

EDITORIAL

Pesquisa, assistência e ensino ..... 191  
*Eduardo Passos*

Otimismo responsável ..... 193  
*Roberto C. Manfro*

ARTIGOS ORIGINAIS

Efeito da infecção pelos vírus das hepatite B e C na sobrevida de pacientes  
transplantados renais ..... 195  
*Fabício D. Rocha, Rafael L. Cauduro, Cristina Karohl,  
Luiz Felipe Gonçalves, Roberto C. Manfro*

Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em  
hemodiálise: um ensaio clínico ..... 202  
*Rafael Deferrari, Rafael M. de Souza, Cristina Karohl, Elvino José G. Barros,  
Fernando S. Thomé*

Hepatite C e nefropatia ..... 213  
*Cinthia K. S. Vieira, Mariane Lacerda, Alexandre V. Mussato,  
Luiz Felipe Gonçalves*

Tratamento da nefropatia lúpica severa: efeito da ciclofosfamida endovenosa  
prolongada e intermitente ..... 220  
*José V. Morales, Francisco J. Veronese, Raimar Weber,  
Charles L. Klamt, Roberto Berdichewisk*

O destino dos rins transplantados tratados com OKT3 para rejeição  
córtico-resistente ..... 231  
*Francisco José V. Veronese, Luís Felipe S. Gonçalves,  
André Bussmann, Luciano Vilarinho, Vanessa Macedo, Roberto C. Manfro*

Prevalência da depressão maior nos pacientes em hemodiálise crônica ..... 240  
*Anne Paola G. Duarte, Betina S. Mattevi, Marcelo T. Berlim, Cássia Morsch,  
Fernando S. Thomé, Elvino J.G. Barros, Marcelo P.A. Fleck*

## ARTIGOS ESPECIAIS

Hematúria .....	247
<i>André A. Prochnow, Luiz Felipe S. Gonçalves</i>	
Avaliação e manejo do paciente adulto com infecção urinária .....	255
<i>Elvino José G. Barros, Joana Garcez, Fernando. Thomé</i>	
Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial .....	264
<i>José V. Morales, Joana Garcez, Raimar Weber, Charles L. Klamt, Elvino Barros</i>	
Hipertensão arterial renovascular - sugestões práticas de conduta diagnóstico-terapêutica .....	275
<i>Cesar Amaury Ribeiro da Costa</i>	
Tratamento clínico da insuficiência renal crônica .....	280
<i>Fernando S. Thomé, Cristina Karohl, Elvino Barros</i>	
Fisiopatologia e tratamento da síndrome nefrótica: conceitos atuais .....	290
<i>José V. Morales, Francisco J. Veronese, Raimar Weber</i>	

## RELATOS DE CASOS

Transmissão de doença de Chagas por transplante renal .....	302
<i>Liriane Comerlato, André S. Gomes, Adriano T. Conceição, Adriana R. Ribeiro, Luiz Felipe Gonçalves, David Saitovitch, Roberto C. Manfro</i>	
Hemodiálise veno-venosa lenta contínua no tratamento da intoxicação aguda por lítio .....	307
<i>Adriana Klafke, Sílvia M. Dorigoni, Elvino José G. Barros</i>	

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO .....	313
GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION .....	319
INDICE REMISSIVO 2000 .....	325

## **Pesquisa, assistência e ensino**

Nesta última edição do ano trazemos o tema nefrologia, com o auxílio do Dr. Roberto Manfro, que assina a Revista HCPA como Editor Associado. Os trabalhos aqui publicados mostram um pouco do trabalho cuidadoso que estão fazendo os profissionais ligados ao Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Criado em 1975, o Serviço se mantém atualizado e eficiente pela combinação da pesquisa - clínica e ambulatorial -, com programas voltados à assistência e ao ensino.

Contribuindo para a manutenção da qualidade do Serviço, foi criado o Programa de Pós-graduação em Nefrologia, também na década de 70, que até hoje funciona como o braço acadêmico em pós-graduação da Nefrologia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O curso iniciou, recentemente, seu programa de doutorado. Além disso, recebe alunos não apenas de Medicina, mas de outras áreas das ciências biológicas.

Agradecemos a todos os que têm encaminhado seus trabalhos para a Revista HCPA e fazemos um chamamento a todos os autores para participarem deste projeto tão especial de divulgação e promoção da pesquisa do Hospital de Clínicas que é a Revista HCPA, que passou a ser também um órgão de divulgação da Fundação Médica do Rio Grande do Sul e a contar com importante apoio desta entidade nos próximos anos, ampliando sua abrangência.

## **Research, assistance, and education**

In this issue of the Revista HCPA we address the subject of nephrology with the support of Dr. Roberto Manfro, who partakes in this journal as an Associate Editor. The studies published here are a small example of the comprehensive work that is being carried out by professionals of the Nephrology Services at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Created in 1975, the Nephrology Services has maintained an up-to-date and efficient service by combining research - with inpatient and outpatient settings - and programs aimed at assistance and education.

As a contribution to the maintenance of the quality of the Services, a Graduate course program in Nephrology was created also in the 1970s. The program operates, until today, as part of the Graduate studies in Nephrology of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Recently, the Graduate course has also started a doctorate program and it also accepts students

from schools other than the Medical, such as those from the areas of biological sciences.

We would like to thank all contributions sent to the Revista HCPA and also to call on all authors to participate in the disseminating and promoting of research at the Hospital de Clínicas through this journal. The Revista HCPA is now also a publishing instrument at the services of the Fundação Médica do Rio Grande do Sul (State of Rio Grande do Sul Medical Foundation) and will be able to count on the support of the Foundation to extend its reach.

**Eduardo Passos**

***Editor***

## **Otimismo responsável**

Com muita satisfação aceitamos o convite do editor para atuar como editor associado deste fascículo da Revista HCPA. Este convite representa o reconhecimento desta instituição ao Serviço de Nefrologia. Este serviço foi estabelecido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 1975, a partir da atividade clínica nefrológica e da unidade de diálise, então conduzidas pelos pioneiros nefrologistas em atividade no Hospital de Clínicas de Porto Alegre na época. Inúmeras modificações ocorreram desde a sua criação, resultando no crescimento exponencial das atividades que levaram o nosso Serviço a ser um destaque nacional nesta competitiva especialidade médica. Atualmente, mantém bem sucedidos programas voltados à assistência, ensino e pesquisa clínica e laboratorial.

Entre as atividades clínicas destacam-se a nefrologia clínica, o intensivismo nefrológico, os métodos dialíticos, o transplante renal e as diversas atividades ambulatoriais. As atividades didáticas estão dirigidas ao ensino de graduação na Faculdade de Medicina e à pós-graduação em Nefrologia.

O Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia foi igualmente fundado na década de 1970 e é o braço acadêmico, em nível de pós-graduação, da atividade nefrológica na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Recentemente este curso iniciou o seu programa de doutorado e passou também a admitir alunos de outras áreas das ciências biológicas, que não a Medicina.

O material contido neste fascículo da Revista reflete a atividade de assistência e pesquisa desenvolvidos no Serviço de Nefrologia e no Programa de Pós-graduação. A preocupação constante com as bases da atividade da especialidade, a nefrologia clínica, está representada nos artigos de revisão e em artigos originais. Nos primeiros, abordando as manifestações das doenças renais e os recentes avanços no seu entendimento fisiopatológico, e nos originais, buscando o entendimento de situações complexas ou controversas como a nefropatia relacionada ao vírus da hepatite C e o manejo da nefrite lúpica grave. Na área da insuficiência renal e da terapia renal substitutiva, revisou-se o tratamento clínico do paciente com doença renal terminal, a crescente complexidade do manejo da anemia do paciente renal crônico, o transplante renal - procedimento cuja prática vem sendo

significativamente modificada pela disponibilidade de novas drogas imunossupressoras que, se por um lado, parecem melhorar a possibilidade de sucesso imunológico, por outro, produzem um estado de maior suscetibilidade a novas infecções e maior potencial de morbidade àquelas já presentes, como a hepatite C, abordada em artigo original. Artigos tiveram que ser preteridos em detrimento dos que aqui apresentamos, alguns deles refletindo a interface assistencial da Nefrologia com outras especialidades médicas ou cirúrgicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: o nosso agradecimento e compromisso aos seus autores.

Deixo também registrado o agradecimento aos autores dos trabalhos publicados neste suplemento, não só pela sua disponibilidade e pronta resposta na redação dos artigos, mas também pela sua atuação como revisores cuidadosos do material produzido pelos colegas e principalmente pelo proveitoso convívio com o permanente desafio e estímulo propiciados.

Espero que o material aqui contido seja proveitoso para os leitores, em especial aqueles no início de seu aprendizado médico ou de sua formação especializada. Finalizo com um olhar para o futuro que contempla a necessidade do redirecionamento de alguns aspectos do ensino, da prática e da pesquisa na especialidade. Importantes ações têm sido tomadas com esta perspectiva; entre elas, a ênfase no intensivismo e intervencionismo em Nefrologia e o melhor entendimento fisiopatológico das doenças renais com sua caracterização molecular. O embrião deste último vem sendo desenvolvido no laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Nefrologia e seu Programa de Pós-graduação. Suas perspectivas e resultados iniciais nos autorizam ao otimismo responsável.

**Roberto C. Manfro**  
***Editor Associado***  
***Serviço de Nefrologia***  
***Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia***  
***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

## Efeito da infecção pelos vírus das hepatite B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais

Fabício D. Rocha<sup>1</sup>, Rafael L. Cauduro<sup>2</sup>, Cristina Karohl<sup>3</sup>,  
Luiz Felipe Gonçalves<sup>3,4</sup>, Roberto C. Manfro<sup>3,4</sup>

*OBJETIVO: avaliar o impacto da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) na sobrevida de pacientes transplantados renais e seus enxertos. MATERIAIS E MÉTODOS: Cento e nove pacientes transplantados renais foram avaliados quanto à presença de anticorpos contra o HCV e presença do antígeno de superfície do HBV. Os pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com os resultados das sorologias e seguidos pelo período de 5 anos para avaliação das sobrevidas. As diferenças de idade, sexo, etiologia da insuficiência renal, tempo de diálise e tempo pós-transplante renal foram avaliados nos grupos.*

*RESULTADOS: Os grupos diferiram apenas nos parâmetros de tempo de diálise prévio ao transplante renal, sendo este significativamente maior nos pacientes anti-HCV positivos. Houve maior número de pacientes retransplantados nos grupos dos anti-HCV e HbsAg positivos. Não houve diferenças significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos, embora tenha havido tendência a menores sobrevidas dos pacientes no grupo anti-HCV positivo (sobrevida de 5 anos: 77,8%; risco relativo: 1,65; IC: 0,66 - 4,15) e no grupo com co-infecção pelos vírus B e C (sobrevida de 5 anos: 75%; risco relativo: 1,86; IC: 0,47 - 7,41), comparado à sobrevida de 5 anos no grupo índice, que foi de 86,5%.*

*CONCLUSÃO: No presente estudo não se evidenciou diferença significativa nas sobrevidas de pacientes transplantados renais infectados pelos vírus das hepatites B e C. É possível que, com maior seguimento, constate-se diferenças significativas entre os grupos.*

*Unitermos: Transplante renal; hepatite B; hepatite C; sobrevida.*

### Effect of hepatitis B and C virus infection on the survival of kidney transplant patients

*OBJECTIVE: To evaluate the impact of HCV (hepatitis C virus) and HBV (hepatitis B virus) infection on the survival of kidney transplant patients and allografts.*

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-graduação em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Roberto C. Manfro, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rmanfro@portoweb.com.br

**MATERIAL AND METHODS:** One hundred and nine renal allograft recipients were evaluated according to the presence of anti-HCV antibodies and HBV surface antigen. Patients were divided into four groups according to serology results and followed-up for 5 years for evaluation of survival. The differences in age, sex, etiology of renal failure, duration of dialysis, and post-transplantation period were evaluated.

**RESULTS:** The only difference observed was in duration of dialysis prior to renal transplant, which was longer in the anti-HCV positive group of patients. We also observed a higher number of retransplantations in the anti-HCV and HBs Ag groups. There were no significant differences in patient and allograft survival, though there was a trend towards a shorter survival of patients in the anti-HCV positive group (5-year patient survival: 77.8%; relative risk: 1.65; CI: 0.66 - 4.15) and of patients in the co-infection by B and C viruses group (5-year patient survival: 75.0%; relative risk: 1.86; CI: 0.47 - 7.41) compared to the 5-year survival of the index group (5-year patient survival: 86.5%).

**CONCLUSIONS:** We did not find any differences in the survival of kidney transplant patients infected with HCV and/or HBV. A more prolonged follow-up, however, could indicate significant differences among these groups.

*Key-words:* Renal transplantation; hepatitis B; hepatitis C; survival.

Revista HCPA 2000;20(3):195-201

## Introdução

A doença hepática continua sendo um problema relevante após o transplante renal. Isto decorre principalmente de toxicidades por drogas ou de infecções por vírus hepatotrópicos, em especial os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV). Enquanto a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B vem declinando continuamente em pacientes em tratamentos dialíticos e em decorrência nos pacientes transplantados renais, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C tem permanecido estável. As razões para estes achados parecem ser diversas. O melhor conhecimento da transmissibilidade do HBV e a disponibilidade de vacinas efetivas parecem ter contribuído significativamente para o seu declínio. Já no que concerne à infecção pelo HCV, o quadro é menos promissor. Não existe, no momento, disponibilidade de vacinas efetivas, a transmissibilidade no ambiente da hemodiálise é alta, a prevalência de infecção no nosso meio supera os 30% (1) e a incidência é da mesma forma elevada, mantendo uma correlação significativa com a prevalência (2). Acredita-se que as principais causas de infecção pelo HBV e pelo HCV nos pacientes hemodialisados, posteriormente submetidos a transplantes renais, sejam o uso freqüente de

derivados de sangue pelo paciente renal crônico, a transmissibilidade no ambiente da diálise e a infecção de receptores por enxertos de doadores infectados. O uso imperativo de imunossupressão farmacológica nos pacientes transplantados renais pode potencialmente alterar a evolução da história natural destas infecções, propiciando um curso mais acelerado do dano hepático na medida em que possibilita maior replicação viral (3). O objetivo do presente trabalho é determinar se a presença de infecção pelo HCV, com ou sem co-infecção pelo HBV, produz um efeito deletério na sobrevida, a longo prazo, de pacientes transplantados renais ou na sobrevida de seus enxertos.

## Materiais e métodos

Em 1993, foi feito o estudo de prevalência inicial, quando foram estabelecidos, de acordo com o resultado dos testes sorológicos para os vírus das hepatites B e C, quatro coortes de pacientes transplantados renais (4). No total, 109 pacientes transplantados renais foram analisados. Os parâmetros de idade, raça, sexo, etiologia da insuficiência renal crônica terminal, tempo em diálise prévia ao transplante e tempo pós-transplante ao serem realizadas as sorologias foram avaliados e



correlacionados com os resultados das mesmas. Da mesma forma, foram avaliados o número de transfusões sanguíneas, transplantes renais prévios e origem do enxerto. A partir de então, verificou-se o seguimento pós-transplante pelo período de 5 anos, sendo estabelecidas as curvas de sobrevivência de pacientes e enxertos. A investigação sorológica foi realizada para a presença de anticorpos anti-HCV por um ensaio imunoenzimático de segunda geração (ELISA; Monolisa, Pasteur, França). Os pacientes foram adicionalmente testados quanto à presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg; Organon, Holanda). Pelo período que se estendeu de julho de 1993 a junho de 1998 analisou-se as causas das perdas de enxertos e as causas dos óbitos. A análise estatística foi realizada pelo teste Log Rank e teste  $\chi^2$  ou Fisher, além de testes t não pareados, ANOVA e Kruskal-Wallis, sempre que apropriado. As análises de sobrevivência foram feitas pelo teste de Kaplan-Meier. Valor *P* menor que 0,05 foi requerido para significância estatística.

## Resultados

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à distribuição por raça e etiologia da insuficiência renal crônica. Estratificando-se os pacientes de acordo com

as sorologias para os vírus B e C, conforme demonstrado na tabela 1, houve predominância de pacientes não infectados (52 indivíduos, 47,7%), alta prevalência de pacientes infectados unicamente pelo vírus da hepatite C (36 pacientes, 33%), 13 pacientes (11,9%) infectados exclusivamente pelo vírus da hepatite B e oito pacientes (7,3%) co-infectados pelo HCV e HBV. Na tabela 1 também estão demonstrados os resultados dos parâmetros com potencial de interveniência nos resultados encontrados. Observa-se que apenas nos itens tempo em tratamento dialítico e transplantes renais prévios foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos. O grupo de pacientes infectados pelo HCV foi o que apresentou maior tempo de permanência em diálise e os grupos de pacientes infectados pelo HCV ou pelo HBV apresentaram maior número de pacientes submetidos a segundo (cinco pacientes) e terceiro (um paciente) transplante renal.

A sobrevivência global dos pacientes foi de 82,6 % no período de 5 anos. Dezenove pacientes morreram no período de acompanhamento. A sobrevivência global dos enxertos no mesmo período foi de 65,1%. No período de acompanhamento houve 38 perdas de enxerto, 19 por óbito, 17 por nefropatia crônica do enxerto e 2 por outras razões, sendo 1 por rejeição após a suspensão da imunossupressão e 1 por episódios de

**Tabela 1.** Comparações entre os quatro grupos de pacientes receptores de transplante renal estudados

HBV/HCV	- / -	+ / -	- / +	+ / +	<i>P</i>
Pacientes	52 (47,7%)	13 (11,9%)	36 (33,0%)	8 (7,3%)	
Idade (anos)	42,0 ± 10,0	36,2 ± 11,8	43,9 ± 14,3	39,2 ± 9,6	NS
Sexo (M/F)	37/15	9/4	16/20	5/3	NS
Doador (V/C)	25/27	6/7	17/19	6/2	NS
Tempo Diálise <sup>a</sup>	44,7	52,0	71,3	53,4	0,001
TR prévios <sup>b</sup>	0	3	3	0	0,021
Tempo de TR <sup>c</sup>	33,2 ± 33,8	40,0 ± 19,8	32,7 ± 19,0	46,6 ± 24,8	NS
Transfusões <sup>d</sup>	3,7 ± 3,7	8,3 ± 9,3	7,5 ± 9,6	7,6 ± 7,5	NS

M/F = masculino/feminino; V/C = vivo/cadáver

<sup>a</sup> Tempo em tratamento dialítico antes do transplante renal (meses)

<sup>b</sup> Número de pacientes com transplante renal prévio

<sup>c</sup> Tempo pós transplante renal no momento do estudo transversal (meses)

<sup>d</sup> Número de unidades de sangue transfundidas

pielonefrite recorrente com perda progressiva e esgotamento da função renal.

