TC, et al: Usefulness of captopril renography to predict the benefits of renal artery revascularization or captopril treatment in hypertensive patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 16:344-346, 2002.
21. RADERMACHER J, CHAVAN A, BLECK J, et al: Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344:410-417, 2001.
22. HALLER C: Atherosclerotic renal artery stenosis: conservative versus interventional management. *Heart* 88:193-197, 2002.
23. SPENCE JD: Treatment options for renovascular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 3:411-416, 2002.
24. PLOUIN P-F, CHATELLIER G, DARNÉ B, et al: Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 31:823-829, 1998.
25. WEBSTER J, MARSCHALL F, ABDALLA M, et al: Randomized comparison of percutaneous angioplasty continued medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 12:329-335, 1998.

26. Van JAARSVELD BC, KRIJNEN P, PIETERMANN H, et al: The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 342:1007-1014, 2000.
27. NORDMANN AJ, WOO K, PARKES R, et al: Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 114:44-50, 2003.
28. RIMMER JM, GENNARI FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 118:712-719, 1993.
29. LEDERMAN RJ, MENDELSON FO, SANTOS, et al: Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J* 142:314-323, 2001.
30. RUNDBACK JH, MANONI T, ROZENBLIT GN, et al: Balloon angioplasty or stent placement in patients with azotemic renovascular disease: a retrospective comparison of clinical outcomes. *Heart Dis* 1:121-125, 1999.
31. WHITE CJ, RAMEE SR, COLLINS TJ, et al: Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 30:1445-1450, 1997.
32. WATSON PS, HADJIPETROU P, COX SV, et al: Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 102:1671-1677, 2000.
33. CHÁBOVÁ V, SCHIRGER A, STANSON W, et al: Outcomes of renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc* 75:437-444, 2000.
34. WEIBULL H, BERGQVIST D, BEGRGENTZ SE, et al: Percutaneous transluminal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 18:841-852, 1993.
35. Van der VEN PJG, KAATEE R, BEUTLER JJ, et al: Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 353:282-286, 1999.
36. WRIGHT J, SHURRAB AE, CHEUNG C, et al: A prospective study of the determinants of renal function outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 39:1321-1322, 2002.
37. PILLAY WR, KAN YM, CRINNION JN, et al: Prospective multicenter study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 89:737-740, 2002.
38. SAFIAN RD: Atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 5:91-101, 2003.
39. RITZ E, MANN JFE: Renal angioplasty for lowering blood pressure. *N Engl J Med* 342:1042-1043, 2000.

APNÉIA DO SONO

Rosilene Motta Elias
Fernando Morgadinho Santos Coelho



INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo das doenças relacionadas ao sono vem crescendo nas últimas duas décadas. Doenças como síndromes da apnéia e hipopnéia obstrutiva e central do sono, movimentos periódicos de pernas, parassonias, mioclonias e narcolepsia são alguns exemplos. Interesse particular quanto à síndrome da apnéia e à hipopnéia obstrutiva do sono ou simplesmente apnéia do sono (AS) é caracterizado por sua alta prevalência e morbidade. Young et al demonstraram essa síndrome em população saudável, com idade entre 30 e 60 anos, em 4% dos homens e 2% das mulheres¹.

A AS é uma condição clínica na qual obstruções repetitivas da via aérea superior ocorrem durante o sono, gerando apnéias e/ou hipopnéias obstrutivas recorrentes. As apnéias obstrutivas caracterizam-se por ausência de fluxo aéreo associado ao aumento do esforço respiratório e às hipopnéias obstrutivas por diminuição do fluxo em pelo menos 50%, mantendo esforço respiratório.

A prevalência da AS varia quando se analisam grupos selecionados. Na população geral, a AS é mais frequente entre os homens², os idosos³ e os obesos²⁻⁴. Também está descrita sua associação com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Portadores de AS apresentam alta prevalência de HAS, assim como distúrbios relacionados ao sono são frequentes em hipertensos⁵⁻⁹.

A AS é caracterizada por pacientes com história de ronco, episódios de pausas respiratórias e sufocação descritos pelo parceiro ou parceira. É importante salientar que os pacientes normalmente não se lembram dos episódios, embora superficializem o sono, com fragmentação, diminuição da fase mais profunda do sono e conseqüente hipersonolência diurna. Alterações cognitivas

podem estar presentes por diminuição do sono REM (*rapid eyes movements*).

A apresentação clínica é variável de paciente para paciente. Enquanto alguns são sintomáticos com poucos episódios de apnéia, outros não apresentam sintomas, mesmo com muitos episódios de apnéia. A sonolência diurna é freqüentemente insidiosa, podendo ser subestimada pelo paciente. Outros sintomas podem estar associados como cefaléia matinal (provavelmente devido à hipoxemia grave), diminuição da libido, impotência sexual e refluxo gastroesofágico.

É uma doença pouco reconhecida e possui morbidade aumentada com custo social e individual altos. Indivíduos com AS apresentam risco aumentado de acidentes de trabalho e trânsito¹⁰, redução da qualidade de vida¹¹ e aumento da mortalidade global^{12,13}. A maior importância de seu reconhecimento, no entanto, é devido a sua relação com doenças cardiovasculares. Existe uma forte associação entre AS e diversas alterações cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral¹⁴, infarto agudo do miocárdio¹⁵, insuficiência cardíaca congestiva¹⁶, arritmias cardíacas e morte súbita¹⁷. Também foram demonstradas evidências correlacionando a AS com o desenvolvimento e a progressão da hipertrofia e disfunção ventricular esquerda.

Assim sendo, torna-se importante o reconhecimento da AS para um tratamento eficaz e melhora da qualidade de vida do paciente e de seus familiares, além de diminuir um importante fator de risco cardiovascular.

FISIOLOGIA DO SONO

Os estágios do sono humano foram definidos em 1968 por Rechtschaffen e Kales¹⁸ da seguinte forma:

Vigília ou estágio 0

O registro eletroencefalográfico (EEG) caracteriza-se por ondas rápidas, de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. O padrão observado é dessincronizado. Fazem parte desse estágio movimentos de olhos aleatórios e discreto aumento do tônus muscular.

Estágio 1 (S₁)

Transição entre o estado de vigília e o sono. Ao EEG, há ondas de baixa voltagem, com surtos de ondas de alta voltagem e frequência ao término desse estágio. O tônus muscular é reduzido. Estão presentes movimentos lentos dos olhos.

Estágio 2 (S₂)

Ocorre a sincronização da atividade elétrica central, que reflete a diminuição do grau de atividade dos neurônios corticais ao EEG. É característica a presença de fusos do sono e complexos K.

Estágio 3 (S₃)

Comumente, observa-se combinado ao estágio 4. Ao EEG estão presentes ondas delta de alta amplitude e baixa frequência em mais de 25% do traçado. Os movimentos oculares são raros e o tônus muscular diminui progressivamente.

Estágio 4 (S₄)

As ondas delta do EEG correspondem a mais de 50% do traçado. Os estágios S₃ e S₄ são conhecidos como sono de ondas lentas ao EEG ou sono profundo propriamente dito. S₁, S₂, S₃ e S₄ são fases do chamado sono não-REM (*rapid eyes movements*).

Sono REM

O sono REM é caracterizado ao EEG por ondas de baixa amplitude e frequência mista. O indivíduo apresenta atonia muscular, exceto pelas oscilações da posição dos olhos e dos músculos respiratórios. Sono REM e sono não-REM (NREM) intercalam-se durante a noite com quatro a seis ciclos em um adulto, com duração média de 90 minutos cada.

Fisiologicamente, com a transição da vigília para o sono não-REM, a pressão sanguínea tende a se reduzir lentamente. Durante o sono REM (fase tônica), a pressão permanece a mesma do sono não-REM, no entanto, durante a fase fásica há forte aumento da pressão que muitas vezes chega a ultrapassar em 30% o valor basal (repouso). Esse fenômeno é explicado pela vasoconstricção generalizada que ocorre durante a fase fásica do sono REM, enquanto tanto na fase tônica como no sono não-REM há vasodilatação dos principais vasos do sistema circulatório.

Durante as fases 3 e 4 do sono não-REM ocorre diminuição da pressão arterial. Ao despertar, a pressão recupera-se, qualquer que tenha sido o estágio de sono em que se produz o despertar e qualquer que seja a

intensidade da queda tensional durante o sono. O débito cardíaco, assim como a frequência cardíaca, diminuem moderadamente durante o sono REM e nos estágios 3 e 4 do sono não-REM.

A fase REM do sono é mais facilitadora para a ocorrência das apnéias. Durante essa fase, o controle neural da respiração é particularmente alterado, sendo o ciclo respiratório aparentemente livre do controle químico pela pO₂. A respiração passa a ser rápida e irregular, com hipotonia dos músculos respiratórios e aumento da resistência das vias aéreas superiores, o que contribui para o aparecimento de apnéias.

Episódios repetidos de apnéia com despertares subsequentes geram dessaturação da oxiemoglobina e retenção de CO₂. Durante a apnéia ocorre redução da frequência cardíaca relacionada ao aumento do tônus vagal e no fim de cada evento há súbitas elevações tanto da frequência cardíaca quanto da pressão arterial, por meio do aumento do sistema autonômico simpático. O mecanismo que desencadeia a hiperatividade simpática não é bem conhecido.

Permanecem controversos os possíveis mecanismos pelos quais essas elevações cíclicas e transitórias, ainda que repetidas, da pressão arterial poderiam levar à HAS durante as 24 horas do dia. Mecanismos como aumento da atividade simpática crônica durante a fragmentação do sono na AS, além da adaptação da hipóxia com a flutuação da pressão intratorácica e hipersonolência diurna poderiam estar implicados.

APNÉIA DO SONO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Se a AS é comum na população geral, é significativamente mais frequente entre pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), com aumento de movimentos periódicos de pernas (MPP), alterações de sono REM e maior frequência de síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono¹⁹.

Estudos demonstram uma prevalência de 50 a 73% de AS em pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal²⁰⁻²². Embora fatores de risco clássicos para o desenvolvimento da AS, tais como obesidade, sexo masculino, anormalidades craniofaciais e história familiar, possam estar presentes nos pacientes com doença renal crônica, eles não são suficientes para explicar sua elevada prevalência nesses pacientes.

Já se demonstrou uma correlação positiva entre níveis de uréia e índice de apnéia com melhora de um paciente com apnéia do sono submetido a tratamento dialítico ou transplante renal²³⁻²⁶. Recentemente, como parte de um grande estudo clínico em hemodiálise (estudo HEMO), encontrou-se menor prevalência de AS nos pacientes submetidos a hemodiálise de alto fluxo, depuração de β_2 -microglobulina > 20mL/min²⁷.

Diálise convencional isoladamente não melhora episódios de apnéia e hipopnéia. Os pacientes estão expostos a descargas adrenérgicas frequentes, além de hipoxemia crônica e episódios de arritmias cardíacas du-

rante toda a noite. Essas alterações podem somar-se aos fatores clássicos de risco cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, disfunção miocárdica, arritmias cardíacas, acidente vascular cerebral, além de acidentes por hipersonolência.

Outros fatores que poderiam favorecer o aparecimento de AS em pacientes mantidos em tratamento dialítico seriam: fatores relacionados ao volume e à composição da solução de diálise peritoneal, presença de hipervolemia levando, devido a edema local, à obstrução das vias aéreas superiores e mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de hipoxemia, tais como anemia, neuropatia e hiperatividade simpática. Embora pareça haver relação entre níveis de hematócrito e alguns distúrbios do sono, como redução de movimentos periódicos com o tratamento da anemia²⁸, não se demonstrou até o momento nenhuma relação entre anemia e apnéia do sono.

Atualmente novos métodos de hemodiálise, como a hemodiálise curta diária e a hemodiálise longa noturna, estão sendo empregados. Em um relato isolado, Hantly e Pierratos demonstraram que a hemodiálise longa noturna melhora a apnéia do sono²⁹. Entre pacientes em hemodiálise curta diária no Hospital das Clínicas, foi diagnosticada apnéia do sono em 5 de 15 pacientes (33,3%) por meio de polissonografia.

Sabendo-se que a principal causa de mortalidade entre pacientes renais crônicos é de origem cardiovascular^{30,31}, é importante o reconhecimento da AS entre esses pacientes, uma vez que ela representa um fator de risco cardiovascular emergente³². Todo paciente com suspeita de AS deve ser encaminhado a um serviço especializado para a realização de polissonografia e tratamento adequado.

DIAGNÓSTICO

Pacientes com queixa de sonolência excessiva, ronco, pausas respiratórias e respirações resuscitadoras presenciadas por companheiros ou familiares devem ser investigados.

A sonolência é subestimada pelo paciente devido a sua lenta evolução e à interpretação de uma consequência natural da idade ou de cansaço físico. A quantificação da sonolência excessiva pode ser realizada clinicamente pelo uso da escala de Epworth³³. É uma escala com oito perguntas sobre o risco de adormecer em situações rotineiras. Pode variar de zero até 24 pontos, sendo considerada sonolência excessiva acima de 9 pontos.

O exame físico é geralmente normal, mas alguns achados podem sugerir o diagnóstico de AS: aumento da circunferência do pescoço, hipertensão arterial, aumento do IMC (índice de massa corporal) e alterações craniofaciais (micrognatia e macroglossia).

O diagnóstico confirma-se após anamnese, exame físico e estudo polissonográfico.

A polissonografia (Fig. 60.1) é um exame realizado durante uma noite de sono do paciente. Durante o sono são registradas simultaneamente eventuais arritmias cardíacas (eletrocardiograma) e atividades elétricas cerebrais, saturação de oxigênio, fluxo aéreo nasal e oral, além de movimentos oculares e de pernas.

Critérios diagnósticos pela polissonografia são pausas respiratórias maiores que 10 segundos, com intervalos de 10 segundos entre elas, associadas com microdespertares, que podem ser vistos ao eletroencefalograma. O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) indica o número de eventos respiratórios por hora de sono. Esse índice classifica a apnéia em leve (IAH de 5 a 15), moderada (IAH de 15 a 30) e grave (IAH maior que 30)³⁴.

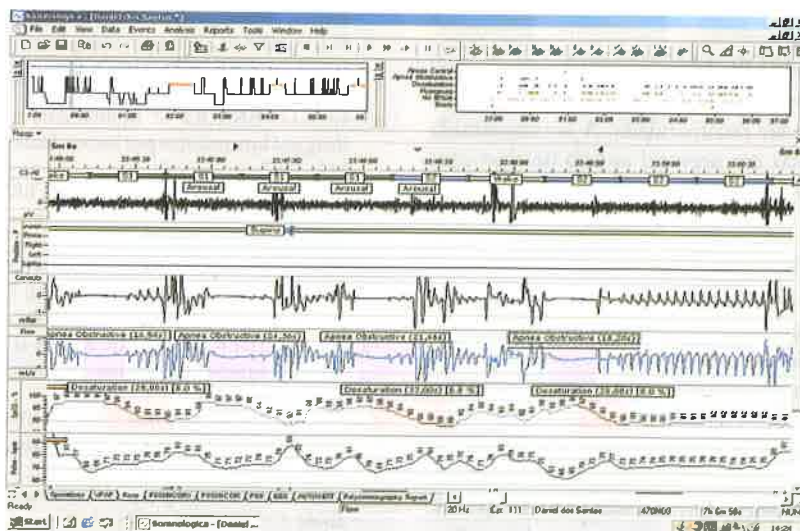


Figura 60.1 – Exemplo de um traçado de polissonografia. Observa-se períodos de apnéia no traçado com queda de saturação de oxigênio e taquicardia.

Arritmias cardíacas que ocorrem exclusivamente durante os sono são comuns nesses pacientes. Bradicardia sinusal acentuada ocorre em 10% dos casos, sendo em geral associada a hipoxemia grave. Assistolia de até 13 segundos, bloqueio AV de segundo grau e extrasístoles ventriculares também têm sido documentados. A monitorização cardiovascular e da pressão arterial deve ser rigorosa, bem como de outros fatores de risco como hipercolesterolemia, tabagismo e obesidade. A melhora da qualidade do sono, a diminuição de despertares e a menor ativação do sistema nervoso autônomo simpático podem ter papel importante na melhora da HAS desses pacientes.

TRATAMENTO

MEDIDAS GERAIS

- a) Higiene do sono: ambiente escuro, tranquilo e silencioso; evitar refeições copiosas e consumo de café próximo à hora de deitar.
- b) Emagrecimento e exercício aeróbico diário.
- c) Retirada de álcool e tabaco.
- d) Adequação da posição do corpo ao dormir: muitos pacientes apresentam apnéia preferencialmente em decúbito dorsal, que deve ser evitado.
- e) Suspensão de algumas drogas, como benzodiazepínicos, barbitúricos e narcóticos. Essas drogas podem exacerbar apnéias preexistentes.
- f) Tratar hipotireoidismo. O tratamento dessa comorbidade leva à melhora da apnéia. No entanto, o cuidado no início do tratamento é mandatório pelo risco de arritmias e hipoxemia.
- g) Dar preferência para anti-hipertensivos como inibidores de enzima de conversão da angiotensina, já tendo sido demonstrado melhora dos índices de apnéia com o uso do cilazapril. Evitar betabloqueadores devido à diminuição do débito cardíaco, com instabilidade respiratória, proporcionando o aparecimento de respirações periódicas e apnéias³⁵.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Até o momento nenhuma droga empregada obteve sucesso, não podendo ser recomendada. A acetazolamida (250mg/dia) foi eficaz em prevenir apnéia do tipo central, mas com vários efeitos adversos descritos.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

- a) Aparelhos intra-orais podem ser úteis em casos de apnéia leve e quando há intolerância ao CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasal.
- b) O tratamento da AS é realizado efetivamente com o uso do CPAP, sendo considerado atualmente a modalidade terapêutica de escolha para a AS. O uso do CPAP é importante com consolidação do sono, diminuição da sonolência diurna e recuperação da concentração e memória. Esse tratamento já foi realizado entre pacientes em hemodiálise, com resultados eficientes³⁶.

c) Tratamento cirúrgico:

1. Amigdalectomia – eficaz para corrigir a apnéia em crianças, mas com resultados desapontadores em adultos.
2. Correção de desvio de septo nasal – corrige parcialmente a AS do adulto.
3. Uvulopalatofaringoplastia (UPFP) – indicada somente em casos leves e com obstrução retropalatal, com eficácia de 50%. Esse tratamento não funciona em casos mais graves e a eficácia do CPAP posterior à cirurgia pode ser pior.
4. Cirurgias de avanço maxilomandibulares – cirurgias de grande porte, utilizadas com sucesso comparável ao uso do CPAP, com osteotomia mandibular parcial e osteotomia maxilar. Devem ser realizadas em grandes centros médicos.
5. Traqueostomia – tratamento definitivo para AS com impacto social e individual importante, sendo recomendada como última opção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, et al: The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-1235, 1993.
2. BIXLER EO, VGONTZAS AN, TEN HAVE T, et al: Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 157:144-148, 1998.
3. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 160:898-904, 2000.
4. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 158:1855-1867, 1998.
5. SHEPARD Jr JW: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 13:437-458, 1992.
6. MILMAN RP, REDLINE S, CARLISLE CC, et al: Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 99:861-866, 1991.
7. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J: Prospective study of the association between sleep-disordered breath and hypertension. *N Engl J Med* 342:1378-1384, 2000.
8. FLETCHER EC: The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 98:118-128, 1995.
9. GUILLEMINAULT C, ROBINSON A: Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep* 20:806-811, 1997.
10. FINDLEY LJ, WEISS JW, JABOUR ER: Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med* 151:1451-1452, 1991.
11. FINN L, YOUNG T, PALTA M, FRYBACK DG: Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 21:701-706, 1998.
12. HE J, KRYGER MH, ZORICK FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94:9-14, 1988.
13. PARTINEN M, JAMIESON A, GUILLEMINAULT C: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 94:1200-1204, 1988.
14. MOHSENIN V: Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 32:1271-1278, 2001.
15. MOOE T, FRANKLIN KA, HOLMSTROM K, et al: Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1910-1913, 2001.

16. JAVAHERI S, PARKER TJ, WEXLER L, et al: Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 122:487-492, 1995.
17. ROSSNER S, LAGERSTRAND L, PERSSON HE, SACHS C: The sleep apnea syndrome in obesity: risk of sudden death. *J Intern Med* 230:135-141, 1991.
18. RECHTSCHAFFEN A, KALES A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute*, 1968, 57p.
19. PHILLIPS BG, SOMERS VK: Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 119:181-187, 2000.
20. KRAUS MA, HAMBURGER RJ: Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial* 13:88-92, 1997.
21. WADHWA NK, MENDELSON WB: A comparison of sleep-disordered respiration in ESRD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 8:195-198, 1992.
22. STEPANSKI E, FABER M, ZORICK F, et al: Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6:192-197, 1995.
23. MENDELSON WB, WADHWA NK, GREENBERG HE, et al: Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 33:247-251, 1990.
24. FEIN AM, NIEDERMAN MS, IMBRIANO L, ROSEN H: Reversal of sleep apnea in uremia by dialysis. *Arch Intern Med* 147:1355-1356, 1987.
25. LANGEVIN B, FOUQUE D, LEGER P, ROBERT D: Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest* 103:1330-1335, 1993.
26. AUCKLEY DH, SCHMIDT-NOWARA W, BROWN LK: Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 34:739-744, 1999.
27. EKNOYAN G, BECK GJ, CHEUNG AK, et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2019, 2002.
28. BENZ RL, PRESSMAN MR, HOVICK ET, PETERSON DD: A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 34:1089-1095, 1999.
29. HANLY PJ, PIERRATOS A: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 344:102-107, 2001.
30. YEO FE, VILLINES TC, BUCCI JR, et al: Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 11:116-133, 2004.
31. PAVISON AM: Editorial: Complications arising in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 43(Suppl 41):S40-S41, 1993.
32. ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G: Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63(Suppl 85):S105-S110, 2003.
33. JOHNS MW: A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540-545, 1991.
34. SLEEP - Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research - The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 5:667-689, 1999.
35. SALO TM, KANTOLA I, VOIPIO-PULKKI LM, et al: The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients-assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur J Clin Pharmacol* 55:191-198, 1999.
36. PRESSMAN MR, BENZ RL, SCHLEIFER CR, PETERSON DD: Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 43:1134-1139, 1993.