Na tabela 2 estão demonstradas as sobrevidas de 5 anos, para pacientes e enxertos, em cada um dos grupos. Na análise estatística, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas para as diferenças encontradas nas sobrevidas dos pacientes (Log Rank;  $P = 0,89$ ). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas sobrevidas dos enxertos nos diferentes grupos (Log Rank;  $P = 0,52$ ).

O grupo de pacientes negativos para os vírus das hepatites B e C foi o que apresentou a maior chance de sobrevida, com 86,5% dos pacientes vivos ao término do quinto ano. Nos grupos com positividade isolada para o HBV ou para o HCV, as sobrevidas ao término de 5 anos foram de 84,6% e 77,8%, respectivamente. Por

fim, o grupo que apresentou a maior chance de óbito ao longo de 5 anos foi aquele formado pelos pacientes infectados simultaneamente pelos vírus B e C, com 75% de sobrevida ao longo do período estudado.

Ao se avaliar as sobrevidas dos enxertos renais ao longo de 5 anos, encontrou-se 67,3% no grupo não infectado pelos vírus B e C. Já no grupo infectado apenas pelo HBV e no grupo infectado apenas pelo HCV foram encontradas sobrevidas renais de 61,5% e 66,7%, respectivamente. Finalmente, no grupo co-infectado pelos vírus B e C, encontrou-se uma sobrevida de enxertos de 50%. Mais uma vez, as diferenças dos valores das sobrevidas não foram estatisticamente significativas (tabela 1).

As causas de perdas de enxerto nos diferentes grupos, assim como as causas de óbito estão demonstradas nas tabelas 3 e 4

**Tabela 2.** Sobrevida de 5 anos para pacientes e enxertos de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV <sup>a</sup>	Óbitos	Perdas <sup>b</sup>	Total de Perdas	Sv. Pacientes (%)	Sv. Enxertos (%)
- / - (52)	7	10	17	86,5	67,3
+ / - (13)	2	3	5	84,6	61,5
- / + (36)	8	4	12	77,8	66,7
+ / + (08)	2	2	4	75,0	50,0
Todos (109)	19	19	38	82,6	65,1

<sup>a</sup> Número total de pacientes por grupo.

<sup>b</sup> Número de perdas, excluídos os óbitos.

Log Rank: 0,8875 para comparações nas sobrevidas dos pacientes; Log Rank: 0,5214 para comparações nas sobrevidas dos enxertos.

**Tabela 3.** Causas de perdas de enxerto de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV	NCE <sup>a</sup>	Óbito	Outros	Total	RR (IC 95%) <sup>b</sup>
-/- (52)	8	7	2	17	1
+/- (13)	3	2	0	5	1,18 (0,53 - 2,59)
-/+ (36)	4	8	0	12	1,02 (0,56 - 1,87)
+/+ (08)	2	2	0	4	1,53 (0,69 - 3,39)
Total (109)	17	19	2	38	1,02 (0,60 - 1,74)

( ) = Número de pacientes avaliados.

<sup>a</sup> NCE = Nefropatia crônica do enxerto.

<sup>b</sup> Risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

respectivamente. As principais causas de perda em enxertos nos 4 grupos foram o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto e óbito de rim funcionante. As principais causas de óbito foram as infecciosas e doença cardiovascular ou doença cérebro-vascular. Estabeleceu-se o risco relativo de perda de enxerto e de óbito usando-se como grupo índice (risco relativo = 1) o grupo de pacientes sem infecção pelos vírus das hepatites B e C. Apesar de os resultados não terem alcançado significância estatística, observa-se um risco relativo aumentado na presença das infecções virais, tendo sido sempre superior na concomitância dos vírus B e C.

## Discussão

Ao se avaliar as prevalências de infecção pelo HBV e pelo HCV nesta população de pacientes transplantados renais, observa-se a elevada prevalência da infecção pelo HCV (40%). Tal prevalência é semelhante à encontrada em outros levantamentos nacionais contemporâneos a este, sendo da mesma forma semelhante à encontrada em pacientes em tratamento dialítico no Brasil (1,5). As taxas de soropositividade para o HBV são também elevadas, em torno de 20%, sendo superiores às encontradas em outras séries publicadas,

mas ainda assim inferiores às encontradas em um grande estudo brasileiro feito em São Paulo (6). Estes achados são possivelmente devidos às altas taxas de infecção pelos vírus B e C demonstradas nas unidades de diálise no Brasil. A necessária diminuição destes números deverá ocorrer, e possivelmente já venha ocorrendo, com a adoção de medidas preventivas, como o rastreamento adequado do sangue, utilização de cuidados universais para prevenção de infecções nas unidades de diálise, isolamento de pacientes infectados e vacinação dos pacientes renais crônicos suscetíveis. Deve-se, no entanto, ressaltar que a maioria destes pacientes foi transplantada em uma época em que não se dispunha de testes para a detecção do HCV; da mesma forma, não havia, como agora, no sistema público de saúde disponibilidade de vacinação para o HBV.

O curso clínico e os desfechos impostos pela infecção pelo HCV em pacientes transplantados renais vêm sendo bastante estudados. Diversos estudos publicados não têm demonstrado, de forma inequívoca, um efeito deletério desta infecção viral em pacientes transplantados renais a curto ou médio prazo (3, 7, 8). No entanto, em estudos com maior tempo de seguimento tem-se demonstrado pior sobrevida dos pacientes anti-HCV positivos quando comparados aos anti-HCV negativos (9-12). Neste estudo, não encontramos diferenças

Tabela 4. Causas de óbito de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV	Infecioso	CaV-CeV <sup>a</sup>	Ins. Hepática	Outros	Total	RR (IC 95%) <sup>b</sup>
- / - (52)	4	1	0	2	7	1
+ / - (13)	1	1	0	0	2	1,14 (0,27-4,67)
- / + (36)	5	1	1	1	8	1,65 (0,66-4,15)
+ / + (08)	1	1	0	0	2	1,86 (0,47-7,41)
Total (109)	11	4	1	3	19	1,56 (0,67-3,67)

( ) = Número de pacientes avaliados.

<sup>a</sup> CaV-CeV = cárdiovascular e cérebro-vascular.

<sup>b</sup> Risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos após um acompanhamento médio de em torno de 8 anos. Uma limitação do presente estudo é que as coortes foram montadas a partir de um estudo de prevalência, sendo assim coortes de sobreviventes. Contudo, consideramos pouco provável que mortes ou perdas mais precoces de enxertos, no período que precedeu o arrolamento no presente estudo, tenham atenuado diferenças, pois possivelmente o excesso de risco em pacientes infectados ocorreria mais tardiamente. Apesar disso, observa-se que a diferença de sobrevidas dos pacientes entre os duplamente negativos e os infectados pelos vírus C ou infectados pelos vírus B e C se aproximou de 9% e de 12%, respectivamente. Isto sugere a falta de poder do estudo em apontar diferenças na atual etapa de seguimento, sendo possível que com a extensão do período de seguimento ocorram perdas diferenciadas nos grupos infectados, o que estaria de acordo com os dados de seguimento a longo prazo na literatura (3,9,11). As sobrevidas dos enxertos foram praticamente idênticas, excetuando-se o grupo com co-infecção pelos vírus B e C. Ao contrário da sobrevida dos pacientes, a sobrevida dos enxertos não parece ser afetada nos pacientes com infecção pelos vírus B ou C (9).

A infecção pelo HBV tem classicamente sido implicada como um fator de risco significativo para o óbito pós-transplante renal (12,13). No entanto, um estudo de grande porte mais recente, não evidenciou maior mortalidade ou perda de enxerto em pacientes infectados pelo HBV quando comparados aos não infectados, o que está de acordo com os resultados do presente trabalho (14). Por outro lado, neste mesmo estudo, encontrou-se importante progressão da doença hepática e desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma nos pacientes HBsAg infectados pelo vírus da hepatite B (14). A discrepância dos resultados entre os estudos mais antigos e mais recentes pode ser devida a duas possibilidades: 1. que estudos anteriores ao início da década de 90 tenham, inadvertidamente, incluído pacientes infectados pelo HCV; 2. a presença de infecção oculta pelo HBV em pacientes com hepatite crônica pelo HCV. Nesta situação, o HBV será detectável apenas pela pesquisa de seu DNA

(15).

Apesar do limitado número de observações, é importante observar o prognóstico reservado que apresentam os pacientes com co-infecção pelos vírus B e C. A exemplo do presente estudo, outros relatos na literatura trazem resultados semelhantes, demonstrando o prognóstico desfavorável destes pacientes quando comparados a pacientes não infectados ou infectados isoladamente pelos vírus B ou C (6,16,17). Deve-se considerar seriamente a indicação de transplante renal neste grupo, sem uma criteriosa avaliação da função hepática, incluindo avaliação histológica do tecido hepático.

Em relação às perdas de enxerto, as principais causas encontradas foram óbito com rim funcionante e o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto. Estas são da mesma forma as principais causas de perda de enxerto na literatura especializada (18,19). Entre as causas de óbito, as infecciosas foram as predominantes, seguidas das cardíocérebro-vasculares, refletindo da mesma forma as etiologias mais encontradas na literatura (20).

Finalmente, os presentes dados sugerem que a infecção pelo vírus da hepatite C pode apresentar um efeito deletério a médio ou longo prazo na sobrevida dos pacientes transplantados renais. Da mesma forma, a co-infecção pelos vírus B e C parece apresentar efeito negativo adicional. No entanto, é importante que se enfatize que pacientes anti-HCV positivos têm melhor sobrevida uma vez transplantados do que permanecendo em tratamento dialítico (11,21). Portanto, apesar do impacto negativo produzido pela infecção pelo HCV, esta, isoladamente, não deve ser considerada uma contra-indicação ao transplante renal, devendo os pacientes portadores do HCV ser rigorosamente avaliados com vistas ao estadiamento da sua doença e possibilidade de transplante renal (3).

## Referências

1. Karhol C, Manfro RC, Senger MB, Thomé FS, Gonçalves LF, Rigatto M, et al. Prevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em pacientes

- em hemodiálise crônica em Porto Alegre. *Jornal Bras Nefrol* 1995;17:40-6.
2. Nunes RS. Estudo da incidência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes em tratamento hemodialítico crônico [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
  3. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1343-53.
  4. Manfro RC, Karhol C, Gonçalves LF, Senger MB, Thomé FS, Prompt CA. Liver function tests in hepatitis C infected kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1995;27:1821-2.
  5. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AEB, Ferraz ML, Granato C, Pereira CAP, et al. Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-6.
  6. Santos RF. Impacto das infecções pré-transplante pelos vírus das hepatites B e C nos resultados do transplante renal [tese]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1998.
  7. Mahmoud IM, Sobh MA, Amer GMEI-Chenawy FA, Gazzareen SH, El-Sherif A, et al. A prospective study of hepatitis C viremia in renal allograft recipients. *Am J Nephrol* 1999;19:576-85.
  8. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C, its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:273-6.
  9. Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJG. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:849-53.
  10. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, Bernal G. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;10:2455-60.
  11. Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH, et al. *Kidney International* 1988;53:1374-81.
  12. Pirson Y, Alexandre GPJ, Van Ypersele de Strihou C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977;296:194-6.
  13. Sengar DPS, Couture RA, Lazarovits AI, Jindal SL. Long-term patient and renal allograft survival in HbsAg infection: a recent update. *Transplant Proc* 1989;16:1106-8.
  14. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Manzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996;62:297-9.
  15. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-6.
  16. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang JY. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992;53:763-5.
  17. Durlík GM, Gaciong Z, Soluch L, Rancewicz Z, Rowinska D, Kolowska-Boszkó B, et al. Clinical course of concomitant HBV and HCV infection in renal allograft recipients. *Ann Transplant* 1996;1:11-2.
  18. Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752-7.
  19. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 1995;47:1470-80.
  20. Kassiske BL. Long term posttransplantation management and complications. In: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 182-220.
  21. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:608-14.

## Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico

Rafael Deferrari<sup>1</sup>, Rafael M. de Souza<sup>1</sup>, Cristina Karohl<sup>2</sup>, Elvino José G. Barros<sup>2,3</sup>, Fernando S. Thomé<sup>2,3</sup>

*OBJETIVOS: Avaliar deficiência de ferro e comparar a efetividade da suplementação de ferro oral e parenteral nos pacientes renais crônicos em hemodiálise.*

*PACIENTES E MÉTODOS: Trinta e nove pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise foram avaliados para idade, peso, etiologia da insuficiência renal crônica, tempo em hemodiálise, uso de eritropoetina humana recombinante, albumina sérica, níveis de hematócrito e hemoglobina, ferritina sérica e grau de deficiência de ferro. Grau de deficiência de ferro foi avaliado pela equação:*

*estado de ferro = [400 x log (ferritina sérica) - log 30] - [150 x (11,55 - hemoglobina sérica)]*

*Deficiência de ferro foi considerada quando o resultado da equação era negativo. Estes pacientes foram randomizados aleatoriamente em 2 grupos. Os que apresentaram episódio de sangramento ou transfusão sanguínea recentes foram excluídos do estudo. O Grupo I recebeu ferro oral e o Grupo II, sacarato de hidróxido de ferro endovenoso. A dose foi calculada com base no estado de ferro e peso corporal e ajustada para biodisponibilidade estimada.*

*RESULTADOS: Vinte e quatro pacientes (62%) estavam deficientes de ferro, sendo que 19 destes completaram o estudo, 11 pacientes no Grupo I e 8 no Grupo II. Comparado aos valores pré-tratamento com ferro, o Grupo II apresentou aumentos significativos nos níveis de hematócrito ( $3,25 \pm 3,69\%$ ,  $P < 0,05$ ), hemoglobina sérica ( $0,98 \pm 0,86\text{g/dl}$ ,  $P < 0,02$ ), ferritina sérica ( $245 \pm 133\text{ng/ml}$ ,  $P < 0,01$ ) e no estado de ferro ( $316,20 \pm 214,230\text{mg}$ ,  $P < 0,01$ ), o mesmo não ocorrendo no Grupo I. Ao comparar os dois grupos, o Grupo II apresentou aumentos maiores no hematócrito, hemoglobina sérica, ferritina sérica e estado de ferro do que o grupo I ( $P < 0,05$ ). Cinco pacientes (62,5%) não usando eritropoetina (Grupo II) tiveram aumentos maiores no hematócrito ( $2,2 \pm 3,4\%$ ) e na hemoglobina sérica ( $0,8 \pm 0,6\text{g/dl}$ ) ( $P < 0,05$ ) comparados aos do Grupo I. CONCLUSÕES: Em doses equivalentes, a suplementação endovenosa de ferro foi mais efetiva do que a reposição oral em aumentar os níveis de hematócrito, hemoglobina sérica, ferritina sérica e estado de ferro nos pacientes renais crônicos em hemodiálise.*

---

<sup>1</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Cristina Karohl, Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rkarohl@zaz.com.br

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*Pacientes não usando eritropoetina humana recombinante apresentaram benefício somente com a suplementação parenteral de ferro na anemia.*

*Unitermos: Anemia; insuficiência renal crônica; suplementação de ferro; eritropoetina; hemodiálise.*

### **Iron supplementation therapy in end-stage renal disease, hemodialysis patients: a clinical trial**

*OBJECTIVE: To evaluate iron deficiency and to compare effectiveness of oral and parenteral iron supplementation in end-stage renal disease, hemodialysis patients.*

*PATIENTS AND METHODS: Thirty-nine end-stage renal disease, hemodialysis patients were evaluated for age; weight; etiology of chronic renal failure; duration of hemodialysis; use of recombinant human erythropoietin; serum albumin, serum hemoglobin, hematocrit, and serum ferritin levels; and iron status. Iron status was assessed based on the following equation:  $[400 \times \log (\text{serum ferritin}) - \log 30] - [150 \times (11.55 - \text{hemoglobin})] = \text{iron status}$*

*Patients were considered iron-deficient when the equation gave a negative result. Next, these patients were randomly divided into 2 groups. Patients with recent bleeding episodes or blood transfusion were excluded from the study. Group I received oral iron sulfate and group II intravenous iron hydroxide saccharate. The dosage was calculated based on the iron status and body weight and adjusted for estimated bioavailability.*

*RESULTS: Twenty-four (62%) patients were iron-deficient, out of which 19 completed the trial (11 patients in group I and 8 in group II). In the comparison with baseline values, group II had a significant increase in hematocrit ( $3.25 \pm 3.69\%$ ,  $P < 0.05$ ), serum hemoglobin ( $0.98 \pm 0.86$  g/dl,  $P < 0.02$ ), serum ferritin ( $245 \pm 133$  ng/ml,  $P < 0.01$ ) and iron status ( $316.20 \pm 214.230$  mg,  $P < 0.01$ ), whereas group I did not. In the comparison of group I and group II, the latter indicated greater increase in hematocrit, serum hemoglobin, serum ferritin and iron status ( $P < 0.05$ ). Group II patients not using erythropoietin (5 of 8 patients), when compared to Group I, presented a greater increase in serum hemoglobin ( $0.8 \pm 0.6$  g/dl) and hematocrit ( $2.2 \pm 3.4\%$ ,  $P < 0.05$ ).*

*CONCLUSIONS: Considering equivalent dosages, intravenous iron therapy was more effective than oral therapy in increasing hematocrit, serum hemoglobin, serum ferritin, and iron status in hemodialysis patients with chronic renal disease. Patients not using recombinant human erythropoietin could benefit only from intravenous iron therapy.*

*Key-words: Anemia; end-stage renal disease; iron therapy; erythropoietin; hemodialysis.*

Revista HCPA 2000;20(3):202-212

## **Introdução**

Anemia é um problema comum nos pacientes com insuficiência renal crônica e está relacionada a maior morbidade e mortalidade (1-4). Deficiência de eritropoetina é a causa mais comum da anemia nestes pacientes, mas outros fatores também contribuem, principalmente deficiência de ferro (5,6). O uso

de eritropoetina humana recombinante em pacientes renais crônicos em diálise foi um importante avanço no tratamento da anemia (7). No entanto, a anemia tem sido parcialmente corrigida, sendo que em 1996 apenas 42% dos pacientes tratados com eritropoetina apresentavam hematócrito superior a 33%, embora 72% tivessem níveis superiores a 30% (8).

Diversos estudos clínicos têm demonstrado que a deficiência de ferro é o principal fator responsável pela resposta inadequada à eritropoetina humana recombinante na correção da anemia. Suplementação de ferro é necessária na maioria dos pacientes para otimizar a ação da eritropoetina (5,9-11). Estudos têm sido feitos para avaliar os parâmetros de deficiência de ferro e a forma mais efetiva de reposição objetivando aumento na eficácia da eritropoetina (12-14). Van Wick (12) introduziu o termo estado de ferro (iron status) para a avaliação de pacientes deficientes de ferro. Este índice considera tanto a ferritina sérica como os níveis de hemoglobina dos pacientes, associado com um nível desejável de hematócrito (12). Atualmente, hematócrito entre 33 e 36% é preconizado como alvo nos pacientes renais crônicos em diálise e está associado a menor morbidade e mortalidade (15).

Até recentemente, reposição oral de ferro era rotineiramente utilizada nos pacientes renais crônicos em hemodiálise (16). No entanto, a sua efetividade pode ser limitada pela má aderência, efeitos adversos gastrointestinais, má absorção, interação com outras medicações como quelantes de fosfato que diminuem a absorção e o uso de um grande número de medicações pelos pacientes. Além disto, as perdas de ferro nos pacientes em hemodiálise é grande e a reposição via oral pode não ser suficiente. Atualmente, tem sido orientada a reposição endovenosa de ferro nos pacientes deficientes e como forma de manutenção dos estoques de ferro, principalmente nos pacientes em uso de eritropoetina humana recombinante (15). Esta forma de terapia teria as vantagens de eliminar os efeitos gastrointestinais, aumentar a aderência e otimizar o efeito da eritropoetina. No entanto, reações adversas, principalmente reações anafiláticas nas formas de ferro dextran, e a segurança no seu uso a longo-prazo trazem preocupação no seu uso mais amplo.

O objetivo do estudo foi determinar a efetividade do sacarato de hidróxido de ferro administrado de forma endovenosa comparada ao uso de sulfato ferroso oral no tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal

crônica em hemodiálise.

## Pacientes e métodos

A amostra consistiu de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise por no mínimo 6 meses. Os critérios de inclusão foram pacientes: 1. com níveis de hemoglobina sérica (Hb) inferior a 11,55 g/dl; 2. com deficiência de ferro, baseado em um resultado negativo na equação do estado de ferro (estado de ferro =  $[400 \times \log(\text{ferritina sérica}) - \log 30] - [150 \times (11,55 - \text{Hb})]$ ); 3. com ausência de episódios recentes de sangramento ou transfusões de sangue ou derivados; e 4. com ausência de doenças hematológicas outras que anemia associada à insuficiência renal. Pacientes eram excluídos se houvesse evidências de doença hepática inflamatória ativa, infecção ou câncer. Os casos de perda sanguínea ou transfusão de sangue ou derivados durante o período do estudo eram retirados da análise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pacientes assinaram termo de consentimento para participar.

## Metodologia

O estudo foi prospectivo, randomizado e controlado. Trinta e nove pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram avaliados para deficiência de ferro. O estado de ferro foi avaliado baseado na equação de Van Wyck e colaboradores (6,12):

Reservas de ferro (mg) - necessidade de ferro (mg) = estado de ferro (mg)

$[400 \times \log(\text{ferritina sérica}) - \log 30] - [150 \times (11,5 - \text{Hemoglobina})] = \text{estado de ferro (mg)}$  [1],

onde 400 é uma constante empírica; log é o logaritmo da base 10; 30 é o limiar do nível da ferritina para deficiência de ferro em pacientes em diálise; 150 corresponde à suposição, de que 1g/dL de hemoglobina circulante corresponde a 150 mg de ferro corporal; 11,55 é o nível de hemoglobina sérica



desejado correspondente a um hematócrito de 35%. Esta fórmula permite avaliar não somente as reservas de ferro, mas também a quantidade total de ferro do paciente, considerando as reservas e o déficit de ferro (baseado no nível de hemoglobina pré-tratamento). Desta forma, é possível estabelecer as necessidades de ferro para atingir o hematócrito alvo de 35% e correlacionar com as reservas de ferro existentes (avaliado pela ferritina sérica), obtendo-se, então, a demanda de ferro do paciente.

Os pacientes foram considerados deficientes de ferro quando as necessidades de ferro calculadas excediam o ferro medido. Estes pacientes foram randomizados em 2 grupos de tratamento: O grupo I (GI) recebeu sulfato ferroso oral e o grupo II (GII), sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (Noripurum<sup>TM</sup>). A dose de ferro de reposição foi calculada para cada paciente baseada no estado de ferro e no peso corporal, e ajustada pela biodisponibilidade estimada. Usamos a equação adaptada de Hillman (17):  $[0.66 \times \text{peso (kg)}] \times [100 - (\text{hemoglobina } 1 \times 100/11,55)]$  [II]

Hemoglobina 1 refere-se ao nível de hemoglobina de um indivíduo sem deficiência de eritropoetina em g/dL; 11,55 é o nível de hemoglobina sérica desejado.

Como deficiência de eritropoetina é a principal causa da anemia dos pacientes com insuficiência renal crônica, a equação (II) deve ser adaptada para estimar as necessidades de ferro de acordo com um valor pré-estabelecido de hemoglobina e ferritina sérica, considerando-se tanto a hemoglobina como as reservas de ferro. Então:

$[0.66 \times \text{peso (kg)}] \times [100 - ((\text{Hemoglobina } 2 + \text{reservas de ferro(mg)}) \times 100/11,55)]$  [III]

Onde hemoglobina 2 refere-se ao nível de hemoglobina dos pacientes com insuficiência renal crônica em g/dl. Esta equação estima a dose total de ferro elementar necessária para repor os estoques de ferro dos pacientes. Todos os pacientes receberam a dose de ferro elementar estimada pela equação, no entanto, os pacientes do GI receberam uma dose maior, supondo que a biodisponibilidade do ferro oral em pacientes deficientes é de aproximadamente 15% (17).

O grupo I recebeu sulfato ferroso na dose de 300 mg, 3 vezes ao dia, consistindo de uma dose total diária de 180 mg de ferro elementar. Estes pacientes eram orientados a tomar seus comprimidos fora das refeições. Pacientes que não toleraram a administração do ferro oral devido a efeitos adversos foram excluídos do estudo.

O grupo II recebeu sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (Noripurum) na dose de 100 mg de ferro elementar, 3 vezes por semana, após cada sessão de hemodiálise, até completar a dose calculada de déficit. Estes pacientes eram orientados a parar todas as preparações de ferro oral durante o estudo. Todos os pacientes realizaram uma dose teste de ferro parenteral de 10 mg no início da reposição para avaliar hipersensibilidade ou reações adversas à medicação. O sacarato de hidróxido de ferro era diluído em 100 ml de solução salina e aplicado conforme orientação do fabricante.

Cada paciente recebeu tratamento com ferro até que a dose total de ferro elementar fosse suprida, conforme resultado da equação III. Hemoglobina sérica, hematócrito e ferritina sérica foram coletados após um intervalo de 3 dias da última dose de ferro.

### **Análise estatística**

Todos os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão. A comparação entre grupos foi baseada nos valores médios e no teste ANOVA. A comparação dos resultados com os valores pré-tratamento foi avaliada usando-se o teste t de Student pareado. Significância estatística foi considerada quando o valor  $P < 0,05$ .

### **Resultados**

Trinta e nove de 52 pacientes em hemodiálise crônica no Serviço de Nefrologia do HCPA satisfizeram os critérios de inclusão do estudo. Vinte e quatro apresentaram deficiência de ferro, considerando o estado de ferro conforme descrito anteriormente. Destes, somente 8 pacientes (33%) tinham níveis de ferritina sérica menor que 100 ng/ml. Nove pacientes mostravam níveis de ferritina entre

100 e 300 ng/ml e 7 acima de 300 ng/ml. Os 24 pacientes foram alocados para receber sulfato ferroso oral (Grupo I, 12 pacientes) ou sacarato de hidróxido de ferro endovenoso (Grupo II, 12 pacientes). Cinco pacientes foram excluídos do estudo, um do grupo I por não aderência e 4 do grupo II por infarto agudo do miocárdio (1), sepse (1) e transfusão sangüínea (1). Apenas um paciente foi excluído por apresentar reação cutânea na administração da dose teste de ferro. Dezenove pacientes (79,1%) completaram o estudo, 11 do grupo I, e 8 do grupo II.

As tabelas 1 e 2 mostram as características clínicas e laboratoriais pré-tratamento dos pacientes. Não havia diferenças entre os dois grupos de tratamento. A dose de ferro elementar calculada para tratamento foi de

599,1 ± 237,1 mg e de 662,5 ± 306,7mg para o sulfato ferroso oral e o sacarato de hidróxido de ferro endovenoso, respectivamente ( $P < 0,61$ ).

O Grupo II, que recebeu reposição parenteral de ferro, apresentou aumento nos níveis de ferritina sérica (277,27 ± 322,41 ng/ml para 523,12 ± 352,72 ng/ml,  $P = 0,001$ ) e das reservas de ferro (298,75 ± 187,04 mg para 468,78 ± 89,87 mg,  $P = 0,004$ ). O estado de ferro que era negativo antes do tratamento tornou-se positivo após a reposição (-154,97 ± 112,19 mg para +161,23 ± 233,97 mg;  $P = 0,004$ ). O hematócrito aumentou de 26,37 ± 3,81% para 29,62 ± 6,43 ( $P = 0,04$ ), correspondendo a uma alteração positiva média de 11,7% em relação ao basal, e os níveis de hemoglobina aumentaram de 8,52 ± 1,23 g/dl para 9,50 ± 1,86 g/dl ( $P = 0,01$ ), com uma

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais basais

Parâmetro Pacientes	Sulfato ferroso oral (11)	Sacarato de hidróxido de ferro (8)	Valor P
Idade (anos)	51,8 ± 21,8	51,0 ± 15,17	0,92
Peso corporal (kg)	63,6 ± 12,8	62,8 ± 8,9	0,8
Tempo em HD (meses)	37,4 ± 22,5	46,8 ± 41,3	0,53
Uso eritropoetina (%)	27,3	37,5	0,65
Dose semanal da eritropoetina (U/kg)	118,8 ± 20,4	109,3 ± 36,2	0,71
Albumina sérica (g/dL)	3,95 ± 0,23	3,92 ± 0,33	0,84
Hemoglobina sérica (g/dl)	8,50 ± 0,74	8,52 ± 1,23	0,95
Hematócrito (%)	26,54 ± 2,84	26,37 ± 3,81	0,91
Ferritina sérica (ng/ml)	153,1 ± 117,4	277,2 ± 322,4	0,59

HD - Hemodiálise; dados apresentados em média ± desvio padrão.

**Tabela 2.** Parâmetros basais das reservas e das necessidades de ferro

	Grupo I Sulfato ferroso	Grupo II Hidróxido de ferro sacarato	Valor P
Estado do ferro (mg)	-215,20 ± 112,6	-154,9 ± 112,1	0,43
Dose ferro elementar (mg)	599,1 ± 237,1	662,5 ± 306,7	0,61

**Tabela 3.** Alterações nos níveis laboratoriais pós tratamento comparados com os pré tratamento

	Grupo	Basal	Final	%	Valor P
Hb (g/dl)	I	8,50 ± 0,74	8,69 ± 0,87	+2	0,45
	II	8,52 ± 1,23	9,50 ± 1,86	+11,5	0,01
Ht (%)	I	26,54 ± 2,84	26,36 ± 2,73	- 0,68	0,82
	II	26,37 ± 3,81	29,62 ± 6,43	+ 12,3	0,04
Ferritina sérica (ng/ml)	I	153,12 ± 117,45	155,45 ± 91,99	+ 15,2	0,92
	II	277,27 ± 322,41	523,12 ± 352,72	+ 88,7	0,01
Reservas de Fe (mg)	I	242,25 ± 125,04	253,94 ± 116,19	+4,8	0,61
	II	298,75 ± 187,04	468,78 ± 89,87	+56,9	0,01
Estado férrico (mg)	I	-215,20 ± 112,65	-174,87 ± 126,41	+18,7	0,34
	SII	-154,97 ± 112,19	161,23 ± 233,97	+204	0,01

Hb - Hemoglobina; Ht - Hematócrito; i.v. - endovenoso; % - variação percentual em relação ao basal.

alteração percentual positiva média de 10,9% (tabela 3; figuras 1 e 2). O grupo I, que recebeu sulfato ferroso, não apresentou alteração nos níveis de ferritina, na reservas de ferro e no estado de ferro. Os valores do hematócrito e hemoglobina não alteraram com relação ao basal.

Ao comparar ambos os grupos no final do tratamento, os pacientes do grupo II tratados com ferro parenteral apresentaram aumento estatisticamente significativo em relação aos pacientes do grupo I com relação aos níveis de hemoglobina sérica ( $+0,98 \pm 0,86$  x  $+0,18 \pm 0,80$ ;  $P = 0,049$ ), hematócrito ( $+3,25 \pm 3,69$  x  $-0,18 \pm 2,71$ ;  $P = 0,03$ ), ferritina sérica ( $+245,85 \pm 133,31$  x  $+2,32 \pm 77,27$ ;  $P = 0,0001$ ) e estado férrico ( $+316,20 \pm 214,23$  x  $+40,32 \pm 135,49$ ;  $P = 0,001$ ) (tabela 4). Resultados semelhantes foram observados nos pacientes que não estavam usando eritropoetina humana recombinante, 8 pacientes no GI e 5 no GII (tabela 5). O hematócrito e a hemoglobina aumentaram  $+2,20 \pm 3,49\%$  e  $+0,80 \pm 0,69$  g/dl no grupo recebendo ferro endovenoso, enquanto que no grupo do ferro oral houve uma

diminuição de  $-1,37 \pm 1,92\%$  e  $-0,16 \pm 0,54$  g/dl, respectivamente ( $P < 0,05$ ).

## Discussão

O ferro é um componente essencial para a síntese da hemoglobina, o transporte de oxigênio e as rotas oxidativas (18,19). Sua principal fonte é a dieta. O ferro é absorvido pelo intestino, principalmente pelo duodeno e jejuno inicial. O principal fator que regula a absorção de ferro sob condições normais é a necessidade do organismo (20). Em indivíduos saudáveis, não urêmicos, a deficiência de ferro raramente ocorre, exceto por sangramento. Nos pacientes urêmicos, diversos fatores podem predispor a deficiência de ferro por aumento de perdas externas, como retenção de sangue pelo material de hemodiálise, coletas de sangue para exames, sangramentos gastrointestinais ou pelo acesso vascular. Outro mecanismo de deficiência de ferro é a chamada deficiência funcional de ferro, por sequestração de ferro em tecidos de depósito

**Tabela 4.** Comparação entre grupos no término da reposição de ferro<sup>a</sup>

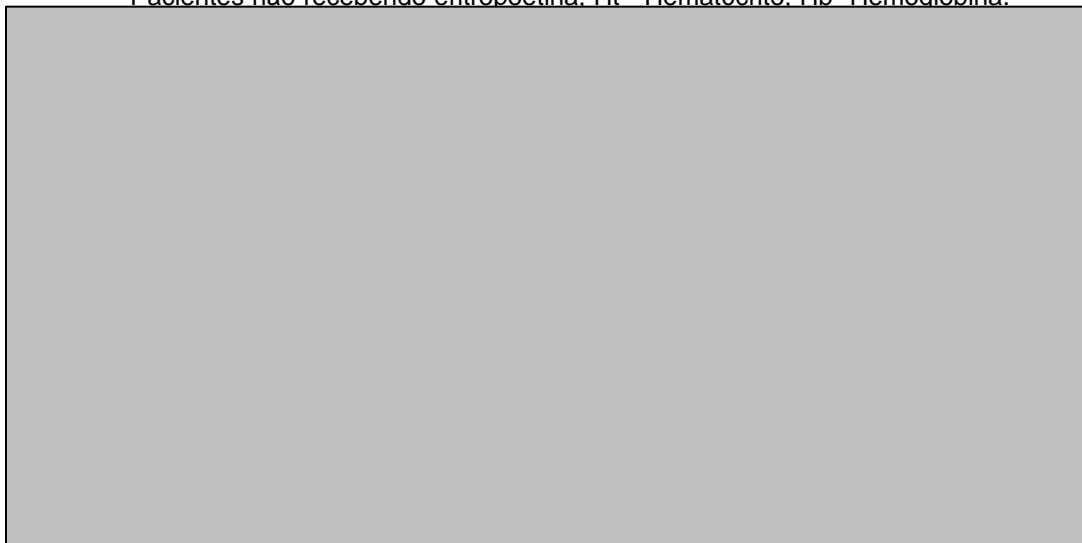
	Grupo I (n = 11)		Grupo II (n = 8)		Valor P
Hb (g/dl)	+ 0,18	± 0,80	+ 0,98	± 0,86	0,04
Ht (%)	- 0,18	± 2,71	+ 3,25	± 3,69	0,03
Ferritina (ng/ml)	+ 2,32	± 77,27	+ 245,85	± 133,31	0,001
Estado férrico (mg)	+40,32	± 135,49	+ 316,20	± 214,23	0,001

<sup>a</sup> Todos os pacientes, independente do uso de eritropoetina; Hb-Hemoglobina; Ht -Hematócrito.