ABORDAGEM RACIONAL DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA REFRATÁRIA

Tufik José Magalhães Geleiete

Eduardo Barbosa Coelho

Fernando Nobre



INTRODUÇÃO

Muitos portadores de hipertensão arterial sistêmica apresentam pressão arterial persistentemente acima das metas desejadas, embora sob tratamento médico. A hipertensão refratária é definida como aquela acima da meta estabelecida para determinado paciente, o que para a maioria dos indivíduos significa inferior a 140/90mmHg, em uso apropriado de pelo menos três drogas hipotensoras, sendo uma delas um diurético¹. O médico envolvido no tratamento da hipertensão deve ficar atento para as várias possibilidades envolvendo essa situação clínica. Frequentemente observamos que médicos em fase de treinamento consideram a falta de bons resultados como má adesão e responsabilizam exclusivamente o paciente. É verdade que a má adesão é causa importante da refratariedade, porém causas orgânicas sempre devem ser descartadas. Além disso, é responsabilidade médica e de toda a equipe envolvida no tratamento da hipertensão arterial implementar técnicas e rotinas que melhorem a adesão dos pacientes, jamais desistindo de os ajudar a controlar sua doença.

FATORES A SEREM CONSIDERADOS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA REFRATÁRIA

São vários os fatores envolvidos na hipertensão arterial refratária ao tratamento, e, frequentemente, podemos verificar a concomitância deles.

A seguir estão listadas várias condições que devem ser avaliadas em um paciente com hipertensão arterial sistêmica refratária:

- Falta de adesão ao tratamento prescrito.
- Terapia inadequada.

- Efeito do avental branco.
- Pseudo-hipertensão e hipertensão pela insuflação do manguito.
- Uso concomitante de drogas vasoativas.
- Hipervolemia.
- Hipertensão arterial secundária.
- Outras condições agravantes.

FALTA DE ADESÃO AO TRATAMENTO INSTITUÍDO

A falta de adesão à terapia medicamentosa é causa frequente de HAS refratária, porém seu diagnóstico deve ser criterioso. Nuesch et al encontraram taxas de adesão semelhantes em pacientes com HAS refratária (82%) e pacientes responsivos (85%)¹. Portanto, não se deve considerar, *a priori*, que a falta de adesão ocorra em todos os pacientes cujas metas não foram atingidas.

As estratégias para se obter o controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) são complexas e dispendiosas, extrapolando em muito o simples receituário com uma "listagem" de medicamentos prescritos. O paciente pode ter resultados insatisfatórios, em relação ao controle da pressão arterial, apesar de medicamentos adequadamente prescritos, por não assumir a responsabilidade de seu tratamento ou por dificuldades em executar a prescrição.

Os médicos envolvidos no tratamento devem estar atentos às dificuldades enfrentadas pelos pacientes e aos vários recursos necessários para melhorar a adesão, sendo essa facilitação responsabilidade não só de médicos, mas também de toda a equipe profissional envolvida no tratamento do hipertenso. Em última análise, a falta de adesão é responsabilidade partilhada pela equipe multidisciplinar responsável pela assistência ao portador de HAS.

Uma análise breve das características do tratamento anti-hipertensivo mostra que é um grande esforço sua manutenção permanente e ininterrupta. A doença não tem cura na grande maioria das vezes, e o tratamento, portanto, deverá ser feito por tempo indefinido. As posologias simplificadas, com dose única diária, são caras e pouco disponíveis no Sistema Único de Saúde. Os portadores de HAS, particularmente os mais idosos, estão sujeitos ao uso de múltiplos medicamentos e um número grande de tomadas diárias, nos esquemas posológicos mais variados. Muitos ainda dependem de cuidados familiares e nem sempre é possível conciliar as exigências de cuidados com a real possibilidade de tê-los.

Devemos, portanto, ao abordar o paciente, agir de modo compreensivo quando percebermos que o insucesso se deve à falta de adesão, evitando criar constrangimento a ele. Atitudes ameaçadoras, como comunicar ao paciente que não deverá retornar para nova consulta caso não tome as medicações, em nada contribuem para melhorar a adesão.

TERAPIA INADEQUADA

A maior parte dos pacientes encaminhados para os centros de referência com hipertensão não controlada está em uso de doses e esquemas anti-hipertensivos inadequados². Além disto, muitos médicos desconhecem, ou não aplicam, as novas metas preconizadas para o controle da pressão arterial, e são pouco agressivos em relação ao tratamento instituído, mantendo os pacientes com controle insatisfatório diante dos conhecimentos atuais. A observância de diretrizes^{3,4} atualizadas deve ser uma rotina para a definição de metas apropriadas para a população de hipertensos em geral e para os subgrupos em particular.

Berlowitz et al⁵ verificaram, em trabalho publicado em 1998, que cerca de 40% dos pacientes em acompanhamento médico regular não atingiram controle satisfatório da pressão arterial por que não foram orientados pelos seus médicos a aumentar as doses dos anti-hipertensivos. Alguns autores sugerem que as principais falhas nas prescrições médicas são: falta de administrar drogas mais efetivas e não perceber a necessidade do uso de um diurético³.

EFEITO DO AVENTAL BRANCO

Freqüentemente a abordagem do suposto caso de hipertensão refratária revela um paciente portador de efeito do avental branco. Cerca de um quarto dos pacientes apresentam-se com o aumento da pressão arterial no momento da consulta, como resultado da ansiedade e do estresse⁶⁻⁸. Muitas vezes o próprio paciente contesta os valores obtidos, alegando melhor controle em medidas realizadas em casa. A realização de monitorização ambulatorial ou residencial da pressão arterial, respeitando as diretrizes vigentes^{9,10}, pode confirmar a existência de efeito do avental branco, concorrendo para que a pressão arterial obtida na consulta médica seja superestimada em relação a seu valor real, obtido por qualquer forma de avaliação fora do consultório.

PSEUDO-HIPERTENSÃO E HIPERTENSÃO PELA INSUFLAÇÃO DO MANGUITO

A pseudo-hipertensão pode ser equivocadamente considerada como hipertensão refratária e a insistência em reduzir os valores de pressão arterial pode ser responsável por desconforto ao paciente e, até mesmo, por complicações mais sérias, como acidentes isquêmicos transitórios ou quedas em decorrência de episódios de hipotensão. Isso se torna particularmente importante porque ocorre com maior freqüência em pacientes idosos cujas artérias são calcificadas e espessadas. Nessa situação a compressão da artéria braquial requer pressão no manguito maior que aquela presente dentro da artéria e as leituras das pressões sistólicas e diastólicas superestimam a realidade¹¹.

Alguns sinais clínicos servem de alerta para essa situação: queixas de fraqueza, tonturas e sintomas de hipotensão postural quando se aumenta a dose da medicação anti-hipertensiva e ausência de lesão e órgãos-alvo mesmo com pressão arterial muito elevada. Podemos observar, radiologicamente, a presença de calcificação das artérias braquiais. Essa situação, que pode ocorrer em até 25% dos casos¹², só pode ser confirmada por intermédio de medidas invasivas (intra-arteriais) da pressão arterial. Uma maneira não-invasiva, porém sujeita a críticas, que poderia permitir esse diagnóstico é a manobra de Osler. Ela consiste em fazer com que o esfigmomanômetro seja insuflado até uma pressão superior à sistólica, colabando a artéria radial, que só será palpável caso exista espessamento. Embora pouco reproduzível, a manobra é de fácil execução e um recurso útil na avaliação clínica¹².

Em contrapartida, pode ocorrer aumento real da pressão arterial no momento da insuflação do manguito. Esse fenômeno parece ser decorrente de uma ativação neurogênica associada à atividade muscular, mas ocorre em apenas alguns pacientes¹³. Nos pacientes que realizam as medidas com equipamentos semi-automáticos, a atividade muscular para a insuflação do manguito também pode ser responsável pelo aumento da pressão arterial, motivo pelo qual devem receber treinamento adequado para esse procedimento¹⁴.

DROGAS VASOATIVAS

Um grande número de substâncias vasoativas pode ser responsável pelo aumento da pressão arterial e também por uma diminuição do efeito de diversos anti-hipertensivos⁷. O uso dessas substâncias deve ser ativamente pesquisado, pois alguns pacientes não as relatam espontaneamente, mesmo quando questionados a respeito de outras medicações em uso. Observamos isso com freqüência quando, por exemplo, avaliamos jovens em uso de anticoncepcionais orais, que se questionadas sobre as medicações em uso não se lembram de os relatar. Outra classe de drogas largamente utilizadas são os antiinflamatórios não-hormonais (AINH), que podem levar ao aumento da pressão arterial. Uma metanálise de 54 estudos que avaliavam o efeito dos AINH sobre a pressão arterial verificou aumento da pressão arterial média de

1,1mmHg em pacientes normotensos de 3,3mmHg em portadores de hipertensão arterial¹⁵, enquanto outra revisão de 50 estudos verificou aumento da pressão arterial média supina em 5mmHg¹⁶. Embora esses números pareçam pequenos, podem ser valiosos quando se trata de aumento de risco cardiovascular.

Drogas ilícitas como a cocaína podem causar hipertensão arterial, assim como o uso de esteróides anabolizantes e anfetaminas. Pacientes em uso de antidepressivos e ciclosporina também podem apresentar a maior dificuldade para atingir as metas propostas.

O uso abusivo de álcool deve ser investigado e quantificado, assim como a ingestão diária de sal. O quadro 61.1 lista algumas drogas comumente usadas e que devem ser investigadas nos portadores de hipertensão arterial sistêmica.

Quadro 61.1 – Drogas envolvidas no aumento da hipertensão arterial sistêmica.

Anticoncepcionais orais	Caféina
Esteróides adrenais, principalmente mineralocorticóides	Cocaína
Álcool	Ciclosporina
Anfetaminas	Dissulfiram
Anestésicos	Eritropoetina
Hormônio antidiurético	Antiinflamatórios não-esteróides
Agentes simpatomiméticos (por exemplo, descongestionantes nasais e broncodilatadores)	Antiácidos e antibióticos parenterais contendo sódio

De particular interesse para o nefrologista é a prescrição de eritropoetina em altas doses para pacientes em diálise que se encontram hipervolêmicos, situação que pode evoluir para uma crise hipertensiva com desfecho ruim.

Outra situação que deve ser observada é o fenômeno de rebote quando anti-hipertensivos como os betabloqueadores ou a clonidina são abruptamente suspensos. Ocasionalmente, podemos observar em pacientes submetidos a hemodiálise dificuldade de controle da pressão arterial no período intra e pós-dialítico imediato, sendo que devemos nesse caso avaliar a possibilidade de que alguns hipotensores em uso possam estar sendo removidos durante a terapia.

HIPERVOLEMIA

Em muitos pacientes a dificuldade de controle da pressão arterial pode estar em parte relacionada à expansão do volume extracelular¹⁷. Isso é mais facilmente percebido em portadores de insuficiência renal crônica que apresentam edemas, seja em fase dialítica, seja ainda em tratamento conservador, mas pode também ocorrer de forma menos evidente. Pacientes em uso de vasodilatadores tendem a reter sódio, causando expansão volêmica, e mesmo pacientes com grande ingestão diária de sódio podem ter dificuldade para controlar a pressão

arterial ainda que não apresentem sinais clínicos evidentes de hipervolemia.

Quando há a necessidade de redução do volume extracelular, está indicado o uso de diuréticos de alça; porém, idealmente, deveríamos utilizar drogas de longa ação como a torasemida ou a metolazona. O uso da furosemida requer no mínimo duas doses diárias para que ocorra controle adequado da volemia e, portanto, da pressão arterial.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

Pacientes que realmente aderem o tratamento adequadamente prescrito, mas mesmo assim estão com dificuldade no controle da pressão arterial, sempre devem ser investigados quanto à possibilidade de apresentarem hipertensão secundária⁷. Isso significa a possibilidade de se detectar uma doença que possa ser a causa direta da hipertensão arterial e, portanto, ser instituído um tratamento direcionado a essa causa específica. Isso pode levar à cura da hipertensão arterial sistêmica ou a um controle mais fácil dela, com menores doses de anti-hipertensivos. A prevalência de hipertensão arterial secundária varia com o tipo de serviço, sendo que é difícil de prever, mas obviamente é muito mais freqüente em serviços de referência que no atendimento primário. Em qualquer situação, o clínico deve estar atento a fatores que justifiquem uma investigação mais profunda. O quadro 61.2 traz algumas doenças que podem causar hipertensão arterial secundária e, portanto, ser a causa da refratariedade no tratamento da pressão arterial.

CONDIÇÕES AGRAVANTES COEXISTENTES

Algumas condições podem estar associadas à dificuldade em controlar a pressão arterial, embora possam não ser exatamente a causa da hipertensão arterial em determinados pacientes.

Essas são as situações que podemos considerar¹⁸:

- Ingestão alcoólica acima de 12-14g de etanol diário.
- Crises de ansiedade, hiperventilação e ataques de pânico.
- Delírio e quadros de agitação psicomotora.
- Obesidade e hiperinsulinismo, com resistência insulínica.
- Dor aguda ou crônica.
- Apnéia obstrutiva do sono.
- Tabagismo.

Essas situações freqüentemente coexistem no portador de hipertensão. Por exemplo, 40% desses são obesos¹⁹ e, nesses pacientes, programas para o controle de tais condições podem facilitar o controle da pressão arterial.

ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRAATÁRIA

Na maioria dos casos, uma anamnese e exame físico adequados, associados a exames básicos, são suficientes para a resolução do caso, principalmente quando consi-

Quadro 61.2 – Doenças que causam a hipertensão arterial secundária, podendo ser responsáveis por refratariedade, e alguns indícios clínicos.

Doença	Indícios clínicos frequentes
Doença renal (insuficiência renal crônica, glomerulopatias etc.)	Creatinina sérica aumentada, taxa de filtração glomerular diminuída, edema, proteinúria, hematuria
Estenose de artéria renal	Hipertensão grave, uremia induzida por inibidores da ECA ou bradicardia II, sopro abdominal, início da hipertensão antes dos 30 ou após 55 anos, vasculopatia periférica, rim contraído unilateralmente
Hiperaldosteronismo primário	Hipocalemia, fraqueza, câibras, poliúria
Feocromocitoma	Episódios de cefaléia, palpitação, sudorese
Síndrome de Cushing	Obesidade centrípeta, fâcias de lua cheia, estrias, fraqueza
Coartação da aorta	Pulsos femorais diminuídos, diferença de PAS entre membros superiores e inferiores
Hipertireoidismo	Ansiedade, tremores, perda de peso, palpitação, taquicardia
Hipotireoidismo	Ganho de peso, letargia, depressão, constipação

deramos que a maioria absoluta dos casos envolve falta de adesão e de inadequação terapêutica. Nesses casos, exames complementares são necessários apenas para que não se negligencie possíveis causas de hipertensão secundária. Discutiremos brevemente a seguir seis aspectos a serem observados ao se avaliar o paciente com hipertensão refratária e apresentamos no quadro 61.3 um protocolo operacional que auxilia a abordagem de um paciente apresentando HAS refratária. A experiência clínica e a relação médico-paciente definirão, em cada caso, a melhor seqüência para essas etapas, que não são executadas necessariamente na ordem apresentada.

AVALIAR SE A TERAPIA PROPOSTA É ADEQUADA

Na avaliação da terapia, considerar se as drogas prescritas estão sendo utilizadas nas suas dosagens apropriadas e, no caso de associação de duas ou mais drogas, certificar-se de que um diurético compõe o esquema. É importante verificar as dosagens e se combinações são apropriadas. Também é importante a definição de meta de pressão arterial clara para cada paciente. As diretrizes brasileiras de HAS⁴ são guia básico e objetivo para essa definição.

AVALIAR SE O PACIENTE ADERE AO TRATAMENTO

Com relação à adesão, a melhor maneira de avaliá-la é perguntando diretamente ao paciente. Isso deve ser feito de modo não ameaçador, deixando-o à vontade para expor os motivos pelos quais não cumpre as orientações. Muitos pacientes, particularmente os idosos, podem não perceber que, freqüentemente, não ingerem as medicações ou podem não estar adequadamente orientados com relação à necessidade de manter as drogas continuamente, mesmo após o controle da pressão arterial.

Freqüentemente observamos pacientes que são internados para o controle de pressão arterial grave descontrolada, nos quais suspeitamos de má adesão, e que durante a internação apresentam rápido controle da pressão arterial, utilizando efetivamente o mesmo esquema terapêutico que anteriormente lhes fora prescrito. Nesses casos, deve-se cuidar para que a prescrição ambulatorialmente proposta seja administrada sob controle freqüente da pressão arterial, evitando-se eventuais complicações, já que freqüentemente apresentam episódios de hipotensão. Essa estratégia serve para oferecer um esquema posológico adequado, e freqüentemente mais simples que o ambulatorialmente proposto, além de ser uma oportunidade de educar e esclarecer o paciente.

Uma possível abordagem para esses pacientes é a utilização da medida residencial de pressão arterial, em intervalos regulares, por exemplo, mensais. O objetivo seria envolver o paciente com seu tratamento, oferecendo uma ferramenta precisa para que possa avaliar o resultado de seu esforço e incentivando-o a manter a adesão.

Entre as medidas utilizadas para melhorar a adesão a mais eficaz parece ser a simplificação posológica^{20,21}. Drogas prescritas em dose única diária devem ser preferidas, quando disponíveis. Os esforços em esclarecer o paciente a respeito dos riscos da HAS e os benefícios do tratamento são importantes e devem ser realizados, mas aparentemente não são tão eficazes quanto à comodidade posológica.

AVALIAR CONDIÇÕES INTERFERINDO COM O TRATAMENTO

É importante durante o seguimento clínico investigar continuamente se o paciente está utilizando drogas que possam interferir com o tratamento. Além das medicações, devemos verificar uso abusivo de álcool, ingestão excessiva de sal, aumento de peso, tabagismo e distúrbios do sono.

AVALIAR A POSSIBILIDADE DO EFEITO DO AVENTAL BRANCO

Quando o paciente sugere que apenas durante a consulta sua pressão arterial aumenta, ou quando os valores verificados estão próximos das metas propostas, a utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial pode ser útil, e permanece o exame padrão-ouro para o diagnóstico de efeito do avental branco. Também é possível a utilização da medida residencial da pressão arterial para avaliação e seguimento desses casos, mas provavelmente esses dois recursos, MAPA e MRPA, sejam mais bem utilizados em avaliações repetidas e alternados.

AVALIAR HIPERVOLEMIA E INDÍCIOS DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA

Como já discutido anteriormente, a hipervolemia pode dificultar o controle da pressão arterial e estar relacionada a inadequação dietética, efeitos colaterais de drogas, ou mesmo a lesões de órgão-alvo, como na insuficiência renal crônica ou insuficiência cardíaca congestiva. Mesmo na ausência de edema, essa possibilidade deve ser pensada e excluída. Usualmente, a prescrição correta de diuréticos e a restrição de sal são suficientes.

Uma estratégia válida é a dosagem de sódio urinário para verificar se a restrição está sendo cumprida.

A pesquisa de doenças que aumentem a pressão arterial não se restringe à avaliação inicial do paciente hipertenso. Convém lembrar que esses pacientes frequentemente desenvolvem complicações durante seu seguimento. Portadores de *diabetes mellitus* podem desenvolver nefropatia diabética, com insuficiência renal, levando à maior dificuldade em controlar a pressão, além da necessidade de atingir metas mais rigorosas. Da mesma forma, pacientes com dislipidemias podem evoluir com estenose de artéria renal e insuficiência renal crônica. Doenças da tireóide também podem ter início durante o seguimento da hipertensão arterial, e alterações da função tireoideana podem ter impacto direto no nível da pressão arterial.

USO ADEQUADO DA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

A utilização de medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, frequentemente três ou mais, é comum no tratamento do paciente com hipertensão arterial refratária verdadeira. É necessário que o paciente seja esclarecido sobre os benefícios e os riscos

Quadro 61.3 – Protocolo operacional-padrão – HA refratária.