**Tabela 5.** Comparação entre grupos no término da reposição de ferro<sup>a</sup>

	Grupo I (n = 8)		Grupo II (n = 5)		Valor P
Hb (g/dl)	- 0,16	± 0,54	+ 0,80	± 0,69	0,01
Ht (%)	- 1,37	± 1,92	+ 2,20	± 3,49	0,03
Ferritina (ng/ml)	19,37	± 45,87	+ 229,62	± 169,45	0,01
Estado férrico (mg)	- 12,45	± 79,96	+ 265,67	± 208,41	0,001

<sup>a</sup> Pacientes não recebendo eritropoetina; Ht - Hematócrito; Hb- Hemoglobina.

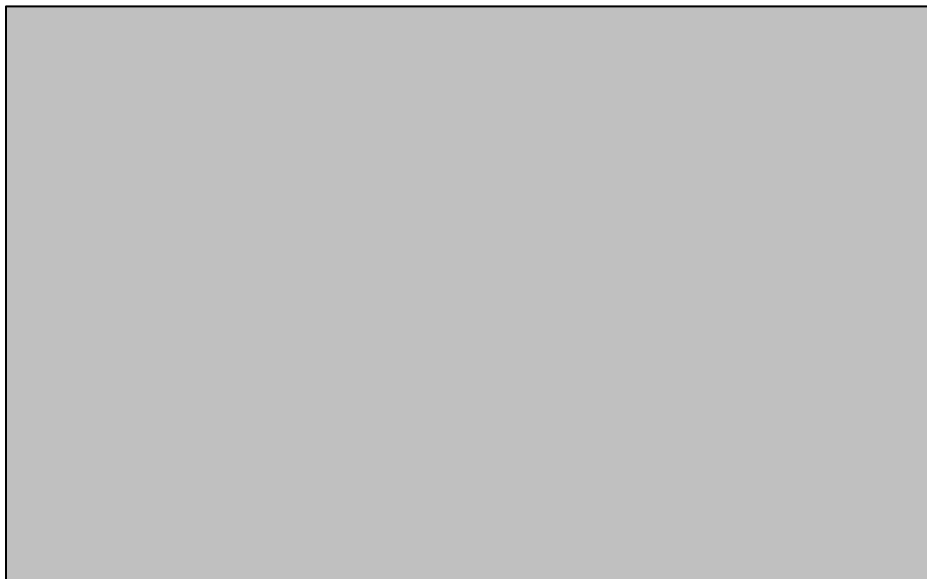


**Figura 1.** Alteração percentual do hematócrito (Ht) e da hemoglobina sérica (Hb) pós tratamento comparado com o basal, calculado para cada paciente individual em cada grupo.

com disponibilidade diminuída para os tecidos eritropoiéticos (15).

Nosso estudo mostrou que 24 de 39 pacientes (61,5%) tinham deficiência, considerando-se o estado de ferro. Usamos a ferritina sérica para avaliar as reservas de ferro e os níveis de hemoglobina, com a fórmula

proposta por Van Wick, para o diagnóstico dos pacientes e para calcular as necessidades de ferro (6,12). Em pacientes não urêmicos, a ferritina sérica é um teste útil e facilmente disponível para o diagnóstico da deficiência de ferro (20,21). As limitações do seu uso na insuficiência renal terminal decorrem do fato de



**Figura 2.** Alteração percentual da ferritina sérica e do estado férrico pós tratamento comparado com o basal, calculado para cada paciente individual em cada grupo.

que sua concentração aumenta em certas condições, como inflamação, infecção, neoplasias e doenças hepáticas (21). Além disso, a ferritina é primariamente uma medida dos depósitos de ferro e não reflete a biodisponibilidade, ou seja, as reservas funcionais de ferro podem estar diminuídas para eritropoese (22). Com o advento do uso clínico da eritropoetina, estimou-se que o limite inferior da ferritina sérica em urêmicos deveria ser de 100 ng/dl. Somente oito pacientes deficientes deste estudo tinham ferritina sérica menor do que 100 ng/dl. Os restantes 16 pacientes tinham ferritina sérica acima de 100 ng/dl, e sete acima de 300 ng/dl. Entretanto, não usamos outros testes para avaliar deficiência de ferro, como a percentagem de saturação da transferrina, mas calculamos a necessidade teórica de ferro para repor o suficiente para alcançar níveis alvo de hemoglobina sérica (6,12). Não há um nível de ferritina com acurácia preditiva dos depósitos funcionais de ferro.

Os resultados deste estudo indicam que o grupo tratado com terapia venosa com sacarato de hidróxido de ferro teve um aumento significativo do hematócrito e da hemoglobina sérica, quando comparado com o grupo tratado com ferro via oral. Esta diferença permaneceu

mesmo considerando-se os pacientes que não usavam eritropoetina. Estes resultados estão em concordância com os achados na literatura (23-28), que também observaram uma redução da necessidade de eritropoetina humana recombinante, sugerindo que a suplementação de ferro parenteral, comparada com terapia oral, poderia otimizar a resposta à eritropoetina e reduzir sua dose e os custos no tratamento da anemia dos pacientes com insuficiência renal crônica. Além de usar ferro endovenoso para reposição dos estoques de ferro, este poderia ser utilizado para manter os estoques corporais de ferro de forma mais efetiva do que ferro administrado de forma oral (15).

As razões para uma melhor resposta ao ferro parenteral é uma maior disponibilidade de ferro do que na forma oral. O uso de ferro oral mostra desvantagens, como a falta de aderência às doses recomendadas e o uso inadequado com as refeições ou com outras medicações, que poderiam diminuir a absorção intestinal do ferro. Também, as perdas de ferro nos pacientes em hemodiálise são grandes - estimadas entre 500 a 2000mg por ano - e a disponibilidade de ferro elementar para eritropoese, principalmente quando em uso de eritropoetina, pode não ser suficiente quando é

usado ferro oral (29). No nosso estudo, apesar de os pacientes terem sido orientados na forma de tomar o sulfato ferroso, a aderência não pôde ser medida. Isso pode ter afetado os resultados e, na prática clínica, a aderência pode ser mais comprometida do que durante o estudo, cuja participação foi voluntária. Em relação à formulação de ferro oral utilizada - sulfato ferroso - alguns estudos comparando diferentes formulações não observaram superioridade de um agente específico sobre os outros (25). Com relação à biodisponibilidade das preparações de uso oral, há algumas controvérsias sobre a absorção de ferro nos pacientes com insuficiência renal (15,25,30). A absorção oral do ferro não parece aumentar nos pacientes em diálise até que o nível de ferritina sérica esteja abaixo de 30 a 50 ng/ml. Sendo a média da ferritina sérica no grupo de pacientes recebendo ferro oral de 153,1 ng/ml, isto poderia ser responsável por uma menor absorção intestinal de ferro, explicando, em parte, a resposta inadequada à reposição oral.

O uso endovenoso de ferro parece ser o mais efetivo em urêmicos em diálise, e as 3 principais formas disponíveis são: ferro com dextran (o mais usado nos Estados Unidos), gluconato de ferro sódico (disponível na Europa e recentemente nos Estados Unidos) e o sacarato de hidróxido de ferro. Estas formulações se diferenciam pelo tamanho molecular, rapidez de liberação do ferro, biodisponibilidade e paraefeitos (29). O sacarato de ferro e o gluconato de ferro sódico são as menores moléculas e as que liberam mais rapidamente o ferro para a transferrina, provocando elevações maiores da ferritina do que o dextran. Muito usado na Europa, o gluconato de ferro é uma molécula pequena, que libera rapidamente o ferro, e não produz reações anafiláticas significativas. O que ela causa, exatamente porque o ferro é liberado muito rapidamente, são reações pelo ferro livre, que podem ocorrer também com o sacarato. O ferro liberado do complexo e ainda não incorporado à transferrina saturada pode provocar reações mediadas por histamina como dispnéia, sibilos, artralguas, mialgias, dor abdominal ou lombar, náuseas, vômitos ou hipotensão arterial. Estes para efeitos

dependem da dose e da velocidade de administração, podendo ocorrer a partir de doses de 100 mg. Essas reações, com incidência da ordem de 3,3 por milhão por ano, segundo um estudo epidemiológico recente, são reações não-fatais, não havendo nenhum caso descrito de morte por uso de gluconato intravenoso. Na Europa, ocorrem 74 reações com o gluconato de ferro sódico em 2,7 milhões de aplicações por ano. Reações com o sacarato de ferro são raras em doses de 100 mg, mas podem chegar a 36% em doses de 500 mg (31). As reações mais graves, entretanto, são as anafiláticas, que podem ser fatais, e ocorrem exclusivamente com o ferro dextran. Nos Estados Unidos, tem-se estudado muito o ferro com dextran (32,33). Assim, muito do que se sabe sobre ferro venoso é, na realidade, pelo uso quase exclusivo do preparado com dextran nos EUA. É uma molécula maior, que libera ferro mais lentamente para a circulação. Existem anticorpos pré-formados ao dextran, que provocam reações anafiláticas em 0,7% das aplicações e essas são graves, com mortalidade bastante expressiva, da ordem de 30 ou 40%. Globalmente, o dextran tem mais para efeitos do que as outras formulações (34). Uma comparação entre a experiência européia com gluconato e a americana com sacarato mostrou incidência de reações alérgicas de 3,3/milhão/ano e 8,7/milhão/ano, respectivamente (35) O número de mortes com dextran foi de 31 em 196 reações, enquanto que nenhuma morte ocorreu com gluconato. No nosso meio, encontra-se disponível o sacarato, que se comporta mais ou menos como o gluconato, e raramente causa reações anafilactóides. Não há descrição de reações graves, fatais. Somente um paciente em nosso estudo teve reação adversa com ferro venoso. Essas reações anafilactóides dependem muito da dose e da velocidade de infusão. A freqüência de reações aumenta à medida em que se aumenta a dose, e pode chegar a até 30%, em doses de 500 miligramas, se não infundido muito lentamente (33,36). A dose teste parece ser uma boa maneira de prevenir estes problemas, bem como a administração judiciosa intra-hospitalar (com pronto acesso ao tratamento de eventuais reações). Portanto,

a relação risco-benefício parece ser boa.

Concluindo, demonstramos que, em doses equivalentes, a terapia com ferro venoso é mais efetiva do que aquela com ferro oral em aumentar o hematócrito, a hemoglobina sérica, o estado de ferro e a ferritina sérica, comparando-se com os parâmetros basais e entre grupos. Pacientes que não usavam eritropoetina se beneficiaram somente com terapia venosa de ferro.

## Referências

1. Madore F, Lowrie E, Brugmara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, et al. Anemia in hemodialysis patients: Variables effecting the outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-9.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
3. Tsakiria D. Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin. *Nephron* 2000;85:2-8.
4. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity- the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1642-4.
5. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of Iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995;26(2):292-9.
6. Van Wyck DB. Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin therapy: strategies for assessment and management. *Semin Nephrol* 1989;1(Suppl 2):21-4.
7. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JN. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321(3):158-63.
8. Frankenfield D, Johnson CA, Wish JB, Rocco MV, Madore F, Owen WF. Anemia management of adult hemodialysis patients in the U.S.: Results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Kidney Int* 2000;57(2):578-89.
9. Macdougall K: Poor response to erythropoietin. *BMJ* 1995;310:1424-5.
10. Nissenson AR, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S18-S21.
11. Wheby MS. Effect of iron therapy on serum ferritin levels in iron-deficiency anemia. *Blood* 1980;56(1):138-40.
12. Van Wyck DB, Stievelman JC, Ruiz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 1989;35:712-6.
13. Vyhytil A, Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S71-S78.
14. Paganini EP. In search of an optimal hematocrit level in dialysis patients: rehabilitation and quality-of-life implications. *Am J Kidney Dis* 1994;24(Supl 1):10-6.
15. NKF-DOQI: Clinical practice guidelines: Treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4suppl3):S192-S240.
16. Wingard R. L., Parker R. A., Ismail N., Hakim R. M. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;25:433.
17. Hillman RS. Hematopoietic agents: growth factors, minerals and vitamins. In: Hardman JG, editor. *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1996. p. 1311.
18. Nimeh N, Bishop RC. Disorders of iron metabolism. *Med Clin North Am* 1980;64(4): 631-45.
19. Sasak C. Case management of the anemic patient. *Epoetin-alfa: focus on oral supplementation*. *ANNA Journal* 1991;18(Suppl 1):508-9.
20. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982;306(25):1520-8.
21. Duffy TP. Microcytic and Hypochromic Anemias. In: Goldman L and Bennet JC editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia (Pennsylvania): W.B. Saunders Company Inc. 2000; p. 855-9.
22. Kooistra MP, Van Es A, Struyrenberg A, Marx JJ. Iron metabolism in patients with anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991;79(4):634-9.

23. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:664-8.
24. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995;26:41-6.
25. Fishbane S and Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:319-33.
26. Fishbane S, Mittal SK, Maesaka JK. Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1999;55(Suppl69):S67-S70.
27. MacDougall IC, Chandler G, Elston O, Harchowal J. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4Suppl 2):S12.
28. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3):530-8.
29. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 1999;21(3 Suppl):S1-S10.
30. Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci* 1970;38(2):191-6.
31. Chandler et al. Intravenous iron hydroxysaccharate: establishing the optimum dose (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997;8:217.
32. Roe DJ, Harford AM, Zager PG, Wiltbank TB, Kirilin L, Della Valle AM, et al. Iron utilization after iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: a prospective analysis and comparison of two agents. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(6):855-60.
33. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28(4):529-34.
34. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA. Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1-12.
35. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextran. *Am J Kidney Dis* 1999;33(3):464-70.
36. Hansira RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243(17):726-31.



## Hepatite C e nefropatia

Cynthia K. S. Vieira<sup>1</sup>, Mariane Lacerda<sup>2</sup>, Alexandre V. Mussato<sup>2</sup>,  
Luiz Felipe Gonçalves<sup>3</sup>

**OBJETIVOS:** *Vários estudos associam a infecção crônica pelo vírus da hepatite C a manifestações extra-hepáticas, incluindo glomerulopatias. O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão da literatura sobre as manifestações renais da hepatite C e apresentar os resultados sumarizados de estudo que buscou avaliar a associação de alterações urinárias assintomáticas em doadores de sangue com anticorpos anti-VHCHC positivo.*

**MATERIAIS E MÉTODOS:** *Realizou-se um estudo transversal, contemporâneo, controlado e aberto no período de julho de 1997 a março de 1998 no Serviço de Nefrologia do HCPA para avaliar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do vírus da hepatite C. Foram incluídos no estudo os 58 doadores de sangue VHC+ e 128 doadores VHC- (grupo controle) que não apresentavam história de doença hepática ou renal ou outros marcadores virais positivos. Avaliou-se a prevalência de hematúria (> 5 hemácias/campo de grande aumento no E.Q.U), proteinúria [uma (+) no exame por fita do E.Q.U], microalbuminúria (índice microalbuminúria/creatininúria em amostra isolada > 15,6 mg/g), N-acetil-beta-D-glucosaminidase (> 5,6U/g creatinina).*

**RESULTADOS:** *Não foi constatada anormalidade urinária significativa no grupo VHC+, comparativamente com o grupo controle. A prevalência de hematúria e proteinúria nos grupos VHC+ e VHC- foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,4% x 5,5% , sem diferença estatística entre os 2 grupos.*

**CONCLUSÃO:** *A prevalência de hematúria foi semelhante à da população geral, que oscila entre 3-20%.*

**Unitermos:** *Hepatite C; nefropatia; alterações urinárias assintomáticas.*

### Hepatitis C and nephropathy

**OBJECTIVE:** *Many studies have associated hepatitis C virus infection with extra-hepatic manifestations, including glomerulopathies. Our objective is to present a brief review of the literature regarding renal manifestations of hepatitis C and the summarized results from a study aimed at evaluating the association of asymptomatic urinary abnormalities in anti-HCV positive blood donors .*

**MATERIALS AND METHODS:** *We carried out a cross-sectional, contemporary, controlled, open study from July 1997 to March 1998 at the Nephrology Services at Hospital de Clínicas de Porto Alegre in order to evaluate the prevalence of asymptomatic*

<sup>1</sup> Médica nefrologista.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: lfelipeg@hcpa.ufrgs.br

*urinary abnormalities in hepatitis-C virus carriers. We included 58 blood donors positive for HCV and 128 donors negative for HCV (control group) without history of hepatic or renal disease and without other positive viral markers. We assessed prevalence of hematuria (> 5 red blood cells per high power field in urinary sediment); proteinuria (1 dipstick positive); microalbuminuria (microalbuminuria/creatinine ratio from an isolated sample >15.6 mg/g); and N-acetyl-beta-glucosaminidase (> 5.6 U/g creatinine).*

*RESULTS: The data showed that the group positive for anti-HCV did not present significant urinary abnormalities when compared to a control group. The prevalence of hematuria and proteinuria in the HCV+ e HCV- groups was, respectively, 12.0% x 9.4% and 5.4% x 5.6% with no statistically significant differences.*

*CONCLUSION: The prevalence of hematuria was similar to that found in the general population (3-20%).*

*Key-words: Hepatitis C; nephropathy; asymptomatic urinary abnormalities.*

Revista HCPA 2000;20(3):213-219

## Introdução

Em 1989, graças aos estudos realizados por Choo et al. (1) e Kuo et al. (2), com a utilização de uma técnica de DNA complementar recombinante, utilizando o plasma de chimpanzés, tornou-se evidente a existência de uma forma de hepatite por vírus rotulada de hepatite não A, não B (HNANB), cujo diagnóstico até então se baseava na exclusão das hepatites A e B. Nestes estudos, verificou-se a presença do genoma de um dos vírus da HNANB, denominado vírus da hepatite C (VHC).

A frequência mundial de hepatites pós-transfusões oscila entre 5-15%, sendo que mais de 90% são do tipo HNANB (3). A prevalência do anti-VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina está representada na tabela 1 (4). A prevalência do anti-VHC em doadores de sangue nos EUA é da ordem de 0,7% (3).

A hepatite C caracteriza-se por um curso geralmente assintomático com alta probabilidade de evolução para hepatite crônica. As enzimas hepáticas tendem a flutuar em seus valores ao longo do tempo e não guardam uma correlação direta com os achados histopatológicos. A infecção crônica pelo VHC está associada a várias doenças extra-hepáticas e no rim destacam-se 3 entidades clínico-patológicas: glomerulonefrite proliferativa

crioglobulinêmica, glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulonefrite membranosa, classificadas como doenças induzidas por imunocomplexos (5), com apresentação clínica geralmente manifesta por síndrome nefrótica. Dados de anormalidade no sedimento urinário em pacientes com infecção crônica pelo VHC são variáveis na literatura: 9,1% (hematúria microscópica) (6), 9,4% (hematúria microscópica glomerular e não glomerular) (7); 12,2% (micro-hematúria e proteinúria) (8).

A patogênese da doença renal associada à hepatite C permanece definida de forma incompleta, mas a maioria das evidências sugere que o comprometimento renal resulta do depósito de imunocomplexos no subendotélio e mesângio (9,10). Proteínas específicas relacionadas ao VHC foram recentemente detectadas em estruturas glomerulares ou túbulo intersticiais, em pacientes com crioglobulinemia mista tipo II com VHC-RNA (9). As glomerulonefrites membranoproliferativas, com ou sem crioglobulinemia, seriam as lesões mais comuns (10). A hepatite C associada à doença renal pode progredir para a insuficiência renal em estágio final com necessidade de diálise em cerca de 10% dos casos (10).

Estudos recentes, como o de Lopes (11), demonstram a associação de atividade

**Tabela 1.** Prevalência do anti-VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina

País	n	%
Argentina	106.306	0,8
Brasil	7.557	1,6
Costa Rica	450	0,0
Chile	2.000	0,9
El Salvador	500	1,2
Guatemala	500	0,6
Honduras	500	0,8
México	9.566	1,0
Nicarágua	530	1,7
Venezuela	22.427	0,7
Uruguai	10.127	0,6

Modificado (4).

inflamatória hepática atribuída à hepatite C e glomerulopatia com hepatite C associada à glomerulonefrite membranoproliferativa em três pacientes, e glomerulonefrite mesangial em um paciente. A ocorrência de doença hepática ativa nestes casos e viremia com alterações urinárias que melhoraram após a terapêutica para hepatite C sugerem a etiologia viral no desenvolvimento da doença renal (11). Também no estudo de Johnson (12), no qual pacientes anti-VHC+ apresentavam proteinúria nefrótica e não nefrótica, com sinais clínicos infreqüentes de doença hepática (18%) e testes de função hepática alterados (66%), foi demonstrado alta prevalência de hepatite crônica ativa pela biópsia hepática (16/18 pacientes). Neste mesmo estudo, nos pacientes que receberam interferon alfa, houve redução da proteinúria, porém sem melhora da função renal. A biópsia renal revelou glomerulonefrite membranoproliferativa ou proliferativa aguda. Após a suspensão do alfa interferon, houve casos de recidiva da viremia e da proteinúria.

Estes dados de literatura sugerem existir uma relação causal entre hepatite C (especialmente com hepatite crônica ativa) e o desenvolvimento de glomerulopatia, principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa (6,10,12-15). O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão da literatura

sobre as manifestações renais da hepatite C e apresentar os resultados sumarizados de estudo que buscou avaliar a associação de anormalidades urinárias assintomáticas com o estado de anti-VHC+.

## Materiais e métodos

Realizou-se um estudo transversal, contemporâneo, controlado e aberto no período de julho de 1997 a março de 1998 no Serviço de Nefrologia do HCPA para avaliar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do vírus da hepatite C. Foram incluídos no estudo os 58 doadores de sangue VHC+ e 128 doadores VHC- (grupo controle) que não apresentavam história de doença hepática ou renal ou outros marcadores virais positivos. Avaliou-se a prevalência de hematúria ( $\geq 5$  hemácias/campo de grande aumento no exame qualitativo de urina - EQU) (16,17), proteinúria (uma cruz no exame por fita do EQU) (18,19), microalbuminúria (índice microalbuminúria/creatininúria em amostra isolada  $> 15,6$ ) (20) e N-acetil-beta-D-Glucosaminidase urinária (NAG  $> 5,6$ ) (21). Na análise estatística, empregou-se o método de Mann Whitney e a distribuição  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher quando indicados,

adotando-se um nível de significância de 0,05.

## Resultados

A amostra em estudo ficou constituída por 186 doadores de sangue, sendo 58 (31,2%) do grupo VHC+ e 128 (68,8%) do grupo VHC-. Verificou-se que a cor branca e o sexo masculino predominaram nos 2 grupos e que o grupo VHC+ apresentou uma freqüência significativamente aumentada em relação ao uso de antiinflamatório não esteróide (25,9% x 8,6%,  $P = 0,003$ ), álcool (62,0% x 27,0%,  $P = < 0,001$ ), transfusão de sangue (12,0% x 2,4%,  $P = 0,006$ ) e uso de drogas (24,13% x 3,9%,  $P = < 0,001$ ). Como era esperado, a freqüência de indivíduos com enzimas hepáticas elevadas (AST, ALT e GGT) foi significativamente maior no grupo VHC+ (AST: 15,5% x 3,2%,  $P = 0,004$ , Fisher; ALT: 13,8% x 0,8%,  $P = 0,001$ , Fisher; GGT: 29,3% x 13,5%,  $P = 0,004$   $\chi^2$ ). Observou-se também um aumento significativo da creatinina sérica no grupo VHC+, embora os valores estejam dentro dos limites de normalidade do teste ( $0,8 \pm 0,1$  x  $0,7 \pm 0,1$ ,  $P = 0,004$ ).

Na tabela 2 são apresentados os dados relativos aos parâmetros urinários avaliados nos

grupos VHC+ e VHC-.

Constatou-se que a prevalência de hematuria e proteinúria nos grupos VHC+ e VHC- foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,2% x 5,5%. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de hematuria e proteinúria isolados nos 2 grupos em estudo ( $P = 0,57$ -  $\chi^2$  e  $P = 1,0$  – Fisher). Também não houve diferenças com significância estatística na prevalência dos outros parâmetros urinários analisados.

Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de hematuria e proteinúria ( $P = 0,011$ ), proteinúria e cilindrúria ( $P < 0,001$ ), proteinúria e índice de microalbuminúria elevado ( $P < 0,001$ ), assim como se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de NAG elevada e índice de microalbuminúria elevada ( $P = 0,02$ ).

## Discussão

O presente trabalho não comprovou a associação de alterações urinárias e presença

**Tabela 2.** Dados laboratoriais urinários

	VHC+	VHC-	P
Hematuria [ S/N (%) ]	7 /51(12,0%)	12/116 (9,4%)	0,574 <sup>a</sup>
Proteinúria [S/N (%) ]	3/55(5,2%)	7/121 (5,5%)	1,000 <sup>b</sup>
Cilindrúria [S/N (%) ]	2/56(3,4%)	6/122 (4,7%)	1,000 <sup>b</sup>
Microalbuminúria (média + dp)	10,5+ 22,5	8,7 + 12,2	0,560 <sup>c</sup>
UACR ( média + dp )	11,7+42,9	11,4+ 26,3	0,058 <sup>c</sup>
UACRALT [S/N (%) ]	5/53(8,7%)	20/108(15,6%)	0,249 <sup>b</sup>
NAG ( média + dp )	3,2 + 1,8	4,2 + 3,3	0,232 <sup>c</sup>
NAGALT [S/N (%) ]	7/51(12,0%)	3/105(18%)	0,311 <sup>a</sup>
HEMPROT [S/N (%) ]	9/49(10,5%)	16/112(12,5%)	0,576 <sup>a</sup>
HEMUACR [ S/N (%) ]	11/47(19,0%)	28/100(22,0%)	0,652 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $\chi^2$

<sup>b</sup> Fisher.

<sup>c</sup>Mann Whitney.

UACR = índice de microalbuminúria/ creatinínúria; UACRALT = índice de microalbuminúria/ creatinínúria elevado (> 15 mg/g); NAGALT = NAG elevada (> 5,6 U/g creatinínúria ); HEMPROT= hematuria ou proteinúria; HEMUACR= hematuria e ou microalbuminúria elevada.

de anticorpos contra o VHC. Estes resultados suscitam algumas indagações que serão discutidas a seguir.

Existe associação entre nefropatia e hepatite C? Nas revisões que geraram todas as discussões em foco, dois delineamentos principais são utilizados. Em um deles, avaliam-se inicialmente pacientes portadores de nefropatia e, posteriormente realiza-se a investigação quanto à presença de marcadores para infecção pelo vírus da hepatite C (6,11,12,14,22-28). Na outra abordagem, selecionam-se inicialmente portadores de doença hepática crônica atribuída ao vírus C, avaliando subseqüentemente a presença de doença renal, como proteinúria nefrótica ou não nefrótica e insuficiência renal (8-10,13,22,29). Estes estudos utilizaram pacientes portadores de anticorpos contra o VHC com doença hepática estabelecida, alguns com cirrose, e nefropatia clinicamente manifesta com insuficiência renal e síndrome nefrótica, cujas biópsias renais revelavam principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa. Seus resultados sugerem fortemente a associação entre nefropatia e hepatite C. No presente estudo, partiu-se do sentido inverso: foram utilizados doadores de sangue, pessoas consideradas sadias, sem história de nefropatia ou hepatopatia, fatores de exclusão do trabalho e desta forma selecionados os dois grupos VHC+ e VHC-. Procurou-se avaliar uma possível manifestação inicial de doença renal através da detecção de alterações urinárias assintomáticas seja por proteinúria, microalbuminúria e/ou hematúria. Observou-se que não houve diferença com significância estatística na análise destas prevalências entre os grupos VHC+ e VHC-. Tal enfoque é original, encontrando-se poucos dados semelhantes na literatura. Uma publicação recente de pesquisa realizada no Brasil (7) descreve os resultados de um acompanhamento de alterações urinárias em 53 pacientes com hepatite C crônica, num período de 6 meses, complementado pelas biópsias hepática e renal. Como conclusão, foi encontrada uma prevalência de hematúria microscópica de 9,4%. Tais dados são semelhantes aos encontrados no presente estudo. Portanto, a prevalência de hematúria microscópica em

indivíduos anti-VHC+ não parece diferir da população geral, que é de 3-20% (30,31).

Tal associação seria causal? Enquanto os estudos relacionados nos parágrafos anteriores, com fortes argumentos baseados em achados clínicos, laboratoriais, histológicos e com ensaios terapêuticos, sugerem esta associação causa e efeito (6,10-12,14,22,32-34), o extenso estudo de Wang (35) conclui haver coincidência entre doença glomerular e infecção pelo vírus da hepatite C, e não causa e conseqüência. Adicionalmente, alguns trabalhos demonstram depósitos de imunocomplexos nos glomérulos (22) associados a proteínas do VHC nos glomérulos (9) e o antígeno VHC (*core*) detectado por imunofluorescência em glomérulos (28). Em conclusão, os nossos resultados, embora não confirmem, também não contrariam a provável associação entre hepatite C e nefropatia, pois na amostra estudada é desconhecida a fase evolutiva da doença hepática: esta provavelmente se encontra em fase inicial, quando ainda não ocorreu o desenvolvimento de hepatopatia ou nefropatia.

## Referências

1. Choo Q, Kuo G, Weiner AJ, Overby Bradley DW, Houghton M. Isolation of c DNA clone derived from a blood born non A, non B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redecker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
3. Silva LC. Epidemiologia. In: Silva LC. Hepatites agudas e crônicas. 2ª edição. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 73-87.
4. Fay O, Schatzmayer H, Visona C, Brahn J, Garrassini N, Russi C, et al. Prevalence of HCV antibodies in Latin America. *Hepatology* 1984;19:601-3.
5. Morales JV. Glomerulopatias primárias. In: Barros E, Manfro R, Thomé F, Gonçalves LF. Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento. 1ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994. p. 67-77.
6. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al.

- Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328(7):465-70.
7. Lopes LV, Lopes EPA, Ferraz ML, Silva A E, Kirsztajn G, Sesso R, et al. Urinary abnormalities in chronic hepatitis C – a follow -up study [letter]. *Nephron* 1998;78:237.
  8. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998;37(10):836-40.
  9. Sansonno D, Gesualdo I, Manno C, Schena FP, Dammaco F. Hepatitis C virus-related in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1999;25(5):1237-44.
  10. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106(3):347-54 .
  11. Lopes LM, Lopes EP, Silva AE, Abreu PF, Kirsztajn GM, Pereira AB, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(1):1-6.
  12. Jonhson RJ, Gretch DR , Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, et al. Hepatitis C virus – associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994;46(6):1700-4.
  13. Ezaki Y , Tanaka U, Minoshima S, Endou M, Kuwaki K, Arimura Y, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with type C virus hepatitis and decrement of proteinuria by interferon-alpha therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41(2)83-8.
  14. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):1991-7.
  15. Hiranaka K, Mizushima M, Tsuji O, Matsuki T, Matsuda M, Makino H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with hepatitis C virus infection and IgA deficiency. *Nephron* 1997;76:222-4.
  16. Fogazzi GB , Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996;72:125-34.
  17. Ximenes S, Claro JA. Hematúria. *Rev Bras Med* 1998;55(8):556-66.
  18. Davidson MB, Smiley JF. Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin-creatinine ratio. *J Diabetes Complications* 1999;13(1):52-5.
  19. Norman ME. An office approach to hematuria and proteinuria. *Pediat Clin North Amer* 1987;34(3 ):545-60.
  20. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A , Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997;20(4):516-19.
  21. Horak E. Spectrophotometric assay for urinary N acetyl glucosaminidase. *Clin Chem* 1984;27:1180-5.
  22. Altraif IH, Abdulla AS, Al Sebayel MI, Said RA, Al Suhaibani MO, Jones AA. Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1995;15(5):407-10.
  23. Cosio F, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain M, Sedmak D, Ferguson R. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidney . *Am J Kid Dis*1996;28:752-8.
  24. Stehman-Breen C, Alpers CE, Couser WG, Wilsom R, Johnson RJ. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1996;44:(3):141-47.
  25. Stehman–Breen C, Wilson R, Alpers CE, Gretch D, Jonhson RJ. Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(3):28-94.
  26. Stehman–Breen C, Alpers CE, Fleet WP, Jonhson RJ. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron* 1999;81(1):37-40.
  27. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(2):220-3.
  28. Yamabe H, Inuma H, Osawa H, Kaizuma M, Tamura N, Tsunoda S, et al. Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1996;72:741-3.
  29. Kendrick EA, Mcvicar JP, Kowdley KV, Bronner MP, Emond MJ, Alpers CE, et al. Renal disease in hepatitis C-positive liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63(9):1287-93.

30. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992;148:788-90.
31. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986;256:224-9.
32. Lopes LM, Lopes EP, Silva E, Kirsztajn GM, Pereira A B, Sesso RC, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in primary glomerulonephritis in Brazil. *Am J Nephrol* 1998,18(6):195-7.
33. Mazzaro C, Pozzato G, Zorat F, Panarello G, Silvestri F, Barillari G, et al. Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(1):45-53.
34. Pucillo LP, Agnello V. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis B and C viral infections from viruslike particles in the cryoprecipitate to viral localization in para mesangial deposits, problematic investigations prone to artifacts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):465-70.
35. Wang HY, Wang L, Zhang GQ. Is there hepatitis C virus associated glomerulonephritis? *Chung Hua Nei Tsa Chih* 1994;33(6):402-4.

## Tratamento da nefropatia lúpica severa: efeito da ciclofosfamida endovenosa prolongada e intermitente

José V. Morales<sup>1</sup>, Francisco J. Veronese<sup>2</sup>, Raimar Weber<sup>3</sup>, Charles L. Klamt<sup>3</sup>, Roberto Berdichewisk<sup>2</sup>

**OBJETIVOS:** A ciclofosfamida intravenosa é amplamente usada no tratamento da nefrite lúpica. Para analisar os desfechos a longo prazo, estudamos 54 pacientes tratados com ciclofosfamida no período compreendido entre 1989 e 1999.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Quarenta e dois pacientes foram incluídos no estudo. As biópsias renais revelaram, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, nefrite lúpica classe III em 16,7% dos pacientes e classe IV em 83,3%. No início do tratamento, médias de creatinina sérica e proteinúria foram, respectivamente de  $3,1 \pm 2,5$  mg/dl e  $7,2 \pm 5,4$  g/24h/1.73m<sup>2</sup>. Oitenta e oito por cento dos pacientes tinham proteinúria nefrótica, e em 83,3% a creatinina sérica era maior que 1,2 mg/dl. A duração média da nefrite anterior ao tratamento era de 10 meses, porém em 52% dos pacientes a duração era inferior a 6 meses. O seguimento médio desde o início do tratamento até os desfechos avaliados (insuficiência renal crônica terminal ou morte) foi de  $72,2 \pm 36,3$  meses. Os pacientes receberam tratamento imunossupressor de acordo com o protocolo do National Institutes of Health dos Estados Unidos. Os pacientes foram classificados de acordo com a resposta clínico-laboratorial em remissão completa, remissão parcial ou falha do tratamento.

**RESULTADOS:** Remissão total ou parcial foi alcançada em 70% dos pacientes no final do primeiro ano, e 62,5 % se mantiveram em remissão no final do terceiro ano. A sobrevida renal atuarial no 3º, 5º e 10º anos foram de 90,2%, 90,2% e 77,67%, respectivamente. Um paciente evoluiu para óbito e cinco necessitaram iniciar hemodiálise. Efeitos adversos do tratamento imunossupressor foram infecção respiratória (19,0%), Herpes Zoster (7,1%), amenorréia transitória (9,5%) e permanente (2,3%), necrose avascular de fêmur (4,7%) e sepse (2,3%). No período de seguimento não foi observada a ocorrência de cistite hemorrágica ou neoplasia.

**CONCLUSÕES:** Concluímos que ciclofosfamida endovenosa foi efetiva no controle da nefrite lúpica aguda e na manutenção da função renal a longo prazo, sem a ocorrência de efeitos adversos sérios.

**Unitermos:** Nefropatia lúpica; lúpus eritematoso sistêmico; ciclofosfamida; imunossupressores.

---

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: mmorales@terra.com.br

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



**Treatment of severe lupus nephritis: effect of prolonged and intermittent intravenous cyclophosphamide**

**OBJECTIVE:** Intravenous cyclophosphamide is widely used in the treatment of lupus nephritis. In order to analyze long-term outcome in patients with severe lupus nephritis, we studied 54 patients treated with cyclophosphamide at our services between 1989 and 1999.