1. Descartar hipertensão ou efeito do avental branco: pacientes com HA refratária devem ser encaminhados para a realização de MAPA em vigência de esquema medicamentoso para a PA estável há mais de quatro semanas. Exceção: presença de lesões agudas de órgão-alvo, insuficiência renal rapidamente progressiva, insuficiência cardíaca de instalação rápida, edema pulmonar tipo "flash edema", fundo de olho Keith e Wagner (KWIII ou IV) e presença de encefalopatia hipertensiva. Nesses casos, o paciente deverá ser internado para investigação de HA secundária
2. Estratificar risco cardiovascular: o paciente deverá apresentar os seguintes exames complementares com período menor que um ano:
 - a) Colesterol total e frações (LDL e HDL)
 - b) Glicemia jejum
 - c) Creatinina e eletrólitos
 - d) Urina de rotina
 - e) Microalbuminúria (na ausência de proteinúria no exame de urina I)
 - f) Ácido úrico
 - g) ECG (eletrocardiograma)
 - h) Ecocardiograma se houver alterações ao ECG
3. Otimizar o esquema terapêutico no ambulatório:
 - a) Verificar falta de adesão relatada de forma espontânea
 - b) Deve haver prescrito no esquema tríplice um diurético e, se não houver, adicionar
 - c) O esquema tríplice-padrão deverá obedecer o seguinte critério: diurético tiazídico em dose máxima de 25mg + bloqueador de canais de cálcio (nifedipina em dose máxima de 40mg/2x dia ou amlodipina em dose máxima de 10mg/1x dia) + inibidor da ECA (captopril 150mg/dia em três tomadas ou enalapril 20mg em duas tomadas) ou betabloqueador (propranolol, dose máxima de 240mg em três tomadas, ou atenolol, dose máxima de 100mg em duas tomadas) ou antagonista de receptor de angiotensina II (losartan, dose máxima de 100mg em duas tomadas)
4. Excluir hipertensão arterial secundária (renovascular):
 - a) Pacientes sem insuficiência renal crônica (estudo renal dinâmico com captopril) mais ultra-sonografia renal
 - b) Pacientes com IRC devem ser encaminhados para angiorressonância. Obs.: encaminhar pacientes com IRC atribuída à HA e com lesão aterosclerótica associada
5. Em caso de manutenção das cifras elevadas de pressão arterial, discutir internação do paciente para verificar a adesão ou confirmar o diagnóstico de HA refratária

desses esquemas intensivos. Alguns aspectos da terapia medicamentosa anti-hipertensiva são de particular interesse no tratamento da hipertensão refratária.

Os vasodilatadores como a hidralazina e o minoxidil²² são drogas muito úteis no controle de pacientes com hipertensão grave ou com hipertensão refratária, e seu uso sempre deve ser considerado nessas situações. Ao usá-los, devemos associar um betabloqueador e um diurético em doses adequadas. Muitos pacientes não toleram esses vasodilatadores devido à taquicardia que causam e um betabloqueador é uma associação que facilita a adesão, além, obviamente, de seu efeito hipotensor. Além disso, esses vasodilatadores podem induzir a uma retenção hídrica, com hipervolemia suficiente para impedir o controle da pressão arterial, sendo imperativo o uso adequado de diuréticos. Frequentemente, há necessidade de associar um diurético de alça ao esquema. No caso da furosemida, essa deve ser usada duas vezes ao dia, isoladamente, ou podemos tentar associá-la a um diurético tiazídico, como a hidroclortiazida. Sempre que o paciente estiver em uso dessas drogas é ainda assim não apresentar controle adequado da pressão arterial, devemos pensar em aumentar as doses dos diuréticos.

Outro aspecto terapêutico de particular interesse nesse tipo de portador de hipertensão arterial é o uso da espironolactona. Alguns estudos demonstraram um efeito hipotensor aditivo, até com baixas doses de espironolactona, mesmo na ausência de hiperaldosteronismo primário^{23,24}. É aceitável, portanto, que essa droga seja utilizada em teste terapêutico quando outras hipóteses estão descartadas ou em avaliação.

CONCLUSÕES

Para o controle adequado da pressão arterial, os médicos devem estar atentos às novas metas de pressão arterial a serem atingidas na população de hipertensos em geral e em subgrupos em particular e utilizar correta e intensivamente esquemas de anti-hipertensivos adequadamente prescritos. A falta de adesão por parte do paciente deve ser enfrentada como um desafio clínico importante, e todos os recursos disponíveis devem ser envolvidos nessa tarefa, particularmente o uso de medicamentos anti-hipertensivos em dose única diária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NUESCH R, SCHROEDER K, DIETERLE T, et al: Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *Br Med J* 323:142-146, 2001.
2. YAKOVLEVITCH M, BLACK HR: Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 151:1786-1792, 1991.
3. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
4. MION Jr D, MACHADO CA, GOMES MAM, et al: IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 82 (Supl 4):2-22, 2004.
5. BERLOWITZ DR, ASH AS, HICKEY EC, et al: Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 339:1957-1963, 1998.
6. PICKERING TG, JAMES GD, BODDIE C, et al: How common is white coat hypertension? *JAMA* 259:225-228, 1988.
7. SETARO JF, BLACK HR: Refractory hypertension. *N Engl J Med* 327:543-547, 1992.
8. MANCIA G, PARATI G, POMIDOSSI G, et al: Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 9:209-215, 1987.
9. ALESSI A, BRANDAO AA, PIERIN A, et al: [IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/III HBPM.]. *Arq Bras Cardiol* 85 (Suppl 2):1-18, 2005.
10. O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L, et al: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21: 821-848, 2003.
11. TSAPATSARIS NP, NAPOLITANA GT, ROTHCHILD J: Osler's maneuver in an outpatient clinic setting. *Arch Intern Med* 151:2209-2211, 1991.
12. ZWEIFLER AJ, SHAHAB ST: Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 11:1-6, 1993.
13. KUGLER J, SCHMITZ N, SEELBACH H, et al: Rise in systolic blood pressure during sphygmomanometry depends on the maximum inflation pressure of the arm cuff. *J Hypertens* 12:825-829, 1994.
14. VEERMAN DP, van MONTFRANS GA, WIELING W: Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet* 335:451-453, 1990.
15. POPE JE, ANDERSON JJ, FELSON DT: A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153:477-484, 1993.
16. JOHNSON AG, NGUYEN TV, DAY RO: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121:289-300, 1994.
17. TALER SJ, TEXTOR SC, AUGUSTINE JE: Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 39:982-988, 2002.
18. O'RORKE JE, RICHARDSON WS: Evidence based management of hypertension: what to do when blood pressure is difficult to control. *Br Med J* 322:1229-1232, 2001.
19. MULROW CD, CHIQUETTE E, ANGEL L, et al: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Nurs Times* 97:42, 2001.
20. SCHROEDER KFT, EBRAHIM S: Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings The Cochrane Library, 2005.
21. BURNIER M, SANTOSCHI V, FAVRAT B, et al: Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl* 21:S37-S42, 2003.
22. SICA DA: Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens* 6:283-287, 2004.
23. NISHIZAKA MK, ZAMAN MA, CALHOUN DA: Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 16:925-930, 2003.
24. OUZAN J, PERAULT C, LINCOFF AM, et al: The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 15:333-339, 2002.

SÍNDROME METABÓLICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Frida Liane Plavnik
Eduardo Cantoni Rosa



CONCEITOS GERAIS

Para que possamos entender a relevância da interação das duas condições, síndrome metabólica (SM) e hipertensão arterial resistente (HAR), é importante inicialmente que tenhamos o conceito de cada uma dessas condições em separado.

SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica é entendida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares habitualmente relacionados ao depósito central de gordura e à resistência à insulina. É importante destacar que a associação da SM com a doença cardiovascular aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vez e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (www.sbh.org.br).

Enquanto os dados do NHANES III (*national health and nutrition examination survey*) mostram prevalência da síndrome metabólica em cerca de 25% da população americana adulta¹, sendo 43,5% na faixa etária dos 60 aos 69 anos, os dados do *San Antonio Heart Study*² demonstraram maior sobreposição entre obesidade, hipertensão e diabetes a partir da quinta década de vida, sendo que 80% dos obesos apresentavam alterações na tolerância à glicose e hipertensão, e 60% dos hipertensos e 85% dos diabéticos mostraram-se portadores das outras duas respectivas doenças.

A título de conceituação, define-se síndrome metabólica como a presença de três ou mais dos seguintes fatores:

- circunferência abdominal maior 102cm em homens e 88cm em mulheres;
- níveis de triglicérides \geq 150mg/dL;

- HDL-colesterol $<$ 40mg/dL em homens e $<$ 50mg/dL em mulheres;
- PA \geq 130/85mmHg; e
- glicemia de jejum \geq 110mg/dL.

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Já a hipertensão arterial resistente é definida pela presença de níveis pressóricos persistentemente elevados, isto é, superiores a 140/90mmHg apesar do uso de três ou mais agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, em doses plenas, por pacientes aderentes ao esquema terapêutico. Essa condição é relativamente frequente, especialmente em populações de alto risco cardiovascular como diabéticos, idosos e portadores de disfunção renal, chegando a acometer até 30% de populações selecionadas³.

Ao discutirmos a hipertensão arterial resistente, entretanto, é fundamental considerarmos alguns aspectos dessa condição. Alguns pacientes são considerados resistentes ao tratamento vigente, isto é, não atingem as metas preconizadas para o controle pressórico, porém o que na verdade ocorre é a falta de adesão ao tratamento prescrito ou, ainda, eles podem apresentar o que denominamos de "efeito do avental branco", isto é, diante do profissional de saúde, os pacientes exibem uma reação de exacerbação dos níveis pressóricos, que quando avaliados por medidas domiciliares se mostram mais bem controlados.

Outra condição comumente encontrada e que tem relação com a denominação de hipertensão resistente é a inércia médica para a otimização do tratamento farmacológico, o que, em geral, resulta em níveis pressóricos persistentemente acima das metas e muitas vezes acomete pacientes de alto risco cardiovascular. Final-

mente, uma outra situação na qual podemos nos deparar com hipertensão arterial resistente é na presença de etiologia secundária para hipertensão arterial, em que a demora no diagnóstico compromete a evolução do paciente hipertenso.

Quando avaliamos os fatores responsáveis para resistência ao tratamento farmacológico observamos que alguns desses fatores, considerados modificáveis, incluem a obesidade que muitas vezes coexiste com a síndrome metabólica e a resistência à insulina.

Apesar de serem entidades clínicas distintas, os mecanismos fisiopatogênicos que levam à dificuldade no controle pressórico na hipertensão resistente e que estão envolvidos na síndrome metabólica estão muitas vezes sobrepostos.

MECANISMOS FISIOPATOGÊNICOS

A causa mais comum, do ponto de vista fisiopatológico, da hipertensão resistente é a sobrecarga de volume. Esse excesso é devido, em parte, à maior ingestão de sódio por parte do paciente ou ainda à ação de alguns agentes anti-hipertensivos como os vasodilatadores diretos (hidralazina ou minoxidil) ou bloqueadores adrenérgicos como alfa e betabloqueadores, que podem levar à expansão de volume e conseqüentemente a uma menor resposta à terapia instituída. Por outro lado, a obesidade e a hiperinsulinemia podem atenuar a eficácia anti-hipertensiva e contribuir para o desenvolvimento da resistência ao tratamento anti-hipertensivo.

Descreve-se que pacientes hipertensos resistentes ao tratamento anti-hipertensivo e portadores de obesidade visceral exibem maior grau de resistência à insulina e apresentam também hipertrofia das fibras musculares esqueléticas quando comparados a hipertensos com controle pressórico adequado. Assim, a presença de hipertrofia da musculatura lisa induzida pela insulina nos vasos de resistência explicaria em parte o aumento da resistência vascular periférica em pacientes hipertensos resistentes à insulina^{4,5}.

Outros mecanismos implicados na gênese da hipertensão resistente envolvem ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), maior reatividade vascular e ativação simpática.

Atualmente, sabe-se que existe uma predisposição genética à resistência à insulina, e essa predisposição acompanha-se da predisposição genética à hipertensão. Os mecanismos que governam a hipertensão na vigência de obesidade são vários e ainda não totalmente elucidados⁶.

Entre os supostos mecanismos discute-se o papel da insulina, que por conta de seu efeito vasodilatador não sugere uma participação direta na gênese da hipertensão, porém parece exercer um papel indireto sobre os mecanismos pressóricos. Entre eles, destaca-se seu efeito na retenção hidrossalina, por meio de uma ação direta nos túbulos renais ou, indiretamente, mediante aumento da produção de aldosterona, sensibilização adrenal à angiotensina II⁷ e ativação do sistema nervoso

simpático⁸. Além disso, tem-se proposto resistência em outros locais, como na musculatura lisa vascular, em que o prejuízo dos processos de troca iônica (Ca^{+} -ATPase e Na^{+} -ATPase) mediados pela insulina⁹ levarão ao acúmulo de cálcio e sódio na parede vascular, o que facilitará a ação de agentes vasoconstritores como a angiotensina II e a noradrenalina.

É importante ressaltar que tal resistência em nível vascular funciona em paralelo à bomba Na^{+} - Li^{+} , cujo aumento de atividade, como descrito em obesos viscerais, levará à alcalinização do meio intracelular, considerado um fator estimulador do crescimento celular^{10,11}. Nesse sentido, ainda não se pode esquecer o papel independente da ação da insulina em promover trofismo celular, o que explica sua suposta participação em processos de remodelação vascular e aterogênese.

A participação do sistema nervoso central na hipertensão de indivíduos obesos parece ser mediada por uma ação central da insulina a partir de estímulos exógenos provenientes da dieta, sendo demonstrado em diferentes estudos por meio da determinação de noradrenalina no plasma, a associação entre as variações de peso e da atividade simpática¹²⁻¹³.

Dados recentes sugerem ainda que a estimulação simpática ocorra por outras vias como a leptina e neuropeptídeos hipotalâmicos, que na obesidade apresentam papel fundamental na regulação do apetite e metabolismo^{6,14}. Em particular, têm-se demonstrado uma associação independente entre adiposidade visceral e ativação simpática, por meio de dosagens de noradrenalina e microneurografia¹⁵⁻¹⁶.

As alterações simpáticas no obeso ainda têm-se mostrado acompanhadas de mudanças na sensibilidade ao sal, o que supõe a mediação do simpático nos mecanismos de retenção salina¹⁷, além de vasoconstrição e alterações tróficas que parecem contribuir não só para a hipertensão, como também para a piora à resistência à insulina¹⁸.

Hall et al¹⁹ propuseram uma participação maior do SRAA nos mecanismos hipertensores da obesidade. De acordo com os autores, a obesidade promoveria uma compressão mecânica da cápsula renal, além de compressão intra-renal dada pelo depósito de proteoglicanos no espaço peritubular. Ambos os mecanismos determinariam maior absorção de sódio nos segmentos proximais à mácula densa, o que provocaria uma resposta tubuloglomerular, com ativação apropriada do SRAA e, paralelamente, aumento de fluxo plasmático renal e taxa de filtração glomerular, para aumentar o fluxo distal tubular²⁰⁻²¹.

Por meio desses mecanismos, haveria retenção hidrossalina, aumento pressórico e das pressões intraglomerulares que, com o tempo, causaria perda progressiva de néfrons, o que vai de encontro à presença de microalbuminúria e glomerulosclerose associadas à obesidade¹⁹.

Mais recentemente, tem-se verificado aumento da expressão de RNA mensageiro do angiotensinogênio no tecido adiposo, levando ao aumento da produção local

de angiotensina II²². Tal expressão parece ser em parte regulada pelos ácidos graxos livres²³, estabelecendo-se assim outra possível ligação entre a obesidade e a hipertensão, esta talvez mais relacionada à obesidade visceral, com aumento local da expressão da enzima convertora da angiotensina²⁴.

Independentemente do principal mecanismo, o ponto comum na hipertensão arterial nos obesos é o desvio da natriurese pressórica, cujo *set point* é estabelecido em níveis mais altos de pressão²⁵ (Fig. 62.1). Esse dado, conforme demonstrado por Guyton²⁶, explicaria a maior sensibilidade ao sal que ocorre em indivíduos obesos que, mediante redução do peso, apresentam um desvio da natriurese para níveis normais, acompanhado pela diminuição dos níveis de noradrenalina, insulina e renina, o que sustenta uma relação causal desses fatores com os mecanismos de sensibilidade ao sal em obesos²⁷.

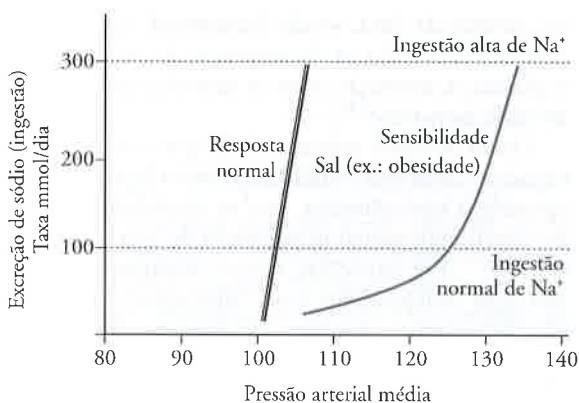


Figura 62.1 – Curva de natriurese pressórica na hipertensão sensível ao sal.

Ainda com relação à natriurese, os obesos apresentam aumento do volume plasmático, o qual, na avaliação hemodinâmica, determinará um aumento no volume sistólico e trabalho cardíaco²⁸, acompanhados de aumento inadequado da resistência vascular periférica, em vista de estímulos vasoconstritores e a não-supressão adequada da renina plasmática²⁵.

Assim, do ponto de vista fisiopatológico há associação entre os mecanismos que levariam a aumento da pressão arterial e menor resposta aos medicamentos anti-hipertensivos, perpetuando, dessa forma, a condição de resistência à normalização da pressão arterial, predispondo os pacientes a maior risco cardiovascular.

Da mesma forma que na obesidade visceral, outros mecanismos propostos para explicar a hipertensão resistente seriam hiperatividade do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático.

Na última década, a presença de disfunção endotelial tem sido apontada como importante fator na patogênese desse quadro em pacientes hipertensos. A menor disponibilidade de óxido nítrico em nível vascular levaria a um desequilíbrio no tônus arterial, resultando em hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa dos va-

sos e conseqüentemente à menor complacência do vaso que, em última análise, seria um fator de perpetuação de uma resistência vascular periférica aumentada. À semelhança do que se supõe ocorrer nos vasos, a menor disponibilidade de óxido nítrico no miocárdio promoveria proliferação das células miocárdicas com conseqüente remodelamento cardiovascular.

Assim, como comentado no início deste capítulo, a fisiopatologia da hipertensão arterial resistente e os mecanismos pelos quais a presença de síndrome metabólica leva a aumento da pressão são bastante semelhantes, estando mesmo se sobrepondo quando as duas situações ocorrem em um mesmo paciente.

Cabe ainda ressaltar que outros fatores estão relacionados ao aumento da pressão arterial, como o consumo excessivo de álcool, cujo efeito é mediado por alterações na função dos vasos de caráter reversível, havendo participação do sistema nervoso simpático e de substâncias vasoativas²⁹, e o hábito de fumar, este fator contribui com a maior liberação de catecolaminas que levam à vasoconstrição sistêmica e ao aumento da contratilidade miocárdica, com conseqüente aumento do volume sistólico e do fluxo nos músculos esqueléticos³⁰.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica mais adequada no tratamento da hipertensão arterial resistente associada ou não à síndrome metabólica deve iniciar-se com orientações para a modificação do estilo de vida, em que devemos enfatizar ao paciente a necessidade de uma dieta com baixo teor de sódio, manutenção do peso ou redução do excesso de peso, além, é claro, da instituição de terapia farmacológica com agentes combinados, com mecanismos de ação diferentes e que atuem de forma sinérgica para reduzir a pressão arterial sem induzir alterações metabólicas indesejadas.

De modo geral, devemos ter em mente que não é o número de medicações, mas sim sua escolha correta que proporcionará o controle adequado da pressão arterial. Para tanto, há necessidade de que a intervenção médica seja precisa e em tempo adequado, não deixando para otimizar a terapia em momento posterior, suprimindo assim a conceituada inércia que em muito colabora para a classificação equivocada do paciente como resistente ao tratamento.

Uma vez confirmada a presença de hipertensão resistente, isto é, desde que afastadas todas as possíveis causas apontadas no início deste capítulo, o paciente invariavelmente receberá três ou mais classes de agentes anti-hipertensivos, e o racional na associação desses agentes é que sejam usadas drogas de primeira e segunda linhas em combinações sinérgicas.

Como os mecanismos que levam à resistência ao tratamento ou à perpetuação de níveis elevados são variáveis e dificilmente se consegue determinar quais estão mais ativos em determinado indivíduo, devemos optar por um regime de tratamento que contemple os diferentes sistemas, por meio da combinação de drogas

que promovam simultaneamente o bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona (como o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina – IECA, ou bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina – BRA ou betabloqueadores) e que atuem na regulação da sobrecarga hidrossalina e reatividade vascular subjacente (diuréticos, exceto quando houver contra-indicação para uso, e bloqueadores dos canais de cálcio)³¹. Eventualmente, simpatolíticos de ação central e periférica, assim como vasodilatadores, serão necessários na complementação terapêutica.

Em algumas situações clínicas especiais, como em portadores de insuficiência renal ou cardíaca, o uso de combinações não-tradicionais poderá ser feito com a combinação de IECA + BRA ou diuréticos tiazídicos + diuréticos de alça, ou ainda a combinação de bloqueadores dos canais de cálcio cardiosseletivos + diidropiridínicos.

Uma outra opção que vem ganhando força no tratamento da hipertensão resistente é a utilização da espironolactona, em doses baixas, adicionais ao uso de IECA, BRAII e diuréticos, pois esse agente tem-se mostrado útil no bloqueio do “escape de aldosterona” que ocorreria com essas medicações e, portanto, eficaz no ajuste pressórico³² (Fig. 62.2). Devemos ter cuidado, no entanto, quando houver concomitância com disfunção renal para prevenir quadros de hiperpotassemia.

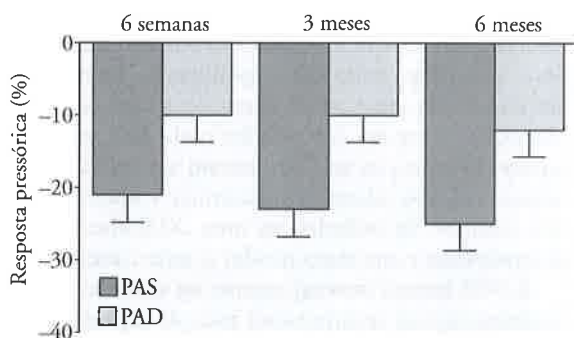


Figura 62.2 – Redução pressórica na hipertensão arterial com o uso de espironolactona³³.