**MATERIALS AND METHODS:** Our study included 42 patients. According to World Health Organization classification, the initial renal biopsy indicated lupus nephritis class III in 16.7% patients and class IV in 83.3%. The average serum creatinine and proteinuria at the beginning of treatment were, respectively  $3.1 \pm 2.5$  mg/dl and  $7.2 \pm 5.4$  g/24h/1.73m<sup>2</sup>. Eighty-eight percent of patients had nephrotic range proteinuria and 83.3% had serum creatinine levels higher than 1.2mg/dl. The mean duration of nephritis before treatment was 10 months; however, in 52% of patients it was less than 6 months. Average follow-up time from the beginning of treatment to outcome (end-stage renal disease or death) was  $72.2 \pm 36.3$  months. Patients received immunosuppressive therapy according to the National Institutes of Health protocol and were classified, according to clinical and laboratory response into complete remission, partial remission, or treatment failure.

**RESULTS:** Total or partial remission was achieved in 70% of patients by the end of the first year; 62.5 % of patients were kept in remission up to the third year. The 3, 5, and 10-year actuarial renal survival rates were of 90.2%, 90.2%, and 77.67%, respectively. One patient died and 5 had to start hemodialysis. The adverse effects of immunosuppression were respiratory infection (19.0%), Herpes Zoster (7.1%), temporary (9.5%) and permanent (2.3%) amenorrhea, avascular necrosis of the femoral head (4.7%), and sepsis (2.3%). Neither hemorrhagic cystitis nor neoplasia were observed during follow-up.

**CONCLUSIONS:** We concluded that intravenous cyclophosphamide was effective in the control of acute lupus nephritis and in the maintenance of long-term renal function without serious adverse events.

**Key-words:** Lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; cyclophosphamide; immunosuppression.

---

Revista HCPA 2000;20(0):220-230

## Introdução

A nefropatia lúpica ocorre na maioria dos casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES) (1,2). Em pacientes com glomerulonefrite proliferativa severa focal (classe III da Organização Mundial de Saúde - OMS), ou difusa, (classe IV da OMS), o regime com prednisona inicial por 60 a 90 dias, seguido de imunossupressão prolongada, é mais eficiente em controlar a atividade inflamatória da nefrite

aguda e prevenir a cicatrização renal, reduzindo assim os riscos de insuficiência renal crônica irreversível (1-3). Tendo em vista que os episódios de recidiva da nefrite lúpica são muitas vezes assintomáticos e resultam cumulativamente em cicatrização, atrofia e fibrose, tem-se recomendado vários regimes com imunossupressão prolongada (1-8). A ciclofosfamida tem se mostrado superior ao tratamento com azatioprina (2,3,9) e à

pulsoterapia mensal com metilprednisolona por 12 a 36 meses (1,6). Em pacientes com nefropatia lúpica severa, tratamentos de curta duração podem suprimir a atividade inflamatória da doença, mas a terapia prolongada é necessária para induzir remissões completas. Estudos do National Institutes of Health dos Estados Unidos (NIH) (2,3) demonstraram que apenas 10% dos pacientes tratados com ciclofosfamida oral ou endovenosa prolongada evoluíram para insuficiência renal crônica terminal, contra 50% dos pacientes tratados somente com prednisona. Outros ensaios clínicos randomizados, com um número razoável de pacientes, têm demonstrado resultados semelhantes (4,6,8).

O uso da ciclofosfamida endovenosa prolongada é relativamente seguro, desde que haja uma seleção criteriosa dos pacientes com base em um rigoroso controle clínico e laboratorial (1,3,5,6). Mesmo submetendo os pacientes a um controle estrito, podem ocorrer efeitos colaterais importantes como amenorréia sustentada, infecções virais ou bacterianas e cistite hemorrágica. Não está comprovado que as neoplasias possam ocorrer com maior frequência nesses pacientes (6). É importante que, ao mesmo tempo, se controlem outros fatores de progressão da doença renal - hipertensão, dislipidemia, obesidade - e os decorrentes do lúpus eritematoso sistêmico - como infecções, cardiopatia e comprometimento do sistema nervoso central.

Uma análise mais detalhada dos ensaios clínicos que utilizaram imunossupressão prolongada mostra populações heterogêneas tratadas com esquemas terapêuticos diferentes. Pode-se citar como potenciais fatores de confusão nesses estudos o predomínio de uma etnia (caucasóide ou negróide), inclusão e tratamento de formas não proliferativas de glomerulopatia (classes I, II ou V da OMS) e pacientes em diferentes estágios da doença (10,11). Alguns estudos excluíram casos com insuficiência renal grave e com nefropatia de longa duração antes do tratamento (6,12).

A eficácia dos tratamentos na fase aguda pode ser avaliada por marcadores clínicos e laboratoriais, como resolução dos sintomas, normalização ou melhora do sedimento

urinário, proteinúria e creatinina sérica (9,11). Desfechos como mortalidade e evolução para insuficiência renal crônica terminal somente podem ser avaliados com observações prolongadas. A proteinúria não é um bom marcador de resposta clínica, pois ela pode indicar tanto um processo ativo e potencialmente reversível como dano glomerular irreversível. Independente do critério que se empregue para definir remissão, cura, cicatrização ou outro, o tempo de observação deve ser prolongado. Durante o curso da imunossupressão, podem ocorrer, a longo prazo, recidivas da nefrite em 25% e 46% dos pacientes até o quinto e 10º anos, respectivamente (13).

Apesar do inegável avanço obtido com o tratamento imunossupressor em pacientes com nefropatia lúpica severa, algumas questões permanecem em aberto, como a seleção dos pacientes, a duração do tratamento, as combinações de esquemas imunossupressores e o uso de novas drogas em pacientes resistentes ao tratamento convencional, ou que apresentem para efeitos intoleráveis aos corticosteróides e citotóxicos (12,14-16).

Objetivamos neste estudo avaliar a resposta clínica, a sobrevida renal e os efeitos adversos da ciclofosfamida em pacientes com nefrite lúpica proliferativa focal ou difusa (classes III ou IV) tratados com pulsos de ciclofosfamida endovenosa intermitente por período prolongado.

### **Seleção de Pacientes**

Entre julho de 1989 e junho de 1999 foram atendidos no ambulatório de Glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 92 pacientes com nefropatia lúpica, dos quais 54 foram classificados como classe III e IV da OMS.

Os pacientes foram incluídos neste estudo com base nos seguintes critérios: 1) diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) pelos critérios definidos pelo American College of Rheumatology e revisados por Tan et al. em 1982 (17); 2) nefrite lúpica ativa classe III ou IV na biópsia renal prévia ao tratamento imunossupressor; 3) pelo menos 6 meses de

tratamento imunossupressor. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentassem quaisquer dos seguintes critérios: 1) uso de algum agente citotóxico, metilprednisolona ou prednisona nos 60 dias anteriores ao início do protocolo; 2) pacientes com gestação ou que desenvolveram diabetes melitus tipo II ao longo do estudo; 3) hipersensibilidade ou outras contra-indicações ao uso de metilprednisolona, prednisona e/ou ciclofosfamida.

### **Protocolo medicamentoso**

Os pacientes receberam, no início do tratamento, pulso de metilprednisolona na dose de 7mg/kg/dia por 3 a 5 dias. Depois, foi iniciada prednisona na dose diária de 1mg/kg por 60 a 90 dias, reduzida lentamente durante um período de 60 a 90 dias, até uma dose de manutenção de 0,2 mg/kg/dia.

No segundo ou terceiro mês após o início do tratamento, os pacientes receberam terapia citotóxica com ciclofosfamida, conforme o protocolo proposto pelo NIH (3-5,18), com dose mensal de 0,5 a 1,0 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal nos primeiros 6 meses, e após, doses trimestrais por 1 a 4 anos. A ciclofosfamida foi infundida até 1994 em um período de 4 horas, e após, a infusão passou a ser feita em 3 horas.

*Dose de Ciclofosfamida:* Pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) > 30 ml/min receberam dose inicial de 0,75 g/m<sup>2</sup>, enquanto que aqueles com DCE < 30ml/min receberam dose inicial de 0,5 g/m<sup>2</sup>. O ajuste da dose após cada infusão baseou-se na contagem de leucócitos no 130 dia após a injeção da droga: se a contagem de leucócitos no nadir fosse  $\geq 3000$ , a dose de ciclofosfamida era aumentada em 25%, até um máximo de 1,0 g/m<sup>2</sup>; se a contagem de leucócitos no nadir fosse  $\leq 2000$ , a dose de ciclofosfamida era reduzida em 25%.

*Medidas para prevenção de complicações agudas da ciclofosfamida:* Os pacientes eram orientados a ingerir até 2 litros de água durante o período de infusão da ciclofosfamida e manter uma ingestão hídrica elevada nas 24 horas seguintes ao término da

infusão. Nos pacientes com edema, a dose de furosemide era aumentada durante e após a infusão. A partir de 1994, todos os pacientes receberam duas doses de 2-mercaptoetanesulfonato (mesna), uma no início e outra no final da infusão, cada dose equivalente a 20% da dose de ciclofosfamida utilizada.

### **Controle clínico e laboratorial**

No primeiro ano após o início do tratamento, todos os pacientes foram examinados no ambulatório de Glomerulopatias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) mensalmente. Era feito o registro clínico dos principais sintomas e sinais (febre, alterações cutâneas e articulares, edema, peso, pressão arterial, outros sintomas) e dos seguintes dados laboratoriais: exame comum de urina, proteinúria de 24 horas, uréia, creatinina, hemograma, fator antinuclear (FAN) e frações C3 e C4 do complemento. Naqueles pacientes com síndrome nefrótica na apresentação inicial eram dosados também albumina, colesterol total e triglicerídeos até a remissão do quadro clínico. A cada 3 meses eram feitas dosagens de bilirrubinas, aminotransferases e anticorpo anti-DNA. No 130 dia após a injeção endovenosa de ciclofosfamida, era feito um controle clínico e hemograma. Os pacientes foram acompanhados por no mínimo 6 até 120 meses. A cada 12 meses, eram avaliados para decisão sobre a continuidade ou interrupção do tratamento. Todos os pacientes com síndrome nefrótica ou com glomerulonefrite rapidamente progressiva foram tratados inicialmente em regime hospitalar.

Na análise da resposta ao tratamento, foram adotados os seguintes critérios (18,19), analisados no primeiro, terceiro, quinto e 10<sup>o</sup> anos de seguimento: Remissão total: 1) proteinúria inferior a 0,5 g em 24 horas e 2) aumento da creatinina sérica não superior a 15% do valor basal e estável nos últimos 6 meses; Remissão parcial: 1) proteinúria entre 0,5 e 3,5 g/1,73 m<sup>2</sup>/24 horas e 2) aumento da creatinina sérica inferior a 50% dos valores basais; Falha ou resistência ao tratamento: 1) proteinúria > 3,5 g/1,73 m<sup>2</sup>/24 horas e 2) aumento da creatinina sérica superior a 50%

dos valores basais.

Foi definido como desfecho primário a resposta clínica ao tratamento imunossupressor (total, parcial ou falha no tratamento). Como desfechos secundários, foram avaliados a evolução para insuficiência renal crônica terminal (ingresso em diálise) e óbito.

### Análise estatística

Na análise descritiva, foi utilizado o teste do  $\chi^2$  e o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre variáveis prognósticas (sexo, hipertensão arterial, níveis de creatinina sérica e proteinúria iniciais, presença de crescentes na biópsia) e a ocorrência ou não dos desfechos (IRCT ou óbito e resposta ao tratamento). O teste t de Student para amostras independentes foi empregado na comparação de médias das variáveis de razão (tempo anterior ao tratamento, proteinúria e creatinina iniciais) entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram os desfechos. O teste t de Student para amostras pareadas foi usado para avaliar a diferença entre as médias de proteinúria e creatinina do início e do fim do tratamento. A sobrevida renal cumulativa foi calculada pelo método atuarial de Kaplan-Meier. Foi considerado tempo "0" o início da terapia imunossupressora. Na análise univariada, o teste log-rank foi usado para comparar curvas de sobrevida renal quando os pacientes foram agrupados de acordo com as variáveis prognósticas citadas acima. Foram considerados significativos os valores de *P* menores que 0,05.

### Resultados

As principais características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes no início do tratamento são mostradas nas tabelas 1 e 2.

Dos 42 pacientes que entraram no estudo, um evoluiu para o óbito por sepse após 6 meses de tratamento, e cinco para insuficiência renal crônica terminal aos 12, 24 (2 pacientes), 72 e 110 meses de tratamento. Dos 36 pacientes restantes, 21 continuavam

em acompanhamento ao término do estudo, e houve perda do seguimento em 15 casos.

A resposta clínica até o décimo ano de seguimento é mostrada na tabela 3. Foi verificada remissão total ou parcial da nefrite lúpica em 70% dos pacientes no primeiro ano, sendo que 62,5% mantiveram-se em remissão até o final do terceiro ano de tratamento.

A proporção de pacientes com proteinúria nefrótica no início e no final do tratamento foi 88,1% e 19%, respectivamente ( $P < 0,001$ ) (tabela 4). Creatinina sérica  $> 1,2$  mg/dl foi verificada em 83,3% e 54,7% no início e no final do tratamento, respectivamente ( $P = 0,005$ ). O tratamento imunossupressor reduziu a proteinúria em média 5,0 g/1,73m<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ), e reduziu a creatinina sérica em média 1,1 mg/dl ( $P = 0,01$ ).

A sobrevida renal cumulativa é apresentada na figura 1. Aos 3, 5 e 10 anos, a sobrevida renal foi de 90,2%, 90,2% e 77,6%, respectivamente.

Não houve associação entre a resposta clínica (remissão ou falha no tratamento) com as variáveis sexo, raça, hipertensão arterial, presença de crescentes na biópsia, duração da nefropatia antes do tratamento e níveis de creatinina sérica e proteinúria iniciais em nenhum período de tratamento. No entanto, houve uma tendência à hipertensão arterial estar associada à resistência ao tratamento no terceiro ano ( $P = 0,082$ ), com um risco relativo (RR) de 3,33 (IC:0,97-11,4). Também não houve associação entre estas variáveis com os desfechos IRCT ou óbito. Entretanto, foi verificada novamente uma tendência à associação entre hipertensão arterial e evolução para IRCT ou óbito ( $P = 0,058$ ), com um RR de 4,5 (IC:0,93-21,4), como mostra a figura 2. Este risco eleva-se para 8,6 (IC: 1-69,7;  $P = 0,028$ ) quando se considera apenas o desfecho hemodiálise.

Nos 42 pacientes selecionados para o estudo utilizamos a ciclofosfamida endovenosa 487 vezes. Os efeitos adversos e as respectivas proporções em que foram observados são apresentados na tabela 5. Nenhum caso de cistite hemorrágica ou neoplasia foi observado durante o seguimento.

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínico-laboratoriais dos pacientes com nefropatia lúpica classes III e IV

Sexo Masculino	10 (23,8%)
Idade (anos)	34 ± 12
Creatinina (mg/dl) <sup>a</sup>	3,1 ± 2,5
Proteinúria (g/1,73m <sup>2</sup> /24h)	7,2 ± 5,4
nefrótica (≈ 3,5)	37 (88,1%)
não nefrótica	5 (11,9%)
C3 <sup>a</sup>	51 ± 26,8
C4 <sup>a</sup>	17,4 ± 15,2
HAS (%)	13 (31,0%)
Duração da nefropatia (meses)	5 <sup>b</sup>
< 6	22 (52,4%)
6 a 12	12 (28,6%)
> 12	8 (19,0%)
Classificação histológica (OMS)	
Classe III	7 (16,7%)
Classe IV	35 (83,3%)

<sup>a</sup> Valores normais - Creatinina 0,8 a 1,2 mg/dl; C3 - 90 a 180; C4 - 20 a 50.

<sup>b</sup> Mediana.

## Discussão

Existe consenso na literatura de que pacientes com glomerulonefrite lúpica proliferativa focal (classe III da OMS) ou difusa (classe IV da OMS) devem ser tratados com regimes terapêuticos que incluem o uso inicial de corticóides seguido de um agente citotóxico por período prolongado (1,4,6,8,9,18,20). Na fase inicial da nefrite lúpica aguda, esquemas com metilprednisolona por 3 a 5 dias seguido de prednisona (1 a 1,5 mg/kg/dia) por 60 a 90 dias têm sido recomendados por vários autores

(2,3,18). Para o tratamento de manutenção, com duração de 1 e 5 anos, tem-se utilizado vários agentes citotóxicos (azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida endovenosa) isolados ou em combinações (1-5,7-9,20). A terapia com pulsos de ciclofosfamida endovenosa é superior aos demais esquemas no controle dos sinais de nefrite ativa (4,18) e para reduzir o risco de evolução para insuficiência renal terminal (2,3). Entretanto, a opção por um determinado agente citotóxico deve obedecer, além dos critérios clínicos e laboratoriais, as características

individuais do paciente. Para o tratamento de manutenção a longo prazo, a metilprednisolona por 12 meses (6) ou 36 meses (1) foi inferior ao regime com ciclofosfamida endovenosa na indução de remissão da nefrite lúpica ativa e na prevenção de insuficiência renal crônica terminal.

Na avaliação de novas opções de tratamento da nefrite lúpica, diversos investigadores têm buscado indicadores de eficácia terapêutica como resolução clínica e laboratorial porque períodos muito prolongados são necessários para avaliar desfechos como insuficiência renal terminal e óbito. Entretanto, não há consenso sobre a definição de remissão total ou parcial. Austin et al. (18) estabeleceram o período de 3 anos como o tempo ideal para avaliar a resposta clínica ao tratamento da nefrite lúpica com imunossupressores. Gourley et al. (6) definiram remissão clínica baseados na presença de sedimento urinário inativo e proteinúria de 24 horas menor do que 1,0 g, sem dobrar a creatinina sérica inicial. Estes

autores, avaliando desfechos semelhantes aos utilizados neste estudo, com ciclofosfamida endovenosa versus pulsos mensais de metilprednisolona, obtiveram remissão total ou parcial da nefrite lúpica em 48% dos pacientes no grupo da ciclofosfamida e em apenas 28% daqueles tratados com metilprednisolona. Korbet et al. (19) definiram remissão como creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dl e proteinúria de 24 horas menor do que 0,33 g. Em nosso meio, Martinelli et al. (21), estudando 20 pacientes com lúpus eritematoso severo, tratados com ciclofosfamida endovenosa e com seguimento médio de  $18,0 \pm 14,5$  meses, observaram remissão da síndrome nefrótica em 8 dos 14 casos (57%) incluídos no início do protocolo. Em nosso estudo, 62,5% dos pacientes apresentaram remissão total ou parcial em 3 anos, utilizando como um dos critérios de remissão laboratorial uma proteinúria de 24 horas inferior a 0,5 g.