A hipertensão resistente é condição freqüente em pacientes diabéticos em função da associação dos componentes fisiopatológicos presentes na obesidade visceral^{25,33} e da maior dificuldade em se atingir um controle pressórico mais estreito nessa população (< 130/80mmHg).

De modo geral, todas as drogas de primeira linha podem ser utilizadas nos diabéticos tipos I e II, não parecendo haver superioridade de uma droga em relação à outra sobre os desfechos cardiovasculares³⁴, entretanto, a maioria dos pacientes diabéticos necessita de três ou mais drogas para atingir a meta de controle.

Com relação à disfunção renal, cabe salientar que indivíduos com hipertensão arterial de longa data, idosos, negros, obesos e diabéticos estão mais sujeitos à disfunção renal e às conseqüências negativas relaciona-

das à maior retenção de volume e, portanto, mais predispostos aos quadros de hipertensão resistente.

Em resumo, a concomitância da síndrome metabólica e hipertensão resistente cada vez mais vem sendo observada e isto se deve provavelmente à fisiopatologia similar a essas condições clínicas. O diagnóstico correto da hipertensão resistente é de fundamental importância para a tomada de decisão terapêutica, que deverá otimizar tanto as medidas não-farmacológicas quanto o regime farmacológico a ser utilizado, de modo a permitir o controle pressórico mais rápido e dentro da meta estabelecida para o paciente. Embora alguns estudos tenham demonstrado maior prevalência de um ou outro sistema em sua casuística, na gênese da hipertensão resistente não existem dados conclusivos com relação ao predomínio de um ou outro sistema; assim, devemos ter em mente que todos os sistemas que causam direta ou indiretamente aumento da volemia, promovem hipertrofia vascular ou miocárdica e que, em última análise, representem a lesão dos órgãos-alvo da doença hipertensiva estarão propiciando o aparecimento de complicações cardiovasculares e, portanto, a intervenção rápida e adequada fará com que se atinja a principal meta do tratamento do paciente hipertenso, que é a redução nos eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356-359, 2002.
2. FERRANNINI E, HAFFNER SM, STERN MP: Essential hypertension: an insulin – resistance state. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(Suppl 5):18-25, 1990.
3. CALHOUN DA, ZAMAN MA, NISHIZAKA MK: Resistant hypertension. *Curr Hypertens Reports* 4:221-228, 2002.
4. MODAN M, ALMOG S, FUCHS Z, et al: Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 17:565-573, 1991.
5. ISAKSSON H, CEDERHOLM T, HANSSON E, et al: Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fibre area. *Blood Press* 2:46-52, 1993.
6. MARK AL, CORREIA M, MORGAN DA, et al: State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 33:537-541, 1999.
7. ROCCHINI AP, MOOREHEAD C, DE REMER S, et al: Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension* 15:861-866, 1990.
8. ROWE JW, YOUNG BY, MINAKER KL, et al: Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30:219-255, 1981.
9. SOWERS JR, WHITFIELD L, BECK FWH, et al: Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na⁺-K⁺-dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity. *Clin Sci* 3:121-124, 1982.
10. MOORE RD: Stimulation of Na: H exchange by insulin. *Biophys J* 33:203-210, 1981.
11. WEDER AB: Red cell lithium – sodium counter transport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med* 314:198-201, 1996.
12. TUCK ML: Obesity, sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* 19(I Suppl):167-177, 1992.
13. SOFFIA G, LÖNNROTH P, SVERRISDÓTTIR YB, et al: Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertension* 27:276-280, 1996.

14. HAYNES WG, MORGAN DA, WALSH AS, et al: Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharm Physiol* 25:65-69, 1998.
15. ALVAREZ GE, BESKE SD, BALLARD TP, DAVY KP: Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106:2533-2536, 2002.
16. LANDSBERG L: Hyperinsulinemia: possible role in obesity induced hypertension. *Hypertension* 19(I Suppl):I61-I66, 1992.
17. Di BONA GF: Sympathetic neural control of the kidney in hypertension. *Hypertension* 19(I Suppl):I28-I35, 1992.
18. JULIUS S: Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Hypertension* 19:14-18, 1998.
19. HALL JE, BRANDS MW, HENEGAR JR, SHEK EW: Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 25:58-64, 1998.
20. HALL JE: Mechanisms of abdominal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertension* 10:49-55, 1997.
21. GRANGER JP: Pressure natriuresis role of renal interstitial hydrostatic pressure. *Hypertension* 19 (I Suppl):I9-I17, 1992.
22. ENGELI S, GORZELNIAK K, KREUTZ R, et al: Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 17:555-560, 1999.
23. SAFANOVA I, AUBERT J, NEGREAL R, AILHAUD G: Regulation by fatty acids of angiotensinogen expression in preadipose cells. *Biochem J* 322(Suppl 1):S235-S239, 1997.
24. BARTON M, CARMONA R, MORAWIETZ H, et al: Obesity is associated with tissue specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension* 35:329-336, 2000.
25. HALL JE, BRANDS MW, DIXON WN, SMITH MJ: Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 25:994-1002, 1995.
26. GUYTON AC: Long term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol* 259(5 Pt2):R865-R877, 1990.
27. TUCK ML, SOWERS JR, DORNFIELD L, et al: Reductions in plasma catecholamines and blood pressure during weight loss in obese subjects. *Acta Endocrinol* 102:252-257, 1983.
28. MESSERLI FH, SUNDGAARD-RIISE K, REISIN E, et al: Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 74:808-812, 1982.
29. YUGAR-TOLEDO JC, FERREIRA-MELO SE, TORETTA LIM, MORENO Jr H: Hipertensão refratária: diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 1:164-175, 2003.
30. MORENO Jr H, YUGAR-TOLEDO JC, GIROGI SU, BARBOSA LAS: Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. Bases fisiopatológicas da terapêutica. *Hipertensão* 8:46-51, 2005.
31. BROWN MJ, CRUICKSHANK JK, DOMINICZAK AF, et al: Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 17:81-86, 2003.
32. NISHIZAKA MK, ZAMAN MA, CALHOUN DA: Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hyper* 16(11 Pt1):925-930, 2003.
33. ROSA EC, ZANELLA MT, RIBEIRO AB, KOHLMAN Jr O: Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cardio-renal: uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49:196-204, 2005.
34. ZANCHETTI A, RUILOPE LM: Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 20:2099-2110, 2002.

EPILEPSIAS E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Fulvio Alexandre Scorza
Ricardo Mario Arida
Marly de Albuquerque



EPILEPSIAS: ASPECTOS GERAIS

Desde os tempos mais remotos, a epilepsia tem intrigado a humanidade. O caráter ictal, as manifestações convulsivas, a perda do controle volitivo e o desconhecimento por parte do paciente de todo o ocorrido durante o evento convulsivo suscitavam explicações mágicas. Inicialmente, as explicações das crises epiléticas tiveram como base a possessão do paciente por deuses ou demônios. Essa visão religiosa foi, em parte, responsável pelo estigma e preconceito que os pacientes epiléticos sofreram e continuam sofrendo nos dias atuais. Só no século XIX, com os trabalhos de Sommer, foi possível caracterizar a relação entre crises convulsivas e lesões localizadas no sistema nervoso central (SNC).

Em função de suas características fisiopatogênicas, as epilepsias acometem os indivíduos independente de aspectos étnicos, climáticos ou regionais. No entanto, em decorrência de sua alta incidência e prevalência, provocam grandes repercussões nos aspectos socioeconômicos^{1,2}.

Os estudos da prevalência e da incidência das epilepsias encontrados na literatura apresentam índices com grande variabilidade. Têm sido descritos valores para prevalência entre 0,9 e 57 casos/1.000 habitantes e para a incidência entre 26 e 190 casos/100.000 habitantes, porém essas variações são resultantes de problemas metodológicos durante as investigações. Os problemas metodológicos mais comuns são: utilização de diferentes critérios diagnósticos, de classificação e diferentes métodos de seleção de casos e definições de epilepsia³⁻⁶.

Apesar desses problemas, as informações obtidas nessas investigações indicam que as epilepsias continuam sendo um problema de saúde pública maior nos países em desenvolvimento. Os dados disponíveis indicam que a prevalência em países da África, América Latina e Ásia

chega a ser quatro a cinco vezes maior que em países industrializados⁷. Essa constatação é altamente preocupante, uma vez que esses países enfrentam grandes dificuldades econômicas, têm baixo investimento em áreas sociais aliadas a um alto grau de subemprego e desemprego. A alta incidência das epilepsias nos países em desenvolvimento é decorrente da assistência pré-natal e maternal deficiente, alto índice de prematuridade, desnutrição, traumatismos durante o parto, convulsões febris da infância e de infecções, particularmente as decorrentes de parasitismo^{4,8}.

O termo epilepsia refere-se a um distúrbio da atividade cerebral caracterizada pela ocorrência periódica e espontânea de atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais⁵. As crises epiléticas, por sua vez, são fenômenos clínicos transitórios, decorrentes da descarga excessiva e sincronizada da rede neuronal. Essas crises podem surgir espontaneamente ou ser desencadeadas por situações como febre, distúrbio eletrolítico, intoxicação e alterações vasculares. As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes dependem das regiões envolvidas, podendo o paciente apresentar desde um simples sinal motor focal até crises motoras generalizadas. Nesse caso, o paciente perde a consciência e apresenta atividade motora intensa, acometendo toda a musculatura estriada⁹.

As crises epiléticas foram então classificadas em parciais e generalizadas. As crises parciais, por sua vez, foram divididas em parciais simples e complexas. As crises parciais simples têm caráter focal, iniciando em um sítio cortical com preservação da consciência. As manifestações comportamentais das crises epiléticas são ditadas pelas funções normalmente exercidas pelas regiões corticais nas quais a crise começou, isto é, uma crise com origem no córtex motor manifesta-se com atividade motora clônica da parte do corpo controlada pela re-

gião cortical de origem da crise. Da mesma forma, uma crise com origem no giro pós-central provoca o surgimento de sinais somestésicos na parte do corpo correspondente à zona de recepção cortical sensorial. Entretanto, a crise parcial pode generalizar-se secundariamente quando, se acompanhará de perda da consciência e da presença ou não de sinais convulsivos generalizados. As crises parciais complexas, por sua vez, são caracterizadas pela presença de sinais focais de origem límbica e geralmente acompanhadas de alterações da consciência desde o início, com ou sem a presença de automatismos¹⁰.

Nas crises generalizadas, ocorre o envolvimento das regiões corticais de ambos os hemisférios desde o início da atividade epiléptica, sendo acompanhadas de perda da consciência. Crise de ausência, crises mioclônica e tonicoclônica são exemplos de crises generalizadas. Uma crise de ausência é caracterizada por interrupção da atividade, acompanhada de olhar para o infinito, com duração de 5 a 15 segundos, seguida do retorno à atividade normal. A crise mioclônica consiste de breves abalos musculares, semelhantes a choques, os quais podem ser confinados a uma extremidade ou generalizados. Uma crise tônica consiste de contração muscular sustentada, enquanto uma crise clônica consiste de contrações musculares alternantes dos músculos flexores e extensores. O mais freqüente é que o paciente apresente um período inicial de atividade tônica seguido por um período de atividade clônica¹⁰. As crises parciais complexas são as mais freqüentemente observadas na clínica. Caracterizam-se pela presença de automatismos, principalmente orofaciais, acompanhados de embotamento da consciência, e geralmente se iniciam no lobo temporal¹¹.

Como mencionado anteriormente, um mesmo paciente pode apresentar mais de um tipo de crise epiléptica. Com base nesse aspecto, bem como em outros fatores (etiologia e idade do início das crises) e nos achados eletrográficos, foi criada uma nova classificação das síndromes epilépticas¹¹. Nesse sentido, dentre todos os tipos de epilepsias, a do lobo temporal é a mais comum, ocorrendo em cerca de 40% de todos os casos de epilepsias³. A epilepsia do lobo temporal manifesta-se pela presença de crises parciais complexas, com ou sem generalização subsequente. Na grande maioria dos pacientes, o lobo temporal está acometido por lesões histologicamente demonstráveis e sua ressecção pode eliminar completamente as crises convulsivas em 80 a 90% dos pacientes¹². O padrão histológico mais freqüentemente observado em tecidos ressecados de pacientes com epilepsia do lobo temporal é a chamada esclerose do corno de Amon, caracterizada por perda acentuada de neurônios piramidais do hipocampo acompanhada de gliose. Em outros casos, podem ser observados outros tipos de lesões como neoplasias ou alterações vasculares^{13,14}. Outro aspecto importante da epilepsia do lobo temporal é a alta refratariedade ao tratamento, em que apenas 30% dos casos são controlados em monoterapia. A maioria dos pacientes necessita receber mais de uma medicação antiepiléptica, e mesmo assim a melhora ocorre em apenas 11% desses pacientes^{9,10}.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E AS EPILEPSIAS: ASPECTOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS

A epilepsias e a hipertensão arterial são doenças crônicas com alta incidência e prevalência na população brasileira. Para entendermos melhor a associação entre essas doenças, nosso grupo de pesquisa verificou, experimentalmente, a extensão das alterações histopatológicas cerebrais na vigência dessas doenças¹⁵. Para esse fim, ratos espontaneamente hipertensos, os SHR (*spontaneous hypertensive rats*), foram submetidos ao modelo de epilepsia induzida pela pilocarpina, o qual retrata com fidelidade a epilepsia do lobo temporal em seres humanos¹⁶. Salientamos que, para a análise das alterações histológicas citadas acima, utilizamos os métodos de neo-Timm e Nissl. O método de neo-Timm intensifica a coloração específica de zinco, produzindo melhor visualização das fibras musgosas, permitindo, assim, fácil observação da reorganização sináptica hipocampal. O método de Nissl utiliza o cresil violeta, um corante básico utilizado para evidenciar o citoplasma de neurônios. O citoplasma contém várias estruturas, inclusive os corpúsculos de Nissl (ou substância de Nissl). Esses corpúsculos são compostos, basicamente, por RNA. Dessa maneira, tal coloração serve como indicador da viabilidade neuronal, pois, com a ocorrência de lesão neuronal, esses corpúsculos podem desaparecer (fenômeno conhecido por cromatólise).

Resumidamente, nossos resultados mostraram que nos cortes histológicos dos cérebros dos ratos Wistar pertencentes ao grupo controle submetidos à coloração de Nissl, observamos a manutenção das camadas celulares em todas as regiões do hipocampo, bem como na região do hilo do giro dentado (Fig. 63.1A). Em contrapartida, nos ratos Wistar com epilepsia pudemos observar intensa morte neuronal, predominando na região CA1 e CA3 do hipocampo (Fig. 63.1B). Paralelamente, não foram observadas alterações morfológicas nos cortes histológicos cerebrais dos animais SHR controle (Fig. 63.1C). Já o estudo histológico dos cortes cerebrais dos animais SHR com epilepsia revelou a presença de atrofia hipocampal com profundo desarranjo das camadas celulares nessa região e importante dilatação do sistema ventricular (Fig. 63.1D). A coloração de neo-Timm revelou a presença de brotamento supragranular em todos os animais que receberam pilocarpina e apresentaram *status epilepticus*, tanto nos somente Wistar com epilepsia (Fig. 63.2B), como nos SHR com epilepsia (Fig. 63.2D).

Do ponto de vista clínico, é bem relatado que as crises epilépticas são comumente encontradas em pacientes com doenças sistêmicas. Entre os fatores capazes de desencadear tais crises está a hipertensão, pois alterações na permeabilidade e integridade vascular resultante da encefalopatia hipertensiva podem levar a pequenas áreas de edema e hemorragia, sendo capazes de gerar crises. Essas crises epilépticas estão geralmente associadas com letargia, confusão mental e alterações visuais¹⁷. Além disso, a pressão sanguínea de pacientes

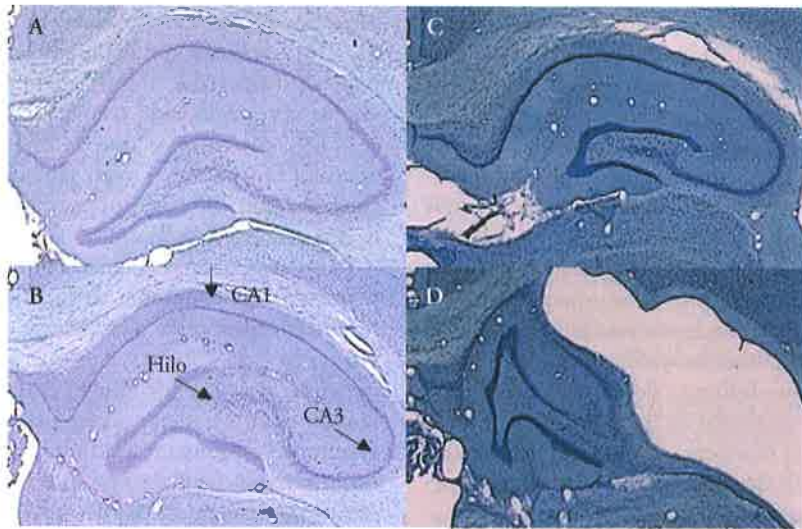


Figura 63.1 – Corte coronal do cérebro de ratos no nível de hipocampo corado pela técnica de Nissl. A) Wistar controle. B) Wistar com epilepsia. C) SHR controle. D) SHR com epilepsia.



Figura 63.2 – Corte coronal do cérebro de ratos no nível de hipocampo corado pela técnica de neo-Timm. A) Wistar controle. B) Wistar com epilepsia. C) SHR controle. D) SHR com epilepsia.

que apresentam crise epiléptica deve ser verificada, uma vez que tal crise pode ser um sinal de encefalopatia ou de alguma anormalidade circulatória cerebral posterior. O aumento persistente da pressão sanguínea deve ser tratado, pois a resposta cardiovascular diante de uma crise epiléptica caracteriza-se por taquicardia e hipertensão aguda. Por outro lado, a pressão sanguínea retorna ao normal em 1 a 2 horas. Pacientes em *status epilepticus*, o qual não está relacionado com encefalopatia hipertensiva, apresentam-se hipotensos após hipertensão aguda inicial. A administração por via intravenosa de fenitoína é frequentemente utilizada em associação à terapia anti-hipertensiva no tratamento da encefalopatia hipertensiva aguda¹⁷.

Observa-se ainda que aproximadamente 50% da incidência das crises epilépticas após os 55 anos de idades não apresentam uma causa identificada¹⁸. No entanto, a incidência de tais crises nessa faixa etária é significativamente maior quando comparada com a incidência em indivíduos mais jovens^{18,19}. Nesse sentido, devemos salientar que a hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco para o aparecimento de um acidente vascular cerebral e este, por sua vez, é um importante fator de risco para o surgimento de crises epilépticas subsequentes²⁰. Seguindo essa linha de raciocínio, Hesdorffer et al²¹ mostraram que indivíduos com hipertensão grave e incontrolável, na ausência de acidente vascular cerebral anterior, também apresentavam

crises epilépticas. No entanto, foi demonstrado nesse mesmo estudo que os indivíduos com hipertensão grave e incontrolável e que não usavam diuréticos apresentaram maior incidência de crises epilépticas.

Outro aspecto importante a ser abordado é a correlação entre hipertensão e crises epilépticas não-provocadas. Dessa maneira, alguns estudos sugerem que tais crises devem ocorrer em associação a episódios de encefalopatia hipertensiva e hipertensão maligna. Paralelamente, um aspecto importante nesse tópico envolve a leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). A SLPR é uma desordem cerebral associada com hipertensão maligna, a qual inclui disfunção do lobo occipital e crises epilépticas acompanhadas de lesões cerebrais. As crises do lobo occipital representam a maior manifestação neurológica da SLPR devido à hipertensão aguda, especialmente em pacientes com insuficiência renal²².

Finalmente, dois aspectos importantes devem ser abordados: o primeiro refere-se à relação existente entre crises epilépticas/transplante renal, e o segundo, entre crises epilépticas/processos de hemodiálise. Com relação ao primeiro aspecto, tem sido demonstrado que muitos eventos fisiopatológicos e terapias associadas com o transplante renal em crianças aumentam o risco de crises epilépticas, no entanto, poucos estudos têm documentado essa incidência²³. O principal fator etiológico das crises epilépticas após o transplante renal é a hipertensão arterial grave^{23,24}. Em outro estudo, Awan et al²⁵ mostraram que crianças submetidas a transplante renal apresentavam crises epilépticas secundárias ao evento cirúrgico, no entanto, essas mesmas crianças exibiam um quadro hipertensivo imediatamente antes da ocorrência de suas crises epilépticas. Com relação ao segundo evento, devemos ressaltar que as crises epilépticas associadas com o processo de hemodiálise são uma das mais sérias complicações desse tipo de tratamento²⁶. Essas crises epilépticas são geralmente reportadas como crises generalizadas tonicoclônicas^{26,27} e seus principais fatores de risco são: história anterior de crises epilépticas e hipertensão²⁷. A eficácia dos medicamentos antiepilépticos no tratamento ou prevenção dessas crises ainda não está bem estabelecida²⁷, no entanto, o tratamento com fenobarbital aumenta o risco de aparecimento dessas crises epilépticas e com diazepam previne sua recorrência²⁸. Apesar de esses dados estarem estabelecidos na literatura, nenhum trabalho abordando tal tema tinha sido desenvolvido no Brasil até o momento. Nesse sentido, nosso grupo desenvolveu um estudo que descreveu a ocorrência de crises epilépticas em pacientes em estágio final de insuficiência renal crônica sob tratamento dialítico no Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil²⁹. Nesse trabalho, foram revistos os prontuários de 189 pacientes, para investigar a ocorrência de crises convulsivas durante o tratamento dialítico. Salientamos que, desse total, sete pacientes foram selecionados com história de crises e apenas cinco concordaram em participar do estudo. Desses, três pacientes apresentaram crises generalizadas tonicoclônicas, um apresentou crise parcial com generaliza-

ção subsequente e um apresentou crise não-classificada. Três pacientes apresentaram crises durante o processo dialítico (crise única), sendo que um deles apresentou *status epilepticus* convulsivo. A partir desses resultados, concluímos que as crises convulsivas que ocorrem em pacientes com falência renal podem ser consideradas como eventos ocasionais e que usualmente não se tornam crônicas.

Em conclusão, evidências clínicas sugerem que a ocorrência concomitante da hipertensão arterial sistêmica e epilepsia altera a frequência de crises epilépticas. Por outro lado, cabe ressaltar que, a longo prazo, a hipertensão arterial pode resultar em lesões do SNC, facilitando tanto a epileptogênese pela própria lesão em si quanto pela desorganização morfofuncional das estruturas cerebrais. Sendo assim, futuros estudos deverão ser desenvolvidos na tentativa de elucidação dessas questões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OSUNTOKUN BO, ADEUJA AOG, NOTTIDGE VA, SCHOENBERG BS: Prevalence of the epilepsies in nigerian africans: a community-based study. *Epilepsia* 28:272-279, 1987.
2. LI SC, SCHOENBERG BS, WANG CC, et al: Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia* 26:391-394, 1985.
3. HAUSER WA, KURLAND LT: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1937. *Epilepsia* 16:1-66, 1975.
4. SANDER JWAS, SHORVON SD: Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:839-849, 1985.
5. McNAMARA JO: Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 14:3413-3425, 1994.
6. JALLON P, GOUMAZM, HAENGELLI C, MORABIA A: Incidence of first epileptic seizure in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 38:547-552, 1997.
7. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Aplicación de los progresos de las neurociencias en la lucha contra los trastornos neurológicos: informe de un grupo de estudio de la OMS. *Serie de Informes Técnicos* 629, 1978.
8. FERNANDES JG, SCHMIDT MI, TOZZI S, SANDER JWAS: Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study (abstract). *Epilepsia* 33:132, 1992.
9. PEDLEY TA, BAZIL CW, MORRELL MJ: Epilepsia, in *Merritt Tratado de Neurologia* (10th ed), edited by Rowland LP, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2000, pp 705-722.
10. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501, 1981.
11. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399, 1989.
12. DODRIL CB, WILKUS RE, OJEMANN GA, WYLER AR, VAN BELLE G, TAMAS L: Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann Neurol* 20:2-12, 1986.
13. WOLF HK, WIESTLER OD: Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathol* 3:371-380, 1993.
14. WOLF HK, MÜLLER MB, SPÄLE M, ZENTLER J, SCHRAMM J, WIESTLER OD: Ganglioglioma: a detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases. *Acta Neuropathol* 88:166-173, 1994.
15. SCORZA FA, ARIDA RM, CYSNEIROS RM, et al: Qualitative study of hippocampal formation in hypertensive rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 63:283-288, 2005.

16. CAVALHEIRO EA: The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 16:33-37, 1995.
17. DELANTY N, VAUGHAN C, FRENCH J: Medical causes of seizures. *Lancet* 352:383-390, 1998.
18. HAUSER WA, ANNEGERS JF, KURLAND LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34:453-468, 1993.
19. LUHDORF K, JENSEN LK, PLESNER AM: Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. *Epilepsia* 27:135-141, 1986.
20. Ng SKC, HAUSER WA, RUST JCM, SUSSER M: Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 43:425-428, 1993.
21. HESDORFFER DC, HAUSER WA, ANNEGERS JF, ROCCA WA: Severe, uncontrolled hypertension and adult-onset seizures: a case-control study in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 37:736-741, 1996.
22. HEALTON EB, BRUST D, FEINFELD DA, THOMSON GE: Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology* 32:127-132, 1982.
23. McENERY PT, NATHAN J, BATES SR, DANIEL SR: Convulsions in children undergoing renal transplantation. *J Pediatr* 532-536, 1989.
24. GROSS MLP, WENY P, FERNANDO OM, MOORHEAD JF: Rejection encephalopathy: an acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci* 56:23-34, 1982.
25. AWAN AQ, LEWIS MA, POSTLETHWAITE RJ, WEBB NJ: Seizures following renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 13:275-277, 1999.
26. GLENN CM, ASTLEY SJ, WATKINS SL: Dialysis associated seizures in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 6:182-186, 1992.
27. RUST RS, CHUN WMR: Interrelationships between renal and neurologic diseases and therapies, in *Pediatric Neurology* (4th ed), edited by Swaiman KF, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1994, pp 815-816.
28. SONMEZ F, MIR S, TUNTUCUOGLU S: Potential prophylactic use of benzodiazepines for hemodialysis-associated seizures. *Pediatr Nephrol* 14:367-369, 2000.
29. SCORZA FA, DE ALBUQUERQUE M, ARIDA RM, et al: Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arg Neuropsiquiatr* 63:757-760, 2005.

OBESIDADE, RIM E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Rogério Baumgratz de Paula



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a epidemia de obesidade que assola o Primeiro Mundo tem-se estendido às nações em desenvolvimento. Em recente publicação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em um universo de 95,5 milhões de brasileiros com idade maior ou igual a 20 anos, o percentual de pessoas com sobrepeso foi igual a 40,6%, das quais 10,5 milhões foram consideradas obesas www.ibge.gov.br. Mais preocupante ainda é o fato de que essa tendência tem sido observada também na população infantil².

Do ponto de vista clínico, a obesidade associa-se a uma série de complicações que incluem lesões osteoarticulares, neoplasias, alterações psiquiátricas, distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares e renais²⁻⁴. A interface entre obesidade e rim é feita pelo *diabetes mellitus* e pela hipertensão arterial (HA), duas causas maiores de doença renal crônica (DRC), que guardam estreita relação com a obesidade⁵. Por outro lado, uma questão pouco abordada é a relação direta entre obesidade e glomerulopatia. Neste capítulo, avaliaremos alguns aspectos da hemodinâmica renal no paciente obeso, bem como a relação da obesidade com lesão glomerular e com o desenvolvimento de hipertensão arterial.

HEMODINÂMICA RENAL NO OBESO

Em indivíduos obesos, ocorre elevação das necessidades metabólicas basais, com acúmulo de produtos do metabolismo celular. Conseqüentemente, a obesidade é acompanhada de alterações hemodinâmicas caracterizadas por aumento do fluxo sanguíneo regional, do débito cardíaco (DC) e da pressão arterial⁷. Parte do aumento do DC ocorre em resposta à maior demanda metabólica do tecido adiposo, porém uma porção significativa é destinada a órgãos não-adiposos como cora-

ção e rins⁶. Esses, por sua vez, apresentam hipertrofia compensatória e vasodilatação secundária à maior demanda metabólica.

Nos rins, a vasodilatação da arteríola aferente aumenta o fluxo sanguíneo renal e causa hiperfiltração glomerular. Como conseqüência, ocorre aumento da reabsorção tubular proximal de sódio por meio de ativação do *feedback* da mácula densa. De acordo com essa hipótese, a maior reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron reduziria a oferta de cloreto de sódio ao túbulo distal. Esse evento estimularia a mácula densa a amplificar a vasodilatação aferente e a secretar renina, o que culminaria em maior expansão do volume extracelular. Desse modo, ocorreria restauração do balanço de sódio, porém, à custa de maior estresse glomerular^{7,8}.

A expressão clínica da hiperfiltração glomerular nos obesos é a presença de microalbuminúria e, por vezes, de proteinúria nefrótica, que são atenuadas pelo controle da hipertensão sistêmica e pela perda de peso^{9,10}. Em estudo realizado em cães obesos, observamos elevação significativa do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular em relação ao período controle. Além disso, os animais apresentavam balanço positivo de sódio, hipertensão arterial¹¹ e microalbuminúria (dados não publicados). Em outro estudo realizado nesse modelo, nove semanas após a indução da obesidade, os autores observaram expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial. A esses achados associaram-se maior expressão de TGF- β 1 (*transforming growth factor-beta* 1) glomerular e aumento dos níveis de glicosaminoglicanos na membrana basal tubular^{12,13}. Em casos de obesidade de maior duração, histologicamente, observam-se glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e espessamento das membranas basais glomerular e tubular, alterações essas que se associam a aumento do volu-

me do glomérulo. Essas lesões são muito semelhantes às observadas na nefropatia diabética e têm sido denominadas lesões "diabetóides"¹⁴.

Portanto, as alterações glomerulares relacionadas à obesidade surgem precocemente e caracterizam-se por vasodilatação pré-glomerular, hiperfiltração e hipertensão glomerular, aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron e maior secreção de renina por estimulação da mácula densa. Tardamente, observa-se GESF hemodinamicamente mediada associada à glomerulomegalia.

OBESIDADE E GLOMERULOPATIA

OBESIDADE COMO CAUSA DE GLOMERULOPATIA

Em 1974, Weisinger et al relataram, pela primeira vez, a associação da obesidade mórbida com proteinúria, glomerulomegalia e GESF¹⁵. Posteriormente, outros autores confirmaram esses achados em pequenas séries de pacientes obesos^{16,17}. No entanto, nem todos os pesquisadores consideravam a obesidade como causa de glomerulopatia. Duas décadas atrás, Dornfeld afirmava que proteinúria em obesos era uma manifestação rara, semelhante à GESF idiopática e muitas vezes associada à nefropatia diabética¹⁸. Essa concepção só foi mudada em 2001, quando Kambham et al publicaram uma extensa revisão de 6.618 biópsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Nesse estudo, os autores observaram um aumento de 10 vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade, ao compararem os achados de biópsias renais de 1986 com aqueles de 2000. As principais alterações histológicas encontradas foram glomerulosclerose segmentar e focal, aumento do volume dos glomérulos e fusão podocitária. Essa condição é distinta da glomerulosclerose segmentar e focal idiopática, pois, embora se manifeste com proteinúria maciça, cursa com menor incidência de síndrome nefrótica e evolui de modo indolente¹⁴. Os autores concluem que a obesidade pode causar lesão renal de desenvolvimento lento, que pode evoluir para doença renal crônica (DRC) em cerca de 10% dos casos. Ainda de acordo com esses autores, a lesão renal associada à obesidade seria decorrente de uma glomerulopatia específica e não guardaria relação com o *diabetes mellitus* e/ou com a hipertensão arterial. Contudo, esses dados não têm sido corroborados por todos os autores. Em uma coorte de 101.516 japoneses, Iseki et al não observaram associação entre índice de massa corporal (IMC) e DRC. Ao contrário, nessa avaliação, o IMC correlacionou-se inversamente com o risco de DRC em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino⁵. Esses dados são discordantes daqueles obtidos por Chen et al em 6.000 participantes do estudo NHANES III, no qual os autores verificaram que indivíduos obesos apresentavam probabilidade de desenvolver DRC duas vezes maior que indivíduos não-obesos¹⁹. Possivelmente as discrepâncias entre estudos japoneses e norte-americanos sejam devidas à menor gravidade da obesidade entre os

primeiros, ou ao tempo de acompanhamento. Assim, de 2.585 indivíduos acompanhados longitudinalmente durante 18,5 anos, 244 (9,4%) desenvolveram algum grau de redução da filtração glomerular²⁰. Nesses indivíduos, o IMC acima da normalidade despontou como fator de risco significativo para o desenvolvimento de DRC. Ainda nessa linha, Tozawa et al estudaram 5.403 pacientes com função renal normal, avaliados em 1997 e reavaliados 2 anos após. Os autores observaram a ocorrência de proteinúria de uma cruz ou mais em 318 indivíduos e, ao procederem à análise multivariada, constataram que a obesidade aumentava em 54% o risco de lesão renal, após exclusão de fatores clássicos de nefropatia, como tabagismo, hipertensão e *diabetes mellitus*²¹.

OBESIDADE E PROGRESSÃO DE GLOMERULOPATIAS

Além de causar lesão renal, a obesidade pode acelerar a perda funcional renal em portadores de glomerulopatias. Em estudo realizado em pacientes com diagnóstico de nefropatia por IgA, os autores observaram que pacientes com IMC superior a 25kg/m² apresentavam maior probabilidade de desenvolver lesões histológicas complexas, HA e progressão para falência funcional renal (FFR) quando comparados aos controles magros²². Do mesmo modo, Morales et al avaliaram pacientes proteinúricos submetidos a dieta hipocalórica e normoprotéica durante cinco meses, comparados a um grupo controle mantido em dieta sem restrições. Ao final do período de acompanhamento, os autores observaram que uma perda de apenas 4,1% do peso corporal foi associada a cerca de 31% de redução na proteinúria. Contrariamente, no grupo controle, houve tendência a incremento da proteinúria²³. Recentemente, alguns autores têm demonstrado que a obesidade pode causar DRC *de novo*. Nesse sentido, Praga et al²⁴ estudaram 73 uninefrectomizados, acompanhados por um período que variou de 18 a 35 anos após a nefrectomia. Os autores observaram que 13 de 14 pacientes (92%) que eram obesos ao tempo da nefrectomia desenvolveram proteinúria e comprometimento da filtração glomerular, ao passo que, entre os magros, apenas sete de 59 (11%) pacientes apresentaram proteinúria ao final do seguimento. Portanto, as evidências atuais apontam para um papel de destaque da obesidade na gênese e na progressão das glomerulopatias.

OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL

MECANISMOS

A importância da obesidade como causa de HA tem sido claramente demonstrada em modelos animais e em estudos clínicos^{2,5,6,11,12}. Em seres humanos, o ganho de peso associa-se à elevação da pressão arterial (PA), ainda que os níveis pressóricos se mantenham dentro de valores considerados normais²⁵. Por outro lado, a redução do peso corporal reduz os níveis pressóricos tanto em hipertensos como em normotensos e é considerada a principal medida não-farmacológica para o controle

da HA^{2,26}. Epidemiologicamente, esses achados são corroborados pelo estudo de Framingham, no qual foi observado que ao menos 78% dos casos de HA em indivíduos do sexo masculino e 65% dos casos em pacientes do sexo feminino podem ser diretamente atribuídos à obesidade³.

Apesar da evidente associação entre obesidade e hipertensão arterial, os mecanismos pelos quais a obesidade induz HA não estão totalmente esclarecidos. Um achado importante na HA associada à obesidade é o comprometimento da natriurese pressórica. Em indivíduos obesos, tanto o ritmo de filtração glomerular como o fluxo plasmático renal estão aumentados. Essas alterações induzem maior reabsorção proximal de sódio, com menor oferta deste íon aos segmentos distais do néfron e comprometimento da natriurese pressórica^{27,28}. Inicialmente ocorre desvio da curva pressão-natriurese para a direita e a pressão arterial não parece ser sensível à ingestão de sal. No entanto, com a maior duração da obesidade, os níveis pressóricos elevados, a hipertensão intraglomerular e as anormalidades metabólicas, ocorrem lesão glomerular e dificuldade adicional na excreção de sódio, resultando em HA mais grave, perda de néfrons e elevação adicional da sensibilidade ao sal. Diversos mecanismos parecem estar envolvidos no comprometimento da natriurese pressórica, entre os quais podemos destacar a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS)²⁹, o aumento da pressão intratubular secundário à maior pressão intra-abdominal^{27,28}, as anormalidades estruturais dos rins e a ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA)³⁰. Ademais, o tecido adiposo funciona como um órgão endócrino, secretando citocinas e leptina, além de contribuir para a resistência à insulina³⁰. Dentro desse contexto, podemos afirmar que a HA no paciente obeso é caracterizada por aumento da sensibilidade ao sal, ativação neuromoral e alterações metabólicas.

Uma questão amplamente discutida nas últimas décadas é a sensibilidade à insulina. É sabido que a maioria dos obesos, por serem portadores de síndrome metabólica, apresentam resistência insulínica, e que essa pode estar envolvida na retenção de sal, na vasculopatia e nos distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico dos obesos^{31,32}. No entanto, a relação entre resistência insulínica e fisiopatogenia da HA não está clara, não havendo, até o presente momento, evidências epidemiológicas que permitam afirmar que a resistência à insulina seja causa de hipertensão arterial.

Nos últimos anos, a resistência à leptina tem despertado especial interesse. A leptina é produzida pelas células adiposas, atravessa a barreira hematoencefálica e age nos seus receptores hipotálamicos, estimulando o sistema nervoso simpático (SNS), a termogênese e causando saciedade³³. Infusão de leptina em doses suficientes para elevar os níveis plasmáticos para valores comparáveis aos observados na obesidade causa elevação da PA³⁴. Outra evidência do papel da leptina na estimulação simpática e na gênese de HA foi a observação de que camundongos que apresentam mutação dos recep-

tores da leptina não desenvolvem HA, apesar de serem obesos³⁵. Com base nesses estudos experimentais, Mark et al têm sugerido a existência de dissociação dos efeitos anoréticos e simpaticotônicos da leptina. Assim, animais obesos seriam resistentes aos efeitos anoréticos da leptina, mas preservariam a sensibilidade à estimulação do SNS, o que poderia explicar a relação entre leptina e hiperatividade do SNS em obesos³⁶. Outra teoria sustenta que, em obesos, a menor produção de óxido nítrico secundária à disfunção endotelial facilitaria o efeito vasoconstritor da leptina³⁷. No entanto, essas alterações carecem de mais sustentação em humanos. Além disso, o efeito hipertensivo da leptina é modesto e provavelmente não é o principal responsável pelo aumento da atividade simpática em obesos.

Um mecanismo que poderia contribuir para a retenção de sal em obesos seria o aumento da atividade da aldosterona. Recentemente, realizamos um estudo em cães submetidos a dieta rica em gordura por um período de cinco semanas. Ao final desse período, os cães apresentaram ganho ponderal de cerca de 40% em relação ao seu peso basal, elevação do DC e aumento da ordem de 15mmHg na pressão arterial média. A esses achados associaram-se hiperfiltração glomerular, retenção hidrossalina e, paradoxalmente, aumento da atividade do SRAA. Nesse grupo de cães, o bloqueio da aldosterona com um antagonista específico dos seus receptores, a eplerenona, atenuou em cerca de 50% o desenvolvimento de HA. Além disso, o bloqueio da aldosterona reduziu a hiperfiltração glomerular e o débito cardíaco¹¹. Esse é o primeiro estudo a sugerir um papel relevante para a aldosterona na gênese da HA em um modelo animal e carece de confirmação não apenas em outros modelos animais, mas também em seres humanos.

Uma proposta interessante para a ocorrência de retenção salina no paciente obeso relaciona-se ao aumento da expressão de receptores de *clearance* do fator natriurético atrial (ANF) no tecido adiposo. De acordo com essa hipótese, pacientes obesos apresentariam maior expressão renal de receptores de *clearance* do ANF, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos desse hormônio, eventos esses que causariam retenção de sal e agravamento da HA³⁸.

Uma hipótese investigada em animais obesos relaciona a elevação da pressão intratubular secundária ao acúmulo de gordura perirenal, à maior reabsorção de sódio³⁹. Além disso, a obesidade central aumenta a expressão de ácido hialurônico na matriz medular, causando alterações histológicas que se associam à elevação da pressão intersticial renal. Considerando que os rins são circundados por uma cápsula de baixa complacência, o aumento da pressão intra-renal associado às alterações histológicas da medula renal favoreceria a reabsorção de sódio ao reduzir a velocidade do filtrado glomerular^{13,40}. Com base no exposto, podemos concluir que a hipertensão arterial no paciente obeso se relaciona aos distúrbios metabólicos, à retenção de sal, ao aumento do débito cardíaco e da hiperatividade do SNS e do SRAA.

PRINCÍPIOS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE OBESO

Tratamento não-farmacológico

À semelhança da população geral de hipertensos, as medidas não-medicamentosas são essenciais para o tratamento da HA no paciente obeso. Inicialmente, deve ser instituído um plano alimentar associado à atividade física, com vistas à redução do peso corporal e à correção de distúrbios metabólicos invariavelmente presentes nessa população. Quando levadas a êxito, essas medidas produzem resultados importantes já nas semanas iniciais de sua implementação. Redução da circunferência abdominal, melhora da sensibilidade à insulina, melhora do perfil lipídico e redução da pressão arterial estão entre os principais benefícios. A perda de peso é a medida mais eficaz para a prevenção e para o tratamento da HA no paciente obeso^{26,41}. Assim, para cada 10 quilos de peso perdidos, podemos obter queda da pressão arterial da ordem de 10mmHg. Além disso, em pacientes sob tratamento farmacológico, a redução do peso corporal permite a diminuição do número das medicações anti-hipertensivas^{2,42}. Como foge ao escopo deste capítulo, não entraremos em detalhes acerca da prescrição de medicações específicas para o tratamento da obesidade, tais como o orlistat, a sibutramina e outros.

Como medidas associadas à redução do peso, é recomendado o controle do estresse, a cessação do tabagismo, a redução da ingestão de álcool e de sal. Em nosso serviço, realizamos a abordagem multidisciplinar dessa população, com o auxílio do nutricionista, da psicóloga, do psiquiatra, da enfermeira e de outros profissionais. Esse tipo de abordagem tem-se mostrado mais eficaz para o atendimento ao paciente hipertenso quando comparado à abordagem tradicional⁴².