Os desfechos a longo prazo representam o efeito de múltiplos fatores, além da eficácia

**Tabela 2.** Manifestações clínicas do LES nos 42 pacientes com nefropatia lúpica severa

	n (%)
Artrite	34 (81,6)
Serosite	28 (67,2)
Alterações hematológicas	24 (57,6)
"Rash" malar	23 (55,2)
Úlceras em mucosas	8 (19,2)
Alterações neurológicas	5 (12,0)
Vasculite	5 (12,0)

**Tabela 3.** Resposta após 1, 3, 5 e 10 anos de tratamento imunossupressor em pacientes com nefropatia lúpica severa

	Anos de tratamento			
	1 n = 40	3 n = 33	5 n=25	10 n = 9
Remissão total	5 (12,5%)	13 (32,5%)	10 (25,0%)	7 (17,5%)
Remissão parcial	23 (57,5%)	12 (30,0%)	11 (27,5%)	2 (5,0%)
Resistente	12 (30,0%)	8 (20,0%)	4 (10,0%)	-

Obs.: As percentagens foram calculadas sobre os 40 pacientes que completaram 1 ano de tratamento.

do tratamento imunossupressor. A função renal no início da doença, o número e a intensidade das recidivas durante o tratamento e o controle adequado da hipertensão arterial influenciam a evolução da nefrite lúpica severa. Em nosso estudo, 31% dos pacientes tinham hipertensão arterial e, neste subgrupo, houve uma tendência à menor sobrevida renal em 10 anos. Cameron (9) estimou, a partir de diversos estudos sobre a glomerulonefrite lúpica proliferativa difusa, que a sobrevida do paciente melhorou de 17% no período anterior a 1970 para aproximadamente 80% entre os anos de 1990 a 1995, e neste período, a sobrevida renal foi de 82%. Dooley et al. (20), usando protocolo semelhante ao empregado neste estudo, observaram uma sobrevida renal em 5 anos de 94,5% e 57% para caucasóides e negróides, respectivamente. No presente estudo, analisando a sobrevida renal por raça, não observamos diferença estatística

até o 10º ano de seguimento entre pacientes caucasóides e negróides. Chan et al. (22), avaliando um grupo de 87 pacientes com nefropatia lúpica classe III (4,7%), IV (89,4%) e V (5,9%), relataram uma sobrevida renal de 75% e 64% em 5 e 10 anos, respectivamente. Korbet et al. (19) observaram sobrevida renal de 94% no quinto e 10º anos nos pacientes com remissão total, e de 46% no quinto e 31% no 10º ano nos pacientes sem resposta ao tratamento.

Entretanto, devemos considerar que os critérios de inclusão dos pacientes para o tratamento são diferentes nos diversos estudos (1,2,6-8,22,23) no que se refere à raça, presença ou não de síndrome nefrótica, creatinina inicial, tipo histológico e duração da nefropatia lúpica prévia ao tratamento. Em nosso estudo foram incluídos 88,1% de pacientes com proteinúria nefrótica, 83,3% com

**Tabela 4.** Efeitos da Ciclofosfamida endovenosa sobre a proteinúria e sobre a função renal nos pacientes com nefropatia lúpica severa.

	Avaliação inicial-n (%)	Avaliação final-n(%)
Proteinúria (g/1,73 m <sup>2</sup> /24 h) <sup>a</sup>	7,2 ± 5,4	2,1 ± 2,4
≤ 0,5	-	12 (28,6)
Entre 0,5 e 3,5	5 (21,9)	22 (52,4)
≥ 3,5	37 (88,1)	8 (19,0)
Creatinina sérica (mg/dl) <sup>b</sup>	3,1 ± 2,5	2,1 ± 2,1
≤ 1,2	7 (16,7)	19 (45,2)
Entre 1,2 e 3,5	21 (50,1)	19 (45,2)
> 3,5	14 (33,2)	4 (9,5)

<sup>a</sup>  $P < 0,001$ , avaliação final x avaliação inicial;

<sup>b</sup>  $P = 0,01$ , avaliação final x avaliação inicial

**Tabela 5.** Efeitos adversos do tratamento imunossupressor

	n (%)
Infecção respiratória	8 (19,0)
Amenorréia transitória	4 (9,5)
Herpes Zoster	3 (7,1)
Necrose de cabeça de fêmur	2 (4,7)
Amenorréia permanente	1 (2,3)
Sepse	1 (2,3)

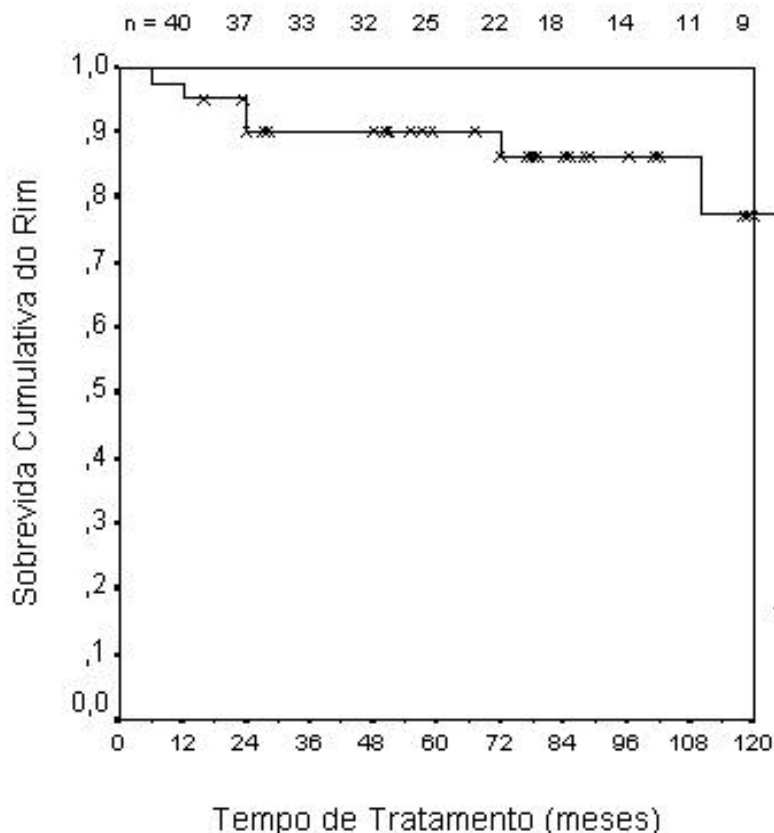


Figura 1: Sobrevivência renal cumulativa global em 10 anos de tratamento da nefrite lúpica severa. Os "x" representam pacientes censurados por término de seguimento.

glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV da OMS) e, em 21% dos casos havia crescentes em mais de 50% dos glomérulos. Esta apresentação clínica e laboratorial caracteriza a severidade da nefrite lúpica na amostra estudada, justificando o emprego de um protocolo mais agressivo e prolongado com o objetivo de controlar as manifestações agudas e preservar a função renal a longo prazo.

O tratamento foi descontinuado prematuramente em dois pacientes: um no sexto mês por insuficiência renal terminal e início de hemodiálise, e em outro paciente no sexto mês por complicações da doença, infecção grave e sepse. Leucopenia e anemia transitória no 13º dia após a infusão foram observadas 63 vezes (13%). Leucopenia com infecções ocorreu 4 vezes: três pacientes com

infecção respiratória e um paciente com peritonite. Herpes Zoster ocorreu em 3 casos (7,1%) e amenorréia transitória ou definitiva em 9,5% e 2,3% dos casos, respectivamente. A dose cumulativa máxima de ciclofosfamida de 200 mg/kg foi ultrapassada somente em dois pacientes. Estes dados são semelhantes aos observados em outros estudos (6,9,20,22).

Considerando que os efeitos adversos do tratamento não foram severos e, na sua maioria, semelhantes aos descritos na literatura (1,2,6,9,22), concluímos que o uso intermitente e prolongado da ciclofosfamida endovenosa, com base em um rígido protocolo de controle, é justificável em pacientes com nefropatia lúpica severa, tanto para controle da atividade imunológica e resolução da nefrite aguda quanto para preservação da função renal a longo prazo.



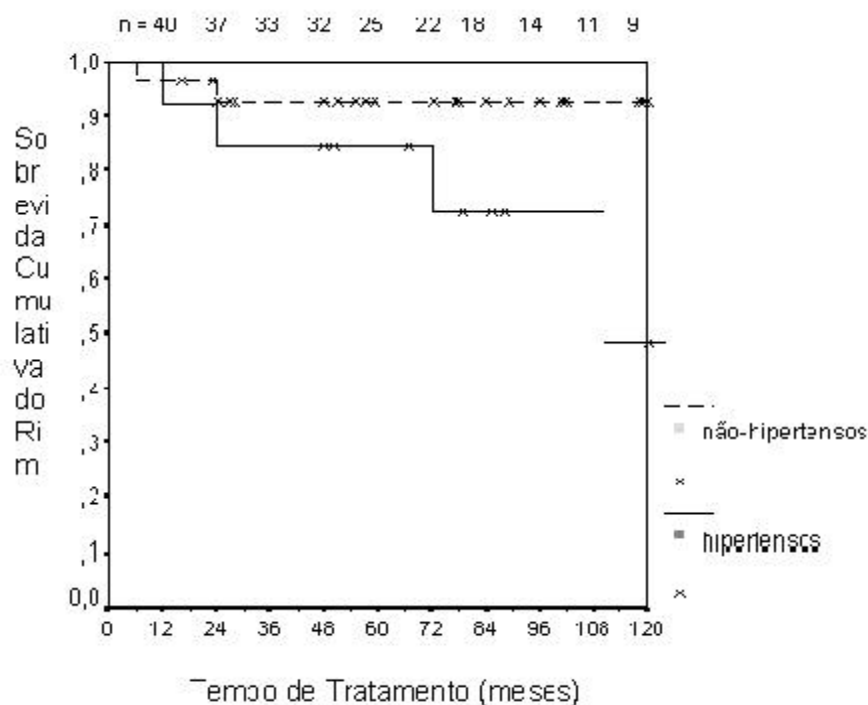


Figura 2: Sobrevivência renal cumulativa estratificada para hipertensão arterial sistêmica (teste log rank,  $P = 0,058$ ). Os "x" representam pacientes censurados por término de seguimento.

## Referências

- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, LeRiche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
- Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1982;96:728-36.
- Balow JE, Austin HA 3d, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984;311(8):491-5.
- Gourley MF, Austin HA 3d, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination in patients with Lupus Nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of Int Med* 1996;125(7):549-57.
- MC Cune WJ, Golbus J, Zelders W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effect of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;318:1423-31.
- Valeri A, Rhadhakrishnan J, D'Agati V, Estes D, Kopelman R, Pernis A, et al. IV pulse cytoxan treatment of severe lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.
- Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- Donadio JV, Hart GM, Bergstal H, Holley KE.

- Prognostic determinant in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4:109-15.
11. Austin HÁ 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25:689-95.
  12. Dostál C, Tesai V, Rychlík I, Zabka J, Vencovský J, Bartůnková, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998;7:29-36.
  13. Ciruelo E, de la Cruz J, Lopes I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996;39:2028-34.
  14. Chan TM, Keung Li FU, Colin SO, Tang BSc, Raymond WS, Wong MD, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *The New Eng J Med* 2000;343(16):1156-62.
  15. Balow JE, Howard A, Austin HA 3rd. Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2000;9:107-15.
  16. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
  17. Tan EM, Choen AS, Fries J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
  18. Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Seminars in Nephrology* 1999;19(1):2-11.
  19. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35(5):904-14.
  20. Dooley MA, Hogan S, Jenette C, Falk R, and The Glomerular Disease Collaborative Network. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor survival in black Americans. *Kidney Int* 1997;1188-95.
  21. Martinelli R, Pereira LJC, Santos ESC, Rocha E. Clinical effects of intermittent intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1996;74(2):313-7.
  22. Chan AY, Hooi LS. Outcome of 85 lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide: a single center 10 year experience. *Med J Malaysia* 2000;55(2):14-20.
  23. Schwartz M, Berstein J, Hill GS, Holley K, Phillips EA, and the Lupus Collaborative Study Group. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989;36:891-6.

## O destino dos rins transplantados tratados com OKT3 para rejeição córtico-resistente<sup>1</sup>

Francisco José V. Veronese<sup>2</sup>, Luís Felipe S. Gonçalves<sup>2,3</sup>,  
André Bussmann<sup>2</sup>, Luciano Vilarinho<sup>4</sup>, Vanessa Macedo<sup>4</sup>,  
Roberto C. Manfro<sup>2,3</sup>

*OBJETIVO: Avaliar o efeito do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), utilizado para tratamento de rejeição aguda córtico-resistente em pacientes transplantados renais, em relação à função do rim transplantado e à sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo.*

*PACIENTES E MÉTODOS: Foram estudados 231 pacientes transplantados renais de doador vivo e cadavérico, tendo como imunossupressão de base prednisona, azatioprina e ciclosporina. O diagnóstico de rejeição aguda baseou-se em critérios clínicos e laboratoriais. Sessenta e três (27,2%) pacientes não apresentaram rejeição aguda, 135 (58,4%) tiveram rejeição córtico-sensível e 33 (14,2%) receberam OKT3 para rejeição córtico-resistente. Foram avaliados dados demográficos, função do enxerto, sobrevida do enxerto e do paciente até o quinto ano de transplante, bem como as causas de perda do rim transplantado e de óbito.*

*RESULTADOS: O tempo de anastomose vascular e a prevalência de necrose tubular aguda foram significativamente maiores nos pacientes que receberam OKT3. A média da creatinina sérica do grupo OKT3 não diferiu do grupo com rejeição córtico-sensível. A sobrevida do enxerto no primeiro ano foi significativamente pior no grupo tratado com OKT3 em relação ao pacientes sem rejeição ( $P = 0,001$ ) e com rejeição córtico-responsiva ( $P = 0,04$ ), mas a sobrevida ao final do seguimento não diferiu. Nos transplantes cadavéricos, a diferença ocorreu apenas entre o grupo OKT3 e os pacientes sem rejeição. A sobrevida do paciente em 5 anos foi semelhante entre os 3 grupos. Não houve diferença nas causas de perda do enxerto, mas a proporção de óbitos associados à infecção foi maior nos pacientes que utilizaram OKT3.*

*CONCLUSÕES: O uso de OKT3 como terapia de resgate não esteve associado a uma pior função ou pior sobrevida do enxerto renal em 5 anos, mas no primeiro ano a sobrevida do enxerto foi significativamente menor nos pacientes tratados com OKT3. O emprego de uma imunossupressão mais potente não se refletiu em maior mortalidade até o 5º ano do transplante, mas o grupo que utilizou OKT3 apresentou uma maior incidência de óbitos associados à infecção.*

*Unitermos: Transplante renal; rejeição aguda córtico-resistente; OKT3; sobrevida do enxerto renal.*

- 
- 1 Este trabalho foi publicado parcialmente: Veronese FV, Goncalves LF, Vilarinho LL, Macedo VS, Manfro RC. The fate of renal allografts treated with OKT3 for steroid-resistant rejection. *Transplant Proc*1999;31(7):3016-8.
  - 2 Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: -55+51-3316.8295; e-mail: franvero@via-rs.net
  - 3 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**The fate of renal allografts treated with OKT3 for steroid-resistant rejection**

**OBJECTIVE:** To evaluate the long-term effects of the monoclonal antibody anti-CD3 (OKT3), used to treat steroid-resistant acute renal allograft rejection, on allograft function and long-term allograft and patient survival.

**MATERIALS AND METHODS:** We studied 231 kidney transplants from living and cadaver donors and with prednisone, azathioprine and cyclosporin used for baseline immunosuppression. Diagnosis of acute rejection was based on clinical and laboratory criteria. Sixty-three (27.2%) patients did not present acute rejection, 135 (58.4%) presented steroid-sensitive rejection, and 33 (14.2%) received OKT3 as a rescue therapy for steroid-resistant rejection. We evaluated demographic data, serum creatinine, and allograft and patient survival up to the 5th posttransplant year, as well as causes of graft loss and patient death.

**RESULTS:** Vascular anastomosis time and prevalence of acute tubular necrosis were significantly higher in OKT3-treated patients. Average serum creatinine was not different between steroid-sensitive and steroid-resistant patients. Graft survival in the first year was poorer in the OKT3 group as compared to the non-rejection ( $P = 0.001$ ) and steroid-sensitive rejection ( $P = 0.04$ ) groups; there was no difference, however, in the survival up to the 5th posttransplant year. In transplants from cadaver donors, graft survival was statistically different only between OKT3 and non-rejection patients. Patient survival did not differ between the 3 groups up to the end of the follow-up. There were no differences in causes of graft loss, but the proportion of deaths associated with infection was greater in patients treated with OKT3.

**CONCLUSIONS:** OKT3 used for rescue therapy in steroid-resistant acute rejection was not associated with poorer renal graft function or survival over the 5-year follow-up period. However, graft survival in the first year was significantly poorer in patients that needed OKT3. The use of a more potent immunosuppression did not result in higher mortality rates up to the 5th year of posttransplant, but OKT3-treated recipients presented a higher incidence of deaths related to infection.