Tratamento farmacológico

O uso de medicamentos anti-hipertensivos que contemplem os mecanismos fisiopatogênicos da HA no paciente obeso, tais como a retenção de sal e a hiperatividade simpática, nem sempre será possível, devido ao risco de interferência nos componentes da síndrome metabólica. Nessa população, mais do que na população geral de hipertensos, a prescrição de drogas deverá ser criteriosa. Desse modo, nossa preferência recai sobre medicações que não interfiram nos metabolismos glicídico e lipídico, tais como antagonistas dos canais de cálcio e especialmente os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI). As duas últimas classes possuem efeitos adjuvantes favoráveis, como a nefroproteção e a possibilidade de prevenção de *diabetes mellitus*^{41,43,44}.

Diuréticos são medicações eficazes e podem ser prescritos em doses baixas ou em associações. No entanto, podem induzir hipopotassemia e alterar o metabolismo glicídico^{2,41}. O uso de betabloqueadores por vezes se faz necessário, mas, em nossa opinião, deve ser reservado para situações especiais. O risco de desenvolvimento de

novos casos de *diabetes mellitus* tipo II, atribuído aos betabloqueadores, limita seu uso indiscriminado no paciente obeso. Essas drogas devem ser reservadas para coronariopatas e para o tratamento da insuficiência cardíaca^{2,41,42}. Medicações simpaticolíticas de ação central e alfabloqueadoras têm a vantagem de não interferir no perfil metabólico, ou mesmo de melhorar a sensibilidade à insulina. No entanto, devido a efeitos colaterais, baixa eficácia anti-hipertensiva e devido à possibilidade de aumento do risco cardiovascular⁴⁵, são cada vez menos utilizadas e não serão aqui discutidas.

Finalmente, vale ressaltar que a maioria dos pacientes obesos necessitará da associação de duas ou mais drogas para o controle pressórico efetivo^{41,42}. Nesse caso, optamos, como primeira escolha, pelo uso dos diuréticos, em função da fisiopatologia da HA no paciente obeso, bem como por serem os diuréticos a classe de anti-hipertensivos mais eficaz para associações. Quando essa estratégia se faz necessária, sugerimos o uso de doses baixas de tiazídicos, associados a um IECA ou a um ARAII. Outra classe de medicação anti-hipertensiva bastante eficaz e bem tolerada em associação são os antagonistas dos canais de cálcio, especialmente se associados a drogas que inibem o SRAA ou a betabloqueadores.

No quadro 64.1 relacionamos as drogas mais utilizadas para o tratamento da HA no obeso, bem como algumas de suas peculiaridades. Vale aqui ressaltar que a literatura ainda carece de estudos desenhados especificamente para a avaliação das drogas anti-hipertensivas na população de obesos portadores de hipertensão arterial.

POSSÍVEIS MECANISMOS DA LESÃO RENAL NO OBESO

Os mecanismos por meio dos quais a obesidade contribui para a evolução das nefropatias permanecem obscuros. Conforme mencionado anteriormente, alterações hemodinâmicas caracterizadas por hiperfluxo sanguíneo renal e por hipertensão intraglomerular induzem glomerulosclerose e proteinúria, as quais podem aumentar a velocidade de perda da função renal. Alternativamente, a compressão mecânica dos rins pela gordura visceral facilita o depósito de matriz extracelular na medula renal e o aumento da pressão intersticial. Como consequência, ocorre maior reabsorção de sódio e hipertensão arterial, com impacto desfavorável na evolução das doenças renais^{11, 22}.

É também possível que a lesão renal decorra de alterações hormonais e metabólicas observadas na obesidade. Como exemplo, cita-se a hiperinsulinemia, que promove vasoconstrição da arteríola eferente e aumento da expressão de fatores de crescimento, alterações essas que poderiam causar hiperfiltração e expansão mesangial⁴⁶. A hiperleptinemia, associada ou não à resistência à leptina^{35,36}, aumenta a expressão de citocinas fibrogênicas, como o TGF- β 1⁴⁷, além de contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Mais recentemente, a ação lipotóxica dos ácidos graxos livres tem sido

Quadro 64.1 – Perfil das medicações anti-hipertensivas disponíveis para o tratamento da hipertensão associada à obesidade^{2,41,42}.

Classe	Vantagens	Desvantagens
IECA (s)	Reduzem a mortalidade cardiovascular Melhoram o perfil metabólico Oferecem a nefroproteção Previnem os novos casos de diabetes	Podem induzir hiperpotassemia Podem agravar a disfunção renal Angioedema
ARA II	Melhoram o perfil metabólico Nefroproteção em diabéticos Previnem os novos casos de diabetes Reversão de nefropatia diabética	Podem induzir hiperpotassemia Podem agravar a disfunção renal Angioedema
Diuréticos	Reduzem a mortalidade cardiovascular Boa eficácia anti-hipertensiva Boa opção para associação	Hipopotassemia Interferem negativamente no perfil metabólico
Bloqueadores dos canais de cálcio	Metabolicamente neutros Boa eficácia anti-hipertensiva Boa opção para associação	Piores que diuréticos e IECA na prevenção e tratamento da ICC Podem causar estimulação do SNS
Betabloqueadores	Reduzem a mortalidade cardiovascular Indicados em coronariopatia e em ICC	Interferem negativamente no perfil metabólico Podem dificultar a perda de peso corporal Podem induzir o desenvolvimento de <i>diabetes mellitus</i>

ARA II = antagonistas dos receptores da angiotensina II; IECA = enzima de conversão da angiotensina II; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; SNS = sistema nervoso simpático.

avetada como um dos mecanismos responsáveis pela lesão renal no obeso. O acúmulo excessivo de lipídeos em tecidos não-adiposos, como o tecido renal, impede os mecanismos de sinalização celular, podendo causar disfunção das células ou induzir apoptose⁴⁸. Com base nessa hipótese, o uso de estatinas tem sido proposto como uma das estratégias de nefroproteção. A utilização dessa classe de medicação atenua a evolução das doenças renais proteinúricas, acompanhadas de hipercolesterolemia^{49,50}. Finalmente, vale lembrar que o tecido adiposo produz diversos fatores inflamatórios e de crescimento, que potencialmente poderiam estar envolvidos no desenvolvimento das lesões renais do obeso. No entanto, ainda não está claro se a inflamação seria um evento desencadeador da lesão renal ou se seria importante somente após a instalação da lesão hemodinamicamente mediada^{51,52}.

Em suma, podemos constatar que a obesidade é acompanhada de alterações hemodinâmicas renais, de hipertensão arterial e de distúrbios metabólicos, eventos estes que aumentam o risco cardiovascular e renal. Assim, a identificação precoce da obesidade permite a implementação de medidas que favoreçam a perda de peso e constitui oportunidade ímpar na prevenção primária e secundária do dano renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOROF J, DANIELS S: Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 40:441-477, 2002.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Bethesda, U.S. Department of Health and Human Services, 2003.
3. GARRISON RJ, KANNEL WB, STOKES^{3rd} J, CASTELLI WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 16:235-251, 1987.
4. ROCCHINI AP: The influence of obesity in hypertension. *N Physiol Sci* 5:245-249, 1990.
5. CARROLL JE, HUANG M, HESTER RL, et al: Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. *Hypertension* 26:465-470, 1995.
6. HALL JE, BRANDS MW, DIXON WN, SMITH Jr MJ: Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 22:292-299, 1993.
7. CHAGNAC A, WEINSTEIN T, KORZETS A, et al: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F817-F822, 2000.
8. RIBSTEIN J, du CAILAR G, MIMRAN A: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 26:610-615, 1995.
9. WESSON DE, KURTZMAN NA, FROMMER JP: Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 40:235-237, 1985.
10. de PAULA RB, SILVA AA, HALL JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 43:1-7, 2004.
11. HENEGAR JR, BIGLER SA, HENEGAR LK, et al: Functional and structural changes in the kidney stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 12:1211-1217, 2001.
12. DWYER TM, BANKS SA, ALONSO-GALICIA M, et al: Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int* 58:721-729, 2000.
13. WEISINGER JR, KEMPSON RL, ELDRIDGE L, SWENSON RS: The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 81:440-447, 1974.
14. KASISKE BL, NAPIER J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 5:45-50, 1985.
15. WARNKE RA, KEMPSON RL: The nephrotic syndrome in massive obesity: a study by light, immunofluorescence, and electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 102:431-438, 1978.
16. DORNFELD LP: Obesity, in *Textbook of Nephrology*, (3rd ed), edited by Massry SG, Glasscock RJ, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, vol 2, pp 1128-35.
17. KAMBHAM N, MARKOWITZ GS, VALERI AM, et al: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59:1498-1509, 2001.
18. ISEKI K, IKEMIYA Y, FUKIYAMA K: Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 51:850-854, 1997.
19. CHEN J, MUNTNER P, HAMM LL, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 140:167-174, 2004.

20. FOX CS, LARSON MG, LEIP EP, et al: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 291:844-850, 2004.
21. TOZAWA M, ISEKI K, ISEKI C, et al: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 62:956-962, 2002.
22. BONNET F, DEPRELE C, SASSOLAS A, et al: Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 37:720-727, 2001.
23. MORALES E, VALERO MA, LEON M, et al: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41:319-327, 2003.
24. PRAGA M, HERNANDEZ E, HERRERO JC, et al: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58:2111-2118, 2000.
25. JONES DW, KIM JS, ANDREW ME, et al: Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertension* 12:1433-1477, 1994.
26. HE J, WHELTON PK, APPEL LJ, et al: Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 35:544-549, 2000.
27. HALL JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41(3 Pt 2):625-633, 2003.
28. HALL JE, KUO JJ, DA SILVA AA, et al: Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:195-200, 2003.
29. ALVAREZ GE, BESKE SD, BALLARD TP, DAVY KP: Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106:2533-2536, 2002.
30. ENGELI S, NEGREL R, SHARMA AM: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 35:1270-1277, 2000.
31. REAVEN GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
32. TUCK ML: Obesity, in *Textbook of Hypertension*, edited by Swales JD, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994, pp 576-592.
33. SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE Jr D, et al: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671, 2000.
34. SHEK EW, BRANDS MW, HALL JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 31:414-419, 1998.
35. MARK AL, SHAFFER RA, CORREA ML, et al: Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin deficient ob/ob mice and agouti yellow mice. *J Hypertens* 17:1945-1949, 1999.
36. MARK AL, CORREIA ML, RAHMOUNI K, HAYNES WG: Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 20:1245-1250, 2002.
37. KUO J, JONES OB, HALL JE: Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* 37:670-676, 2001.
38. SARZANI R, DESSI-FULGHERI P, SALVI F, et al: A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 17:1301-1315, 1999.
39. BLOOMFIELD GL, SUGERMAN HJ, BLOCKER CL, et al: Chronically increased intra-abdominal pressure produced systemic hypertension in dogs. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 24:819-824, 2000.
40. HALL JE, CROOK ED, JONES DW, et al: Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 324:127-137, 2002.
41. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Hipertensão* 7:126-159, 2004.
42. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 82(Supl IV):2-14, 2004.
43. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
44. JULIUS S, KJELDSEN SE, WEBER M, et al, for the VALUE Trial Group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 363:2022-2031, 2004.
45. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 288:2981-2997, 2002.
46. JUNCOS LA, ITO S: Disparate effects of insulin on isolated rabbit afferent and efferent arterioles. *J Clin Invest* 92:1981-1985, 1993.
47. WOLF G, HAMANN A, HAN DC, et al: Leptin stimulates proliferation and TGF- β 1 expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56:860-872, 1999.
48. UNGER RH: Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 53:319-336, 2002.
49. FRIED LF, ORCHARD TJ, KASISKE BL: Effect of lipid reduction on the progression at renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59:260-269, 2001.
50. SHAH S, PAPARELLO J, DANESH FR: Effects of statin therapy on the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 12:187-195, 2005.
51. ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G: Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in healthy and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int* 63(Suppl 84):S65-S68, 2003.
52. LAVAUD S, POIRIER B, MANDET C, et al: Inflammation is probably not a prerequisite for renal interstitial fibrosis in normoglycemic obese rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F683-F694, 2001.

ÍNDICE REMISSIVO

A

AAL (*antilymphocyte antibodies*), 402, 404
Abciximabe, 123, 126-127
Abordagem do paciente com hipertensão arterial sistêmica refratária, 466-471
Acarbose, 336-337, 338
Acesso à cavidade peritoneal, 54-55
Acesso vascular, 55, 307-308
Acetilcisteína, 66, 237
Acetil-CoA (acetilcoenzima A), 57, 58
Aciclovir, 246, 373, 402, 403, 415
Ácido acético/peróxido de hidrogênio, 321
Ácido araquidônico, 124
Ácido micofenólico, 362, 426
Ácido peracético, 322, 324
Acidose láctica, 59-60
Acidose tubular renal, 409, 410, 411
Ácido úrico, 129-134, 246
Acometimento renal na histoplasmose disseminada, 183-198
Alterações renais na histoplasmose, 185-189
Acompanhamento ambulatorial do transplantado, 362
ADEMEX, estudo, 329
Adequação em diálise peritoneal, 327-331
Adequação e prescrição de hemodiálise em crianças, 411-418
Adriamicina, 242
AGH (antiglobulina humana), 376, 377, 378
AIDS, 183, 184, 186, 189, 348, 353, 388
AIPRI (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*), 177-178
Alanina aminotransferase, 185, 216
Alça de Henle, 224
Alentuzamabe, 426
Alfa-actina, 11, 146, 147
 α -SMA (alfa-actina de músculo liso), 11

Allper[®] (sais de titânio), 324
Alopurinol, 131-132, 245, 246
ALT (alanina aminotransferase), 185, 216
Alterações renais na histoplasmose, 185-189
Amilina, 204
Amiloidose AA, 204, 205-207, 243
Amiloidose AL, 203, 204, 205, 207-210
Amiloidose, atualização da, 203-212
Amiloidose AA, 205-206
Amiloidose AA hereditária, 206-207
Amiloidose AL, 207-210
Amiloidose hereditária, 210
Amiloidose por β_2 -microglobulina, 210
Classificação, 204
Histologia, 204-205
Patogênese, 203-204
Amiloidose β_2 -microglobulina, 204, 210
Amiloidose, classificação da, 204
Amiloidose hereditária, 210
Amiloidose por ApoA1, 210
Amiloidose senil, 210
Amiloidose TTR, 210
Amilopectina, 324
AMPc (monofosfato de adenosina), 105, 106, 227
AMPc na doença renal policística autossômica recessiva, 227
Análise genômica e proteômica no transplante renal, 381-387
Análise proteômica, 384-387
ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos), 112, 157, 159, 165, 214, 215, 243
Anestesia em nefropata, 254-255
Anfotericina B, 189, 246
Angioplastia transluminal, 457, 458
Angiotensina II, 104, 105, 106, 107, 176-180, 237, 254, 445, 449, 473, 474
Anion gap, 59, 60, 61, 410, 411

Anormalidades urinárias associadas à atividade física, 99-102
Hematúria e atividade física, 99-101
Proteinúria e atividade física, 101-102
Anticorpo antifosfolípideo, 246
Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), 112, 157, 159, 165, 214, 215, 243
Anticorpos antiendotélio, 165
Anticorpos anti-HLA, 375-380
Classes I e II, 375, 376
Sensibilização, 375
Anticorpos antimembrana basal do glomérulo (GBM), 155, 157
Antiestreptolisina O (ASLO), 143
Anti-MPO, 215
Antitímocítica, 370
APACHE II, 65, 293
APD (diálise peritoneal automática), 328
Apnéia do sono, 314, 315, 461-465
Apnéia do sono e DRC, 462-463
Diagnóstico, 463-464
Fisiologia do sono, 461-462
Tratamento, 465
Apo-B, 449
Apolipoproteína (apo A-1), 293
Aquadecorinas, 118
Aquadecorinas no controle do pH intracelular, 116-120
Aquadecorinas, 118
Bloqueio dos prótons, 119
Conclusão, 120
pH intracelular, 116
Poder dos prótons, 116-117
ARA (*angiotensin receptor antagonists*), 176, 177, 179, 409, 410, 415, 445, 446, 448, 449, 450, 475
Arava[®] (leflunomida), 352, 406
Área sob a curva (AUC), 344, 426
ASLO, 143
Aspartato aminotransferase, 185, 216
Aspectos clínicos da nefropatia diabética, 191-198

- Aspergillus*, 185
 Aspirina, 123-128
 AST (aspartato aminotransferase), 185, 216
 Ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), 177, 444, 446, 447
 ATP (trifosfato de adenosina), 57, 58, 59, 106, 336, 337, 369
 Atualização em amiloidose, 203-212
 Avaliação cardiovascular em cirurgia de nefropata, 252-253
 Avaliação da função renal, 91-98
 Creatinina sérica, 91-93
 Depuração de creatinina, 93-94
 Equação para estimação do RFG, 94
 Métodos para medir o RFG, 94-97
 Outros marcadores do RFG, 97
 Avaliação da albuminúria, 192-193
 Avaliação do consumo alimentar, 262-264
 Avaliação global subjetiva do estado nutricional, 264-265
 Azatioprina, 171, 206, 350, 353, 362, 363, 425, 427
 Azul de Cresil, 323
- B**
- Bacilos de Döderlein, 23
 BAL (*bioartificial liver*), 289
 Balão intra-aórtico, 83
 Banff, 343, 344, 345, 410, 431
 Bases moleculares e celulares da doença renal policística autossômica recessiva, 222-229
 Basiliximabe, 370, 425
 Benzbromarona, 131, 132
 Betabloqueador, 475
 β_2 -microglobulina, 204, 210, 386, 439
 Beta-hidroxiubutirato, 58
 BHC (*bioartificial hepatocytes-laden cartridges*), 289
 Bicarbonato, 300, 413
Bifidobacterium infantis, 23
Bifidobacterium spp., 22
 Biguanidas, 336, 338
 Biópsia renal percutânea, 54
 BKVN (nefrite associada ao BKV), 348-353
 BKV (vírus BK), 348-353
 Bleomicina, 243, 247
 Bloqueador do receptor AT_1 da angiotensina (BRA/ARA), 176, 177, 179, 409, 410, 415, 445, 446, 449, 449, 450, 451, 475
 BMP-2 (proteína que induz calcificação), 274
- Bohr, efeito, 59
 BRA/ARA, 176, 177, 179, 409, 410, 415, 445, 446, 449, 450, 451, 475
Burcells, 323
 Bussulfan, 245
- C**
- Ca^{+} -ATPase, 473
 Caderina, 107
 CAGE (enzima geradora de angiotensina II sensível à quimostatina), 445
 Calcificação vascular na doença renal crônica, 272-276
 Conclusão, 275
 Conseqüências clínicas, 274
 Estudos clínicos, 274-275
 Fisiopatologia, 272-274
 Introdução, 272
 Métodos de detecção, 275
 Calcificação vesical e hiperfosfatemia, 279
 Calcifilaxia, 278, 279
 Calcineurina, 246, 351, 370, 413, 415, 429
 Cálcio, 299-300
 Calcitonina, 204
 Calcitriol, 278, 279, 329
 Cálculos urinários, análise de, 14-20
Candida, 185
 CANUSA, estudo, 328, 329, 330
 CAPD/DPAC, 256, 328, 329, 330
 Capnografia, 255
 Carboplatina, 243, 244
 Carmustina, 244
 Catenina, 226
 Cateter de duplo J, 361, 362
 Catéteres, opções de, 440
 Cation de Eigen, 117
 Cátions de Zundel, 117
 CDC (citotoxicidade dependente de complemento), 376-377, 378
 CD4, 185, 343, 345, 346
 Célula endotelial, 105
 Célula mesangial, 104-105
 Células *decoy*, 351, 352
 Células gigantes de Langerhans, 185
 Células-tronco da medula óssea, 8
 Células-tronco embrionárias *vs.* adultas, 7-8
 Células-tronco hematopoiéticas (CTH), 8-9
 Células-tronco, implicações clínicas, 7-12
 Células-tronco mesenquimais (CTM), 8-10
 Cepas resistentes de citomegalovírus, 401-408
- Cetoacidose, 57-59
 Diagnóstico etiológico, 59
 Fisiopatogenia, 58-59
 Tratamento, 59
 Cetoacidose e acidose láctica, 57-62
 Cetoconazol, 189, 410
 CGMS (*continuous glycemic monitoring system*), 334
Chlamydia, 274
 Ciclo de Krebs, 58-60
 Ciclofilina, 226
 Ciclofosfamida, 149, 171, 209, 243, 244, 246
 Ciclosporina, 114, 150, 246, 343, 349, 362, 363, 365, 406, 409, 410, 413, 414, 425, 468
 Cidofovir, 352, 353, 402, 404, 406
 Cílio apical, 225-226
 Cintilografia renal com DMSA, 45, 46, 47, 48, 49
 Circulação extracorpórea, 83
 Circunferência do braço, 258
 Cirrose biliar primária, 292
 Cirurgia em nefropata, 250-255
 Cisplatina, 10, 243, 244, 247
 Cistatina, 97-204
 Citocromo P-450, 124
 Citomegalovírus, 350, 353, 401-408, 421, 422, 423
 Citometria de fluxo, 375-380, 377
 Classificação da WHO/OMS, 154, 157, 159, 162, 166, 171
 Classificação de Banff, 343, 344, 345, 426, 431
 Classificação de Child-Pugh, 64
 Classificação de cicatrizes renais, 47
 Classificação de West Haven, 291
Clearance de água livre, 64
Clearance de creatinina, 93-94, 141, 142, 157, 166, 193, 208, 272, 278, 410, 414, 449
 Clopidogrel, 123, 126
 Clorambucil, 149, 206
 Clorpropamida, 336, 338
 CMV (citomegalovírus), 350, 353, 401-408, 421, 422, 423
 CoA (coenzima A), 57, 58
 Coartação da aorta, 469
 Cockcroft-Gault, fórmula de, 94, 98, 193, 194, 237
 Colágeno tipo I, IV, V e VI, 105, 430
 Coloração de Hansel, 216
 Complemento C3, 146, 172, 174, 205, 214, 215, 219, 428, 429
 Composição corporal na doença renal crônica, 258-260

- Conduta pré, per, pós-operatória no paciente nefropata, 250-255
 Avaliação anestésica, 254-255
 Controle clínico, 251-254
 Efeito da anestesia na função renal, 254
 Morbidade e mortalidade cirúrgica, 250-251
Conium maculatum, 394
 Contribuição da análise do cálculo na investigação da litíase, 13-21
 Controle da pressão arterial em hemodiálise, 310-320
 Considerações gerais, 318
 Introdução, 310
 Manuseio da pressão arterial, 316-318
 Níveis pressóricos e morbimortalidade, 312-313
 Patogênese, 313-316
 Perfil pressórico, 310-312
 Prevalência, 312-313
 Controle da pressão arterial no diabetes, 196
 Controle de hemorragia e coagulação em cirurgia de nefropata, 253
 Controle glicêmico, 196
 Controle pressórico em cirurgia de nefropata, 252
 Corno de Amon, esclerose do, 478
 Corpúsculos de Heinz, 323
 Corpúsculos de Nissl, 478, 479
 Corticosteróide, 170, 171
 COX-1, 124, 126
 COX-2, 124
 COX, modelo de, 311
 CPAP (*continuous positive airway pressure*), 464
 CPH (complexo principal de histocompatibilidade), 375
 CPK (creatininafosfoquinase), 186, 187, 216
 C4d como marcador do diagnóstico de rejeição humoral, 428-432
 Formas de detectar a molécula C4d, 429-430
 CRAS (síndrome da anemia cardiorenal), 267-271
 Creatininafosfoquinase (CPK), 186, 187, 216
 Creatinina sérica, 91-93
 CREED (*cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients*), 313
 Crises epiléticas em hemodiálise, 478-480
 Critérios clínicos e histopatológicos preditivos de evolução desfavorável na nefropatia crônica do enxerto, 343-347
 Cromatólise, 478
Cross match, 375-376, 431
Cryptococcus, 185
 CTGF (fator de crescimento de tecido conjuntivo), 447
 CTH (células-tronco hematopoiéticas), 8, 9
 CTI (centro de terapia intensiva), 69, 70
 CTM (células-tronco mesenquimais), 8, 9, 10
 Curva em forma de U, 313
 CVVHD (hemodiálise contínua venovenosa), 65-66
- D**
 Daclizumabe, 370, 426, 427
 Dedo azul, 216
 Desidrogenase láctica, 60, 185, 189
 Depuração de creatinina, 93-94, 141, 142, 157, 166, 193, 208, 272, 278, 410, 414, 449
 Depuração semanal de creatinina, 328-329
 Desnutrição, 307
 Desperoxidação, 322, 324, 325
 DHL (deidrogenase láctica), 60, 185, 189
Diabetes mellitus, 28, 58, 59, 61, 83, 114, 148, 149, 191-198, 204, 217, 235, 237, 253, 261, 313, 332-339, 413, 415, 443, 449, 470, 483, 485
 Diabético em diálise, manejo do, 332-339
 Avaliação do controle glicêmico, 333
 Evidências do controle glicêmico, 332-333
 Introdução, 332
 Perspectivas futuras e conclusão, 337-338
 Tratamento farmacológico, 334-337, 338
 Tratamento não-farmacológico, 333-334
 Diafragma de fenda, 106-107
 Diagnóstico de surto de glomerulonefrite epidêmica, 137-145
 Dialisato na hemodiálise, 296-302
 Diálise peritoneal automática (APD), 328
 Diálise peritoneal revisitada, 327-331
 Diálise profilática, 69
 Dieta hipoprotéica, 447-448
 DIM (doses intermediárias de melfalano), 209
 Dimetilsulfóxido (DMSO), 206
 Dipiridamol, 123, 126, 253
 Disfunção crônica do enxerto, 343
 Ditiotreitól (DTT), 376
 DMSA, 45, 46, 47, 48, 49
 DMSO (dimetilsulfóxido), 206
 Doador cadáver, 358-359
 Doadores diabéticos, 392
 Doadores hipertensos, 392
 Doadores idosos, 390-391, 422
 Doadores pediátricos, 391-392
 Doadores renais, 392
 Doador limítrofe, 388-400
 Alocação, 396
 Anomalias anatômicas dos rins, 395
 Bacteriemia, 393-394
 Condições consideradas limítrofe, 388
 Doença de Chagas, 389, 393
 Hepatite B, 389, 393
 Hepatite C, 389, 392-393
 Intervenção para melhorar os resultados, 396
 Intoxicações e envenenamentos, 394
 Limítrofes para a função, 389-390
 Lues, 389, 393
 Malária, 394
 Neoplasias, 394
 Riscos e benefícios, 395
 Tempo de isquemia fria prolongado, 392
 Toxoplasmose, 393-394
 Transmissão de infecções, 392-394
 Doador marginal, 343, 388-400
 Doador vivo, 359-361
 Doença de Addison, 410
 Doença de Alport, 214
 Doença de Alzheimer, 204, 308, 323
 Doença de Caroli, 223, 224
 Doença de Castleman, 205
 Doença de Chagas e transplante renal, 393
 Doença de Creutzfeldt-Jakob, 204
 Doença de Crohn, 205
 Doença de Hansen, 205
 Doença de Hodgkin, 243
 Doença de Kawasaki, 109
 Doença de Parkinson, 323
 Doença de Still, 205
 Doença de Wipple, 205
 Doença linfoproliferativa, 348-355
 Doença policística autossômica recessiva, 222-229
 Doença renal ateroembólica espontânea, 212-218
 Doença renal crônica (DRC), 70, 71, 72, 73, 74, 256-266, 267, 271, 332-339, 443-453, 462-463
 Doença renal crônica, avaliação nutricional, 256-266
 Doença renal crônica e apnéia do sono, 462-463

- Doença renal crônica na infância, 443-453
- Doenças cardiovasculares, 307
- Doenças do podócito em lúpus, 219-221
- Doenças glomerulares em adolescentes, 168-175
- Doenças glomerulares secundárias, 174
- Doenças trombóticas e Aspirina[®], 123-128
- Doppler transcraniano, 292
- DOQI (adequação em diálise peritoneal), 328, 329, 437, 442
- Dose ideal de Aspirina[®] na profilaxia de doenças trombóticas, 123-128
- Associações com a Aspirina[®], 126-127
- Atividade protetora da Aspirina[®], 124
- Ciclooxigenases, 123-124
- Dose de Aspirina[®], 125-126
- Farmacocinética, 124
- Heparina, 127
- Histórico, 123
- Intoxicação por salicilatos, 125
- Propriedades farmacológicas e efeitos da Aspirina[®], 124-125
- Prostaglandinas, 123
- Uma Aspirina[®] mais segura, 126
- DPAC/CAPD, 256, 328, 329, 330
- DRA doença renal ateroembólica), 213-218
- DRC (doença renal crônica), 70, 71, 72, 73, 74. 256-266, 267-271, 332-339, 443-453, 462-463
- DRC e diabetes, 332-339
- Drogas vasoativas, 466, 467-468
- DTPA, 95, 97
- DTT (ditiotreitól), 376
- E**
- Eclampsia, 246
- ECLP (*extracorporeal wholeliver perfusion*), 289
- ED-1 (endotelina), 106, 177, 237, 315, 410, 445, 447, 449
- EDTA, 95, 97
- Efeito do bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA), 176-180
- Bloqueio do SRA na área clínica, 177-178
- Bloqueio do SRA na área experimental, 176-177
- Efeito Grotthuss, 118, 119
- EGF (fator de crescimento epidérmico), 11, 226, 447
- EGFR (receptor de fator de crescimento epidérmico), 226, 227
- Eicosanóides, 124
- ELAD (*extracorporeal liver assist device*), 289
- ELISA, 377, 378, 379
- Emlden-Meyerhoff, 60
- Emla[®], 440
- Endotelina, 106, 177, 237, 315, 410, 445, 447, 449
- Ensaio imunoenzimático (ELISA), 377, 378, 379
- Ensino de Nefrologia – atualização curricular das escolas médicas, 3-6
- Diretrizes curriculares, 5
- Ensino de Nefrologia como disciplina, 4
- Perspectivas, 5-6
- Questões preliminares, 3-4
- Entactina, 105
- Epilepsias e hipertensão arterial, 477-481
- EPO (eritropoetina), 267-271, 308, 314, 329
- Epoxieicosatrienóicos, 124
- Eptifibatida, 123, 126-127
- Equação antropométrica de Watson, 328
- Equação para estimar o RFG, 94, 95, 96
- Escala Karnofsky, 308
- Escherichia coli*, 23, 46
- Esclerodermia, 246
- Score de Child-Pugh, 65, 67, 293
- Score delta 2, 427
- Score MMSE (*mini mental scoring exam*), 308
- Esomeprazol, 126
- Espironolactona, 471, 475
- Espondilite anquilosante, 205
- Estatinas no diabetes, 196
- Estatura no paciente com doença renal crônica, 257
- Estreptococo do grupo A de Lancefield, 141, 142, 143
- Estreptococo do grupo C de Lancefield, 138, 143
- Estudo HEMO, 442, 462
- Estudo REIN (*ramipril efficacy in nephropathy*), 446
- EuroCollins[®], 364
- Everolimus, 365
- Exenatide, 337
- Ezrina, 220
- F**
- Falta de adesão ao tratamento hipotensor, 466, 467
- Família Janus, 176
- FAN (fator antinúcleo), 112, 174, 205, 214, 219
- Fascies de Potter, 223
- Fator antinúcleo, 112, 174, 205, 214, 219
- Fator ativador de plaquetas (PAF), 105
- Fator de crescimento de fibroblastos (FGF), 11, 278
- Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), 105, 447
- Fator de crescimento de tecido conjuntivo (CTGF), 447
- Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), 10, 107
- Fator de crescimento do hepatócito (HGF), 224, 447
- Fator de crescimento epidérmico (EGF), 11, 226, 227, 447
- Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), 447
- Fator de crescimento transformador- β (TGF- β), 105, 176, 177, 196, 344, 345, 444, 445, 446, 482, 485
- Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), 176, 205, 206, 268, 270, 350, 372, 439, 451
- Fator de transição de imunoglobulina análoga à plexina (IPT), 224
- Fator natriurético atrial, 106, 204, 484
- Fator nuclear do hepatócito (HNF), 226
- Fator nuclear-kappa B (NF-kappaB), 270, 350, 445, 448
- FAV (fístula arteriovenosa), 307, 437, 440
- F₂-isoprostanato, 323
- Febre familiar do Mediterrâneo, 204, 206-207
- Fenitoína, 293
- Fentanil[®], 254
- Feocromocitoma, 469
- Fetuína, 274
- FGF (fator de crescimento de fibroblastos), 11, 278
- Fibrila A (amilóide), 203
- Fibrocistina, 224, 225-226
- Fibronectina, 105
- Fibrose hepática congênita (Caroli), 223, 224
- Fígado bioartificial (BAL), 289
- Filtro glomerular, 105
- Fisiologia do sono, 461-462
- Fístula arteriovenosa, 307, 437, 440
- Fluoruracil, 243, 247
- Fluoxetina, 293
- Fórmula de Mellits-Check, 441
- Fórmula de Watson, 441
- Foscarnet, 403, 404, 406
- Fosfatona, 278
- Fosfolipase A₂, 124
- Fosfolipase C, 105

Fósforo, 277-285, 300
Fósforo e doença renal crônica, 278
FRR (função renal residual), 329-330
FTY720, 365
Função renal residual (FRR), 329-330
Função retardada do enxerto, 368-374
Fatores de risco, 369-371
Função retardada do enxerto, perspectivas, 371-373
Introdução, 368-369
Patogênese, 369
Furosemida, 329, 471

G

GAG, 206
Ganciclovir, 402, 403-404, 406, 441
Gap osmolal, 113, 412
GATA-2, 270
Gelsolina, 204, 210
Gencitabina, 247
GESF (glomerulosclerose segmentar e focal), 146-153, 168, 169, 170, 172, 174, 216, 219, 220, 443, 449, 482, 483
Glibenclamida/gliburida, 336, 338
Gliburida/glibenclamida, 336, 338
Glicosida, 338, 451
Glicosaminoglicanos, 206
Glimepirida, 336, 338
Glipizida, 336, 338
Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), 146-153, 168, 169, 170, 172, 174, 216, 219, 220, 443, 449, 482, 483
Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), atualização, 146-153
Classificação etiológica, 146-147
Drogas citotóxicas, 149-151
Fisiopatologia, 147-148
GESF recorrente pós-transplante, 151-152
Recidivas, 148-149
Tratamento, 148, 149-152
Variantes morfológicas, 147
Glomerulosclerose segmentar e focal colapsante, 147
Glomerulosclerose segmentar e focal recorrente pós-transplante, 151-152
Glomerulonefrite associada ao ANCA, 157
Glomerulonefrite difusa aguda, 169, 171, 172, 174
Glomerulonefrite do HIV, 157
Glomerulonefrite epidêmica, 137-145
Glomerulonefrite pós-estreptocócica, 137-145, 156
Glomerulonefrite rapidamente progressiva, 154-167, 169, 173-174

Glomerulonefrite rapidamente progressiva crescêntica no lúpus, 154-167
Granulomatose de Wegener, 156, 161
Glutaraldeído, 322
Glutathion-5-transferase GST, 323, 372
GMPc (monofosfato de guanosina), 105, 106
GNDA, 169, 171, 172, 174
GNRP, 154-167, 169, 173-174
Goodpasture, síndrome de, 155-156
Granulomatose de Wegener, 156, 161
GST (α -glutathion-S-transferase, 233-234

H

H⁺-ATPase, 414
HAART (*highly active anti-retroviral therapy*), 174, 183
Haemophilus influenzae, 45
Haptoglobina, 269
HbA1c (hemoglobina glicada), 332, 333, 338
HBsAg, 421
Heinz, corpúsculos de, 323
Hematúria e atividade física, 99-101
Hematúria e/ou proteinúria não-nefrótica, 169, 172-173
Hemeoxigenase-1 (HO-1), 370
HEMO, estudo, 440, 462
Hemodiafiltração, 438
Hemodiálise contínua venovenosa (CVVHD), 65-66
Hemodiálise em crianças, adequação e prescrição, 437-444
Hemodiálise no idoso, 303-309
Acesso vascular, 307
Doenças cardiovasculares, 307
Desnutrição, 307
Idoso no mundo e no Brasil, 303-305
Introdução, 303
Mortalidade, 306-307
Outras causas, 307-308
Sistema Único de Saúde, 306
Terapia renal substitutiva, 305, 306
Hemofiltração, 438
Hemoglobina glicada (HbA1c), 332, 333, 338
Henderson-Hasselbalch, 129
Heparina, 127, 251, 253, 409, 437
Hepatite B, 109, 110, 170, 307, 389, 393, 422
Hepatite B e C, 109, 170, 422
Hepatite C, 109, 110, 146, 170, 293, 389, 392, 393, 414, 422
Hepatite fulminante, 290-292
Hepcidina, 270
Heroína, 146
Herpesviridae, 401
Heurística, 73
HGF (fator de crescimento do hepatócito), 224, 447
Hidralazina, 471, 473
Hidroxicostasatetraenóico, 124
Hipercalcemia, causas no pós-transplante renal, 409, 416
Hiperfosfatemia na doença renal crônica, 277-285
Fósforo e DRC, 278
Hiperfosfatemia e calcificação vascular, 278-279
Hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo secundário, 278-279
Hiperfosfatemia e progressão da DRC, 279-280
Introdução, 277
Metabolismo do fósforo, 277-278
Tratamento da hiperfosfatemia, 280
Hiperparatireoidismo secundário, 278-279
Hipertensão arterial, 448
Epilepsias, 477-481
Obesidade, 482-487
Refratária, 466-471
Secundária, 468
Hipertensão do avental branco, 466, 467, 470
Hipertensão resistente e síndrome metabólica, 472-476
Hiperuricemia, 131-132, 245
Tratamento medicamentoso, 131-132
Hipervolemia, 466, 468, 470
Hiperaldosteronismo hiper-reninêmico, 409, 410
Hipoglicemiantes orais, 336-337, 338
Biguanidas, 336, 338
Inibidores da α -glicosidase, 336-337, 338
Meglitinidas, 337, 338
Outros secretagogos, 337
Sulfonilurêias, 336-338
Tiazolidinedionas, 337, 338
Histoplasma capsulatum, 183-190
Histoplasmina, 184
Histoplasmosse disseminada, acometimento renal, 183-190
HIV (vírus da imunodeficiência humana), 109, 110, 113, 146, 170, 174, 183, 184, 186, 187, 189, 348, 388
H⁺-K⁺-ATPase, 414

HLA (antígeno leucocitário humano), 375-380
HNF (fator nuclear do hepatócito), 226
Hollenhorst, placas de, 215
Hormônio da paratireóide, 277, 278, 279, 308, 315, 449,
HPLC, 333

I

ICAM-1 (anticorpos monoclonais contra moléculas de adesão), 372
ICM (*inner cell mass*), 7
IDF (*international diabetes federation*), 333
IECA (inibidores da enzima conversora da angiotensina), 176-180, 209, 217, 344, 409, 410, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 459, 475
Ifosfamida, 243, 244
IGF (fator de crescimento semelhante à insulina), 447
IgM, 146
IL-1 (interleucina-1), 205, 439
IL-1 β (interleucina-1 β), 268, 270
IL-2 (interleucina-2), 176, 243, 244, 364, 365, 370, 425, 426
IL-6 (interleucina-6), 205, 268, 439, 445
IL-8 (interleucina-8), 46, 445
IMOS, 70, 73, 76, 79
Imunogenética em transplante renal, 361
Imunoglobulina por via intravenosa, 109-115, 353, 430, 431
Efeitos adversos, 111-114
Nefrotoxicidade, 113-114
Preparação da gamaglobulina, 109-110
Preparados disponíveis comercialmente, 110-111
Imunossupressão sem corticóides em transplante renal, 425-427
Índice de Child-Turcotte-Pugh, 292
Índice de Fisher, 292
Índice de massa corporal, 257, 463, 483
Índice de resistência vascular intra-renal (IRV), 458
Individualização da prescrição do dialisato, 296-302
Bicarbonato, 300
Cálcio, 299-300
Fósforo, 301
Fluxo, 301
Introdução, 296-297
Magnésio, 300-301
Potássio, 298-299

Sódio, 297-298
Temperatura, 301
Infecção urinária e probióticos, 23
Infiltração tubulointersticial pelo tumor, 244-245
Influenza-like, 184
Inibidores da calcineurina, 246, 351, 362, 370, 413, 415, 429
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), 176-180, 209, 217, 344, 409, 410, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 459, 475
Inibidores do receptor da IL-2, 362, 370, 426
Inner cell mass (ICM), 7
INR (*international normalized ratio*), 65
Insuficiência hepática aguda, 291-293
Insuficiência hepática crônica agudizada, 291, 293
Insuficiência renal aguda em cancerosos, 241-249
Causas tubulointersticiais, 243-244
Doença glomerular, 242-243
Epidemiologia, 231
Etiologia, 241-242
Infiltração tubulointersticial, 244-245
Insuficiência renal aguda pré-renal, 242
Insuficiência renal após transplante de medula óssea, 246
Nefropatia obstrutiva, 247-248
Síndrome de lise tumoral, 245-246
Síndrome hemolítico-urêmica, 246-247
Insuficiência renal crônica, 168, 185
Insuficiência renal crônica terminal na infância, 443-453
Insulina, uso em hemodiálise, 334-336, 415, 468
Integrina, 107
Interferon-gama, 146, 176, 243
Interleucina-1, 205, 439
Interleucina-1 β , 268, 270
Interleucina-2, 176, 243, 244, 364, 365, 370, 425, 426
Interleucina-6, 205, 268, 439, 445
Interleucina-8, 46, 445
Inulina, 95, 97
Inversina, 226
Iodixanol, 236
Ioexol, 95-97, 236
Iopamidol, 236
Iotamato, 95, 236
Iotrolan, 236
Ioversol, 236
Ioxaglate, 236
Ioxitalamato, 236
IPT (fator de transcrição de imunoglobulina análoga à plexina), 224

IRA (insuficiência renal aguda), 69-82, 186, 187, 189, 215
IRA após cirurgia cardíaca, 83-86
IRAINC (IRA induzida por meio de contrastes radiológicos), 233-240
Caso clínico, 233
Fatores de risco, 235
Fisiopatologia, 235-236
Futuras observações, 239
Profilaxia, 237-238
Recomendações, 238
IRC (insuficiência renal crônica), 168, 186
IRCT (insuficiência renal crônica terminal), 168
IRMA 2 (*irbesartan in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetic patients*), 178
ISKDC (*international study of kidney disease in children*), 168, 170
Isotipo C4D no sistema complemento, 428
Isovue, 236
Itraconazol, 189

J

JCV (vírus JC), 348, 353

K

Karnofsky, escala, 308
Keith e Wagener, 132
Krebs, ciclo de, 58, 60
Kt/V, 77, 78, 79, 301, 307, 327-331, 438, 441, 442, 443
Kussmaul, 59

L

Lactobacillus acidophilus, 22, 23
Lactobacillus brevis, 23
Lactobacillus casei, 22
Laminina, 105
LDH (desidrogenase láctica), 60, 185, 189
Lectina (*Lens culinaris*), 10
Leflumomida, 352, 406
Lenticonus, 173
Leptina, 473, 484, 485
LES (lúpus), 113, 154-167, 170, 171, 173, 174, 199-202, 219-221, 348, 410
Lesões diabéticas, 483
Leucoencefalopatia multiforme progressiva, 348, 353
Leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), 480
LFA-1 (*Leukocyte Function-Associated Antigen*), 372

Liebermann-Burchardt, reação de, 216
Linfocina, 147
Linfócito T auxiliar (helper) ou CD4, 185, 345, 346
Lipoxigenases, 124
Listeria monocytogenes, 394
Lítio, 146
Lomustina, 244
Losartan, 177, 450, 487
LSRT (losartan), 177, 450, 487
Lúpus eritematoso sistêmico, 113, 154-167, 170, 171, 173, 174, 199-202, 219-221, 348, 410
 Quadro clínico e laboratorial da nefropatia lúpica, 200-201
 Tratamento da nefropatia lúpica, 201

M

MAC (*membrane attack complex*), 428
Magnésio, 300-301, 323
Malondialdeído (MDA), 323
Manobra de Osler, 467
MAPA em hemodiálise, 310-312
MARS (*molecular adsorbent recirculating system*), 65, 66, 296-302
MCDM (*multiple criteria decision making*), 73, 74
MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), 176, 372, 445, 446, 447
MDCK (*Madin-Darbin canina kidney*), 227
MDRD, estudo (*modification of diet in renal disease*) 91, 94, 96, 97, 98, 446
Medida da taxa de filtração glomerular, 193-194
MELD (*Mayo end-stage liver disease*), 293
Meperidina, 255
Mesna, 239
Metformina, 336, 338
Metilprednisolona, 164
Método neo-Timm, 478, 479
Métodos de avaliação nutricional em pacientes com DRC, 256-266
 Antropometria, 257-258
 Avaliação global subjetiva, 264
 Métodos objetivos, 257-262
 Métodos subjetivos, 264
Metotrexato, 243, 244
MGP (*matriz Gla protein*), 273, 274
MHC (complexo maior de histocompatibilidade), 349, 370
Microangiopatia trombótica, 246, 247
Micofenolato mofetil, 149, 150-151, 171, 177, 178, 343, 344, 349, 350, 352, 362, 363, 365, 370, 426, 427, 451
Micofenolato sódico, 365, 370
Microalbuminúria, determinação da, 192, 193
Microarrays, 381, 382-384, 386
Midazolam, 292
Mieloma múltiplo, 203, 244
Miglitol, 337, 338
Minoxidil, 471, 473
Misoprostol (prostaglandina E₂), 66, 126
Mitomicina C, 243, 247
MMF (micofenolato mofetil), 149, 150-151, 171, 177, 178, 343, 344, 349, 350, 352, 362, 363, 365, 370, 426, 427, 451
MMSE (*mini mental scoring exam*), 308
Modelo de Cox, 311
Modelo espanhol: expansão do *pool* de doadores cadavéricos, 417-424
 Legislação adequada, 419
 Transplante renal, 422-424
Modelo para organização de um programa de transplantes renais, 356-367
MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), 226
Muckle-Wells, 204, 205, 207
Mucor, 185

N

Na⁺-ATPase, 473
N-acetilcisteína, 66
NAD (dinucleotídeo adenina nicotinamida oxidada), 58, 60, 61, 323
NADH (dinucleotídeo adenina nicotinamida reduzida), 58, 60, 61, 323
NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase), 116
NAG (N-acetilglicosaminadase), 85
Na⁺-K⁺-ATPase, 314, 315, 409, 413, 414, 415
Não-dippers, 311
Nateglinida, 337, 338
NCE (nefropatia crônica do enxerto), 177, 343-347
Necrose tubular aguda, 409-410
Nefrina, 107, 146, 147, 220, 221
Nefrite lúpica, 191-198, 219, 221, 392, 451
Nefrite associada ao vírus BK, 348-353
Nefrocistina, 226
Nefrolitases e probióticos, 22-23
Nefrologia intervencionista, 53-56
 Estabelecendo um programa, 53-56
Nefropatia crônica do enxerto (NCE), 177, 343-347
Nefropatia da sacarose, 113-114

Nefropatia diabética, 191-198
Nefropatia do ácido úrico, 130-131, 242
Nefropatia isquêmica, quando não intervém, 457-460
 Complicações da angioplastia transluminal, 458
 Controle da função renal, 458-459
 Controle da hipertensão, 458
 Fatores que favorecem a terapia intervencionista, 457
 Fatores que não favorecem a intervenção, 458
 Previsão do prognóstico, 458
Nefropatia lúpica, 169, 199-202
Nefropatia lúpica em idosos, 199-202
 Epidemiologia, 199-200
 Evolução, 201
 Histologia, 201
 Lúpus eritematoso sistêmico no idoso, 199
 Quadro clínico e laboratorial, 200-201
 Tratamento, 201
Nefropatia pela AIDS, 410
Nefropatia por IgA, 172, 173, 243
Nefropatia por irradiação, 246
Nefrose osmótica, 113-114
Nefrotoxicidade da imunoglobulina intravenosa, 113-114
Neuropeptídeo Y, 63
NF-kappaB (fator nuclear kappaB), 270, 350, 445, 448
NHANES III (*national health and nutrition examination survey*), 269, 472, 483
NKDEP (*national kidney disease education program*), 91

O

Obesidade, 293, 449, 473, 482-487
Obesidade e glomerulopatia, 483
Obesidade e hipertensão arterial, 483-487
Obesidade, rim e hipertensão arterial, 482-487
Octreotida, 66
OKT3, 365
Oligoarrays, 382
Oligomeganefrônica congênita, 444
Omnipaque®, 95
OPG (osteoprotegerina), 274
Orientação nutricional no diabetes, 196-197
Orlistat, 485
Ornipressina, 66
Osler, manobra de, 467
Osteocalcina, 274

Osteodistrofia renal, 55, 284
Tratamento da, 284
Osteopontina, 274, 445, 447
Osteoprotegerina (OPG), 274, 279
Oxaliplatina, 243
Oxalobacter formigenes, 22, 23
Óxido nítrico, 63, 105, 254, 445,
451, 474
Oximetria, 255

P

PAF (fator ativador de plaquetas), 105
PAI-1 (inibidor do ativador do plasmi-
nogênio), 177, 444, 446, 447
Pamidronato, 146
Parâmetros bioquímicos, 260-262
Paratormônio, 277, 278, 279, 308,
315, 449
Paxilina, 220
PC (piruvato carboxilase), 57, 58, 60
PCR (proteína C reativa), 132, 205,
206, 269, 275
PCR (reação de cadeia de polimerase),
349, 351, 352, 361, 393, 402, 404,
405, 406
PDGF (fator de crescimento derivado
de plaquetas), 105, 447
PDH (piruvato desidrogenase), 58, 59,
60
PEB (peritonite bacteriana espontâ-
nea), 64
Pentamidina, 414, 415
PEP (fosfoenolpiruvato), 58
PEPCK (fosfoenolpiruvatocarboxiqui-
nase), 58, 60
Peritonite bacteriana espontânea
(PEB), 64
Peso no paciente com doença renal
crônica, 257
P-fimbriae, 46
PFK (fosfofrutoquinase), 60, 61
pH intracelular, 116
Pielonefrite aguda, 48
Pioglitazona, 337, 338
Pit-1 (transportador sódio-dependen-
te), 273
PKHD1, gene, 222-224, 226, 227
Placas de Hollenhorst, 216
Plasmaférese, 431
Plasmodium falciparum, 394
Plexina, 224
Pneumococo, 45
Podocina, 146, 147, 220, 221
Podócito, 106-107, 16, 219, 221
Podocitopatias, 219-221
Podoxifilotoxina, 206

Poliarterite microscópica, 156, 161
Policistina, 225, 226
Poliductina, 224, 225-226
Poliomavírus, 146, 348-355
Poliomavírus no transplante renal,
348-355
Diagnóstico laboratorial, 350-351
Epidemiologia, 348
Fatores de risco, 349-350
Histórico, 348
Incidência, 348-349
Manifestações clínicas, 349
Patologia, 349
Re-transplante, 353
Tratamento, 351-353
Potássio, 298-299
PPAR-gama (*Peroxisome Proliferator
Activated Receptor*), 337
PRA (reatividade contra painel – *panel
reactive antibody*), 376, 375-380,
401
Prednisona, 164, 171, 243, 343, 352,
362, 425-427
Prega cutânea, 258
Pressão arterial, controle no diabetes,
195-196
Pressão transmembranária, 439
Princípios de fisiologia renal aplicada,
103-108
Célula epitelial (podócito), 106-107
Célula mesangial, 104-105
Filtro glomerular, 105-107
Membrana basal glomerular, 105-
106
Probenecide, 131
Probióticos e o rim, 22-24
Infecção urinária, 23
Probióticos e nefrolitase, 22, 23
Procabazina, 243
Procedimentos urológicos por nefrolo-
gistas, 55-56
Produto Ca x P, 278, 279
Projeto genoma, 381
Prolactinoma, 204
Prostaciclina (PGI₂), 124, 125
Prostaglandina, 104, 105, 123-124,
125
Proteína A β , 204
Proteína A dos estafilococos, 147
Proteína C reativa, 132, 205, 206,
269, 275
Proteína de Bence Jones, 209, 244
Proteína de Tamm-Horsfall, 244
Proteína G, 105
Proteinúria de dano renal, 446-447
Proteinúria e atividade física, 101-102
Proteoglicanos, 105, 106

Proteômica, 381
Prova cruzada, 375-376, 431
Prurido e cirrose biliar primária, 293
Pseudo-hipertensão, 466, 467
Pseudo-hipoaldosteronismo, 410
Pseudo-hiponatremia, 113
PTH, 277, 278, 279, 308, 315, 449
PTHi (hormônio da paratireóide in-
tacto), 308, 449
PTM (pressão transmembranária), 439
Púrpura de Henoch-Schönlein, 156,
173
Púrpura trombocitopênica trombótica,
246

Q

Quadro clínico e laboratorial do lúpus,
200-201
Quelante de fósforo, 282-283
Quimocinas pró-inflamatórias, 445
Quimostatina, 445
Quinesina, 226

R

Rabdomiólise, 186
RAC (rejeição celular aguda), 349
RANTES (reguladores de ativadores de
células T normais), 445, 447
Rapamicina (sirolimus), 343, 344,
345, 352, 362, 365, 406
Rasburicase, 245, 246
Ratos SHR (*spontaneous hypertensive
rats*), 478
RBP (*retinol binding protein*), 85
Reação anafactóide por imunoglobuli-
na, 111
Reação anafilática por imunoglobulina,
112
Reação de cadeia de polimerase, 349,
351, 352, 393, 402, 404-406
Reação de Jaffé, 91
Reação de Liebermann-Burchardt, 216
Reatividade contra painel (PRA), 375-
380, 376
Receptor AT₁ de angiotensina, 104,
107, 176, 177, 179, 409, 410, 415,
445, 446, 448, 449, 450, 475
Receptor AT₂ de angiotensina, 445, 446
Receptor de fator de crescimento epi-
dérmico, 226, 227
Refluxo vesicoureteral, 44-50, 443
Refluxo vesicoureteral em Pediatria,
44-50
Cicatrizes renais ou displasia, 46-47
Fatores de risco para cicatrizes renais,
47
Infecção e cicatrizes renais, 46
Investigação, 47-49

- Refluxo e cicatrizes renais, 45
Tratamento, 47
- Registro de doenças renais no mundo, 25-43
Epidemiologia das glomerulonefrites, 39-42
Glomerulonefrites no Brasil, 41-42
Epidemiologia da insuficiência renal aguda, 38-39
Epidemiologia da insuficiência renal crônica, 25-38
Comparações, 36-38
Na África, 32-33
Na América Latina, 33-35
Na Ásia, 29-30
Na Austrália e Nova Zelândia, 30-32
Na Europa, 28-29
No Brasil, 35-36
Nos Estados Unidos, 25-28
- REIN (*ramipril efficacy in nephropathy study*), estudo, 178, 446
- Rejeição celular aguda, 349
Rejeição humoral aguda, 428-432
Rejeição humoral crônica, 431
Rejeição humoral, implicações terapêuticas, 431-432
Rejeição humoral, nova definição diagnóstica, 430
- REM (*rapid eyes movements*), 461, 462
- RENAAL (*reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), 178, 269
- Renoproteção, conceito de, 445
- Repaglinida, 337, 338
- Reuso de dialisadores e reuso de oxidantes, 321-326
Conclusão, 325
Introdução, 321-322
Efeitos biológicos, 322-323
Testes de resíduos de oxidantes, 323-325
- RFG (ritmo de filtração glomerular), 93-98, 104, 192, 193-194, 334-337, 440, 444, 448
- Rins policísticos do adulto, 392
- Ritmo de filtração glomerular por néfron (SNGFR), 103-105
- Rituximabe, 451
- Rosiglitazona, 337, 338
- Ruboxistaurina, 197
- S**
- SAA, 205-206
SAP (*serum amyloid P*), 204
Semustina, 244
Sevelamer, 292
- SHR (*spontaneous hypertensives rats*), 478
- Shunts portossistêmicos, 67
- Sibutramina, 485
- SIDA (síndrome da imunodeficiência humana), 183, 184, 186, 189
- Sinaptopodina, 220
- Síndrome da anemia cardiorenal, 267-271
- Síndrome da apnéia e hipopnéia obstructiva, 461
- Síndrome de Alport, 105, 106, 173
- Síndrome de Behçet, 205
- Síndrome de Caroli, 223
- Síndrome de Cushing, 469
- Síndrome de desequilíbrio, 314
- Síndrome de Down, 204
- Síndrome de Fanconi, 244, 245
- Síndrome de Goodpasture, 155-156, 174
- Síndrome de Gordon, 410
- Síndrome de Guilain-Barré, 348
- Síndrome de lise tumoral, 245-246, 441
- Síndrome metabólica, 472-476
- Síndrome de *nutcracker*, 100
- Síndrome de Reiter, 205
- Síndrome hepatorenal, tratamento da, 63-68
Diagnóstico e diagnóstico diferencial, 64-65
Definições, 63
Fatores preditivos e precipitantes, 64
Fisiopatologia, 63
Manifestações clínicas e laboratoriais, 64
Prognóstico, 67
Terapia renal substitutiva, 65-66
Tratamento, 65
- Síndrome *lupus-like*, 174
- Síndrome nefrítica, 169, 171-172
- Síndrome nefrótica, 169-171
- Sirolimus, 343-345, 352, 362, 365, 406
- Sistema ABC, 74-76, 80
- Sistema complemento, origem do isotipo C4d, 428
- Sistema renina-angiotensina (SRA), 176, 180, 254, 445, 449, 473, 474
- Sistema renina-angiotensina na progressão de doenças renais, 176-180
- Sistema RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease*), 71-73, 84
- Situação atual da avaliação da função renal, 91-98
- SNGFR (ritmo de filtração glomerular por néfron), 103-105
- Sódio, 297-298
- SOFA (*sequential organ failure assessment*), 293
- Solução de Belzer, 371
- Solução EuroCollins, 364, 371
- Sonda vesical de Foley, 361
- Sono não-REM, 462
- Somo REM, 461, 462
- Spinning, 100
- Splicing, 223, 381
- SRA (sistema renina-angiotensina), 176-180, 254, 445-449, 473, 474
- Status epilepticus, 478, 479
- Streptococcus equisimilis*, 138
- Streptococcus thermophilus*, 23
- Streptococcus zooepidemicus*, 137-145, 172
- Sulfipirazona, 131
- Sulfoniluréias, 336, 338
- Sulfodexida, 197
- Suporte renal artificial da insuficiência renal aguda, 69-82
Caso clínico, 69
Desenvolvimento conceitual, 71-74
Doença cística e IRA, 70-71
Evolução do suporte dialítico, 69-70
O sistema ABC, 74
Parecer nefrológico do caso inicial, 79
Seleção da modalidade de suporte renal artificial, 77-79
Suporte renal artificial de urgência, 76
Suporte renal artificial na IRA, 74-76, 80
- SUS (Sistema Único de Saúde), 306, 467
- T**
- Tacrolimus (TAC), 149, 151, 246, 349, 350, 352, 362, 363, 365, 409, 410, 413, 414, 427
- Tailored dialysis*, 296
- Talidomida, 209
- Talina, 106, 220
- Taxa de filtração glomerular, 93-98, 104, 192, 193-194, 334-337, 440, 444, 448
- TEM (transição epitélio-mesenquimal), 11
- Teofilina, 237-238
- Teoria da vasodilatação arterial, 63
- Terapia hipotensora inadequada, 466, 467
- Terapia preemptiva, 352
- Terapia renal substitutiva (TRS), 251, 305-306, 332
- Terlipressina, 66, 67
- Testes de resíduos de oxidantes, 323-325
- TGF- β (fator de crescimento transformador- β), 11, 105, 176, 177, 196,

- 344, 345, 444-447, 449, 451, 482, 485
- Tiazolidinedionas, 337, 338
- Ticlopidina, 123, 126
- TIF (transporte intraflagelar), 225, 226
- Timoglobulina, 364, 370, 426
- Tip lesion*, 147
- TIPS (*shunt* por via transjugular), 67
- Tirofiban, 123, 126-127
- TNF- α (fator de necrose tumoral- α), 176, 205, 206, 268, 270, 350, 372, 439, 451
- Tolazamida, 336
- Tolbutamida, 336, 338
- Transdiferenciação das células, 10, 11
- Transplante de fígado, 67
- Transplante duplo rim-pâncreas, 348, 422
- Transplante renal, análise genômica e proteômica, 388-400
- Transplante renal com doador cadáver, 358-359
- Transplante renal com doador vivo, 359-361
- Transplante renal, amiloidose, 210
- Transplante renal, diagnóstico de rejeição humoral, 428-432
- Transplante renal, doador limítrofe, 388-400, 422-423
- Transplante renal, hipercalemia após, 409-416
- Transplante renal, imunossupressão sem corticóides, 425-427
- Transplante renal, modelo espanhol, 422-424
- Transplantes renais duplos, 348, 422
- Transplantes renais, programa de, 356-367
- Transporte intraflagelar (TIF), 225, 226
- Transtiretina, 204, 210
- Tratamento da apnéia do sono, 464
- Tratamento da hiperfosfatemia, 280-284
- Tratamento da hipertensão arterial no obeso, 485
- Tratamento da nefropatia lúpica, 201
- Tratamento da osteodistrofia renal, 284
- Tratamento da síndrome hepatorenal, 69-82
- Tratamento dialítico da amiloidose, 210
- Tratamento MARS (*molecular adsorbent recirculating system*), 289-295
- Introdução, 289-290
- Insuficiência hepática, 291-293
- Intoxicação por drogas, 293
- Outras indicações, 294
- Prurido e cirrose biliar primária, 293
- Tratamento MARS, 290-291
- Tratamento medicamentoso da hiperuricemia, 131-132
- Triglicérides, 344
- Trofoblasto, 7
- Tromboxano, 124, 126
- TRS (terapia renal substitutiva), 251, 305-306, 332
- TSRA (terapia suporte renal artificial), 69-82
- Tubulina, 226
- Tufo glomerular, fisiologia do, 103-108
- Tumor de Ewing, 244
- U**
- Ultra-sonografia renal, 53, 54
- 1 α -hidroxilase, 278
- 1,25-diidroxivitamina D₃, 278, 279, 445
- Unidade de transplante hospitalar, 361-362
- UNOS (*United Network for Organ Sharing*), 292, 293, 363, 389, 422
- Uretrocistografia miccional, 44-50
- Uricase, 129, 245
- Uso de uricosúricos em hiperuricemia leve, complicações, 129-134
- Ácido úrico, 129-130
- Caso clínico, 132
- Excreção renal de ácido úrico, 130
- Gota, 130
- Histórico, 130
- Nefrolitase por ácido úrico, 131
- Nefropatia do ácido úrico, 130-131
- Tratamento medicamentoso da hiperuricemia, 131-132
- USRDS (*United States renal disease study*), 168
- Utrofina, 220
- Uvulopalatofaringoplastia, 464
- V**
- VAC (volume de água corporal), 437
- VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona), 209
- Valaciclovir, 403
- Valganciclovir, 403
- Vancomicina, 246
- VAS (escala análoga visual), 293
- Vasopressina, 66
- VCAM-1 (molécula de adesão da célula vascular), 166
- VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), 10, 107
- Vermelho-Congo, 203, 204, 205
- Viaspan[®], 371
- Vincristina, 243
- Vinculina, 106, 220
- Vírus BK, 348-355
- Vírus da hepatite B, 110, 174, 393, 422
- Vírus da hepatite C, 110, 146, 174, 392-393, 421, 422, 423
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV), 109, 110, 113, 146, 174, 183, 184, 186, 187, 189, 348
- Vírus Epstein-Barr, 377, 401
- Vírus JC, 348, 353
- Vitamina A, 323
- Vitamina C, 323
- Vitamina D, 277, 278, 279, 445
- Vitamina E, 323
- Volume de água corporal, 437
- W**
- Warfarina, 126, 172
- WHO (OMS), classificação, 154, 157, 159, 162, 166, 171
- X**
- Xantina, 245
- Y**
- Y, neuropeptídeo, 63
- Z**
- Zundel, cátion de, 117

ATUALIDADES EM
NEFROLOGIA
9

Jenner Cruz
Helga Maria Mazzarolo Cruz
Rui Toledo Barros



sarvier