**Key-words:** Renal transplantation; steroid-resistant acute rejection; OKT3; kidney graft survival.

---

Revista HCPA 2000;20(3):231-239

## Introdução

Com os protocolos atuais de imunossupressão, a rejeição aguda (RA) ocorre em 30% a 60% dos pacientes transplantados renais. Diversos estudos sugerem que um ou mais episódios de RA, assim como a maior severidade da rejeição, são deletérios para a função e a sobrevida do rim transplantado (1-3). A RA córtico-resistente, mesmo que responsiva a outras medidas como o uso de anticorpos antilinfocitários, parece também estar associada a uma sobrevida menor do

enxerto (4,5), embora outros estudos não tenham mostrado esta diferença (6,7).

O anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3®) tem sido amplamente utilizado para prevenção e tratamento de RA em transplante renal. Em um estudo multicêntrico (8), o OKT3 como tratamento inicial de RA reverteu a rejeição em 94% das vezes, contra 75% do tratamento convencional com corticosteróides. Em relação ao tratamento de RA córtico-resistente, cuja incidência no transplante renal varia de 20% a 40%, está demonstrado que o OKT3 reverte 80% a 90% deste tipo de rejeição

(9,10). Entretanto, apesar de sua eficácia a curto prazo, a sobrevida tardia do enxerto e do paciente não estão bem estabelecidas.

Neste estudo foram avaliadas a função renal e a sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos em pacientes transplantados renais de doador vivo e cadavérico, comparando-se pacientes que nunca apresentaram RA, com RA responsiva a corticosteróides e com rejeição córtico-resistente tratados com OKT3.

## Pacientes e métodos

Duzentos e noventa e um pacientes foram transplantados na Unidade de Transplante Renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1989 e julho de 1996. Foram excluídos 60 pacientes por perda do rim no primeiro mês, uso profilático de OKT3 ou por encaminhamento para outro centro. Dos 231 pacientes incluídos, 168 (72,7%) apresentaram pelo menos um episódio de RA. Foram então categorizados 3 grupos: 1) pacientes sem RA (SR),  $n = 63$  (27,2%); 2) pacientes com RA córtico-sensível (RCS),  $n = 135$  (58,4%); 3) pacientes com RA córtico-resistente que receberam OKT3 (OKT3),  $n = 33$  (14,2%).

Os dados demográficos e clínicos incluídos nesta análise retrospectiva foram idade, sexo, número de transfusões e transplantes prévios, tempo de diálise, tipo de doador, tempo de isquemia fria e de anastomose vascular, necrose tubular aguda (NTA) e rejeição pós-transplante. A creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) e as sobrevidas de enxerto e paciente foram analisadas até o quinto ano pós-transplante.

O critério de perda do enxerto foi retorno à diálise, nefrectomia do enxerto ou óbito com rim funcional. A imunossupressão de base consistiu de prednisona, azatioprina e ciclosporina em todos os casos, exceto nos pacientes HLA-identícos em que se utilizou terapia dupla com prednisona e azatioprina.

O diagnóstico da RA foi estabelecido por dados clínicos, aumento da Cr<sub>s</sub> de 20% sobre o valor basal, ecografia e cintilografia renal com DTPA. Punção aspirativa com agulha fina e biópsia renal percutânea foram realizados nos casos com disfunção primária do enxerto ou por indefinição do diagnóstico. Todos os

pacientes com RA córtico-resistente foram biopsiados antes do OKT3 para confirmação histológica de rejeição em curso. O critério definitivo de RA foi resposta ao tratamento com queda da creatinemia. O tratamento inicial da RA foi pulsoterapia com metilprednisolona (7 mg/kg x 3 a 5 dias), e nos casos córtico-resistentes OKT3 (5 mg/dia x 10 a 14 dias).

Na análise estatística foi utilizado o teste de  $\chi^2$  ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Análise de variância (ANOVA) ou teste de Kruskal-Wallis foram empregados para variáveis contínuas. A sobrevida atuarial do enxerto e do paciente foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre grupos pelo *log-rank test*. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos.

## Resultados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos em relação às variáveis idade, sexo, transfusões e transplantes prévios, tipo de doador e tempo de isquemia fria (tabela 1). Entretanto, o tempo de anastomose e a proporção de pacientes com NTA foi significativamente maior no grupo OKT3, quando comparado aos grupos SR e RCS. Não houve diferença entre os grupos SR e RCS.

Analisando os mesmos parâmetros globalmente por tipo de doador, verificou-se que a proporção de pacientes que utilizou OKT3 nos transplantes de doador cadavérico e de doador vivo foi semelhante (21,6% x 14,5%, respectivamente,  $P = 0,20$ ). Os receptores de rim cadavérico, entretanto, eram mais idosos ( $41 \pm 10$  x  $35 \pm 10$  anos,  $P = 0,0002$ ), com tempo de anastomose mais prolongado ( $49 \pm 19$  x  $43 \pm 13$  min,  $P = 0,04$ ) e maior prevalência de NTA (51% x 20%,  $P = 0,0001$ ), como mostra a tabela 1.

A creatinina sérica foi significativamente maior nos pacientes com rejeição córtico-resistente em relação ao grupo sem rejeição no primeiro e no quinto ano pós-transplante, e mostrou uma tendência a ser também superior no segundo ano (tabela 2). Não houve diferença na função do enxerto em nenhum período entre os grupos SR e RCS, e entre os grupos RCS e OKT3. Analisando separadamente os transplantes cadavéricos, o grupo que utilizou

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos dos grupos sem rejeição (SR), rejeição córtico-sensível (RCS) e rejeição córtico-resistente (OKT3)

	SR	RCS	OKT3
	(n = 63)	(n = 135)	(n = 33)
Idade (anos)	37,2 ± 11,5	38,3 ± 10,5	38,9 ± 12,0
Sexo (M/F)	38/25	83/52	18/15
Transfusões	2,6 ± 5,1	2,8 ± 7,3	2,8 ± 4,5
Retransplantes (%)	4(6,3)	6(4,4)	3(9,1)
Doador (cadaver/vivo)	34/29	80/55	20/13
Isquemia fria (horas)	17,6 ± 4,7	18,3 ± 5,9	19,6 ± 5,0
Anastomose (minutos)	43,2 ± 18,4	45,5 ± 16,7	56,4 ± 23,5 <sup>a</sup>
Necrose tubular aguda (NTA, %)	27(42,8)	55(40,7)	19(57,5) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> OKT3 x SR,  $P = 0,003$ ; OKT3 x RCS,  $P = 0,009$ ; <sup>b</sup> OKT3 x SR,  $P = 0,04$ ; OKT3 x RCS,  $P = 0,02$ .

**Tabela 2.** Função do enxerto renal medida pela creatinina sérica até o quinto ano de transplante

Ano	Creatinina sérica (mg/dl)					
	SR	(n)	RCS	(n)	OKT3	(n)
1	1,30 ± 0,24	(63)	1,65 ± 0,48	(135)	1,84 ± 0,72 <sup>a</sup>	(33)
2	1,36 ± 0,41	(46)	1,63 ± 0,64	(98)	1,96 ± 1,15 <sup>b</sup>	(15)
3	1,52 ± 1,03	(28)	1,80 ± 0,89	(53)	1,99 ± 0,97	(11)
4	1,42 ± 0,53	(18)	1,59 ± 0,67	(34)	1,97 ± 1,26	(9)
5	1,24 ± 0,49	(14)	1,79 ± 0,48	(25)	2,26 ± 2,42 <sup>c</sup>	(8)

<sup>a</sup> OKT3 x SR,  $P = 0,003$ ; <sup>b</sup> OKT3 x SR,  $P = 0,06$ ; <sup>c</sup> OKT3 x SR,  $P = 0,048$ .

OKT3 também mostrou uma pior função do enxerto, sendo a creatinina sérica significativamente maior já ao final do primeiro ano do transplante ( $2,05 \pm 0,77$  x  $1,47 \pm 0,36$  mg/dl,  $P = 0,009$ ).

A análise da sobrevida atuarial do enxerto de forma global mostrou não haver uma diferença estatisticamente significativa até o quinto ano de transplante entre os grupos SR, RCS e OKT3, como mostra a figura 1. A sobrevida do paciente em 5 anos também não diferiu (figuras 1 e 2). Entretanto, considerando a sobrevida do enxerto no primeiro ano, verificou-se que foi significativamente pior nos pacientes que receberam OKT3, em relação

ao grupo sem rejeição ( $64,5\% \times 93,7\%$ ,  $P = 0,001$ ) e com rejeição córtico-sensível ( $64,5\% \times 82,8\%$ ,  $P = 0,04$ ). No segundo ano de transplante, a diferença se manteve, mas apenas entre o grupo OKT3 e o grupo sem rejeição ( $61,9\% \times 91,6\%$ ,  $P = 0,002$ , respectivamente). A sobrevida do paciente até o quinto ano de transplante não diferiu entre os 3 grupos.

Analisando separadamente os transplantes de doador cadáver, a sobrevida global do enxerto em 5 anos no grupo OKT3 foi significativamente pior do que no grupo sem rejeição ( $P = 0,02$ ), mas sem diferença do grupo com rejeição córtico-sensível (figura 3).

A mortalidade foi semelhante nos 3 grupos, até o final do período, como mostra a figura 4.

No final do primeiro ano, a sobrevida do enxerto nos transplantes cadavéricos foi 86,3%, 73,9% e 61,1% para os grupos SR, RCS e OKT3, respectivamente, mostrando tendência a um pior desempenho do rim transplantado nos pacientes tratados com OKT3 quando comparados aos pacientes sem rejeição ( $P = 0,06$ ).

As causas de perda do enxerto em 5 anos para os 3 grupos são apresentadas na tabela 3. A análise global não mostrou diferença significativa na proporção de perdas por rejeição aguda, rejeição crônica ou óbito com rim funcional. Na comparação entre 2 grupos (SR x RCS, SR x OKT3 e RCS x OKT3), também não houve diferença estatística, sendo a perda por rejeição aguda semelhante entre os grupos RCS e OKT3 (8,1% x 12,1%, respectivamente,  $P = NS$ ).

As causas de óbito até o quinto ano constam na tabela 4. Comparando os casos de rejeição córtico-sensível com os pacientes que necessitaram de OKT3, verificou-se que a

proporção de óbitos (9,0% x 21,2%,  $P = 0,04$ ) e de óbitos associados à sepse (5,3% x 15,2%,  $P = 0,04$ ) foi significativamente maior nos pacientes tratados com OKT3. Não houve diferença estatística entre os demais grupos na proporção de total de óbitos e de suas diferentes causas.

## Discussão

No transplante renal, a terapia anti-linfocitária usada para o tratamento de rejeição aguda severa resistente aos corticosteróides, tem sido empregada em 20% a 40% dos pacientes tratados com ciclosporina (9,11-13). Neste estudo, 19,6% dos pacientes que tiveram rejeição aguda necessitaram OKT3 como terapia de resgate.

Na comparação entre os grupos, o tempo de anastomose vascular e a prevalência de necrose tubular aguda foram significativamente maiores no grupo OKT3. É importante comentar que a presença de NTA é um fator de risco para rejeição, possivelmente devido a maior expressão de antígenos HLA

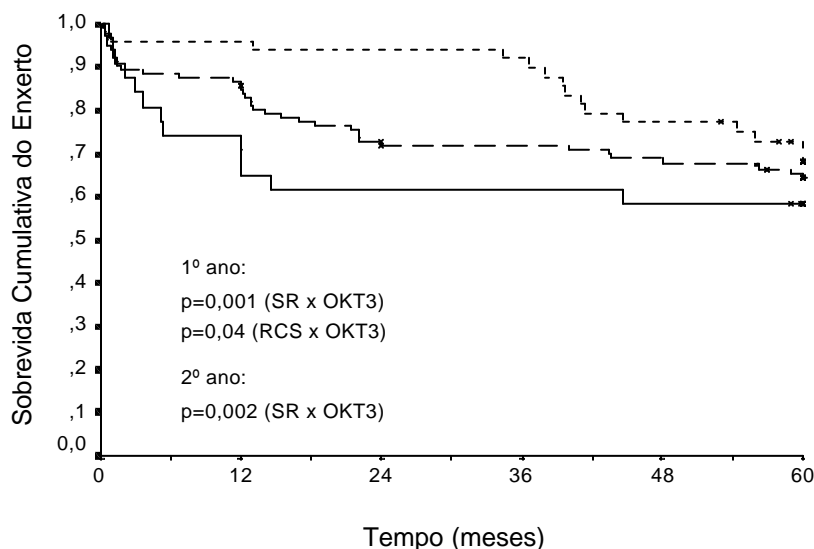


Figura 1. Sobrevida cumulativa do enxerto em 5 anos.

Legenda: ----- SR; - - - RCS; \_\_\_\_ OKT3

**Tabela 3.** Causas de perda do enxerto até o quinto ano pós-transplante

	SR (n = 63)	RCS (n = 135)	OKT3 (n = 33)
Rejeição aguda	---	11 (8,1) <sup>a</sup>	4 (12,1)
Rejeição crônica	6 (9,5)	11 (8,1)	3 (9,1)
Óbito c/ rim funcionante	6 (9,5)	11 (8,1)	3 (9,1)
Outras <sup>b</sup>	2 (3,2)	2 (1,6)	2 (6,0)
Total	14 (22,2)	35 (25,9)	12 (36,3)

<sup>a</sup> n (%); <sup>b</sup> urológicas, recidiva da doença de base.

**Tabela 4.** Causas de óbito até o quinto ano pós-transplante

	SR (n = 63)	RCS (n = 135)	OKT3 (n = 33)
Infecção	5(7,9)	7(5,3)	5(15,2)
Cardiovascular	3(4,7)	4(3,0)	1(3,0)
Outras <sup>b</sup>	2(3,2)	1(0,7)	1(3,0)
Total <sup>c</sup>	10(15,8)	12(9,0)	7(21,2)

<sup>a</sup> RCS x OKT3,  $P = 0,04$ ; <sup>b</sup> neoplasia, embolia pulmonar; <sup>c</sup> RCS x OKT3,  $P = 0,04$ .

de classe II intraenxerto (14), e também está associada a uma menor sobrevida do enxerto a longo prazo (15). Em outros estudos, um maior número de incompatibilidades nos *loci* HLA (6) e uma maior creatinina sérica pré-tratamento (12) foram descritos em pacientes que necessitaram de OKT3 para RA córtico-resistente.

No presente estudo, a análise de sobrevida atuarial do enxerto do grupo OKT3 ao final do primeiro ano (64,5%) evidenciou um maior número de perdas neste grupo, mas no final do seguimento a sobrevida não diferiu dos demais pacientes. Monaco et al. (16), avaliando transplantes renais de doadores vivos e cadavéricos, também observaram uma sobrevida pobre do enxerto em 12 meses, 61%. Em outros estudos a sobrevida do enxerto em 1 ano nos pacientes com RA córtico-resistente tratados com OKT3 variou de 42% (5) a 69% (11), em acordo com os resultados descritos. Entretanto, outras séries mostraram sobrevidas melhores quando o OKT3 resgatou mais de

80% das rejeições, como 77% em 1 ano (9), 66% em 4 anos (17), 61% em 5 anos (11) e 60% em 7 anos (7).

A sobrevida do paciente não diferiu em nenhum período entre os grupos, tanto na análise global quanto nos transplantes cadavéricos isoladamente. Sobrevidas do paciente de 80% (11), 88% (5) e 90% (7) em 5 anos são descritas nos casos em que foi empregado OKT3 como terapia de resgate para RA córtico-resistente. Estes dados corroboram os achados deste estudo, demonstrando que, apesar da imunossupressão mais agressiva, o uso de OKT3 não esteve associado a uma maior mortalidade a longo prazo.

Considerando a evolução dos transplantes cadavéricos, a sobrevida do enxerto em 5 anos do grupo OKT3 não foi diferente dos pacientes com rejeição córtico-responsiva, embora tenha sido pior do que no grupo sem rejeição pós-transplante. Hariharan et al. (6), em estudo com desenho semelhante, observaram uma tendência à melhor sobrevida



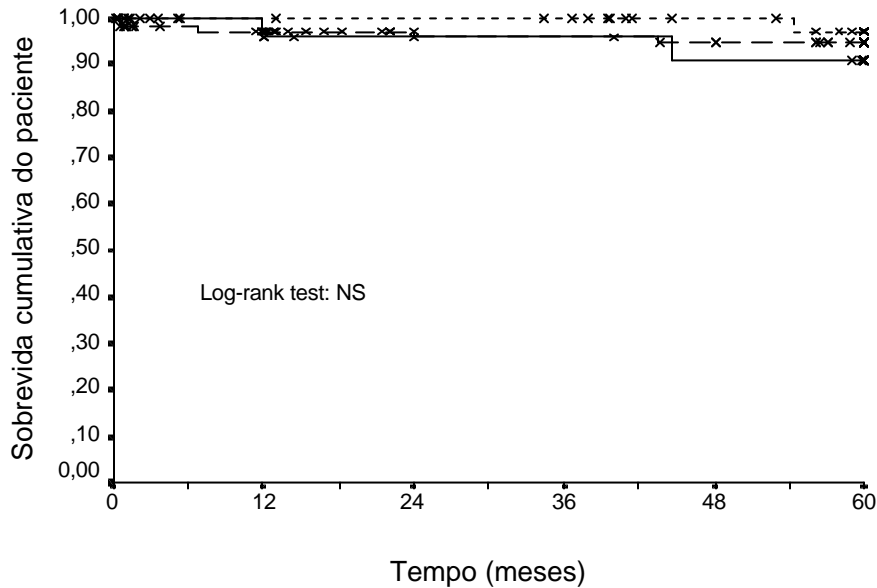


Figura 2. Sobrevida cumulativa do paciente em 5 anos.

Legenda: ----- SR; \_\_\_ RCS; \_\_\_\_ OKT3

do enxerto nos pacientes que receberam OKT3 ou anticorpos policlonais, quando comparados ao grupo com rejeição córtico-sensível. Os autores sugerem que o diagnóstico e o tratamento precoces da rejeição aguda, associados ao uso de antilinfocitários, pode resultar em melhor sobrevida do enxerto a longo prazo, sem aumento da morbi-mortalidade.

A mortalidade global e os óbitos associados à sepse foram mais elevados nos pacientes imunossuprimidos com OKT3 na fase inicial do transplante, em relação aos casos em que foram utilizados apenas corticosteróides para controle da rejeição. As infecções associadas ao uso de OKT3 usualmente são de etiologia viral, principalmente citomegalovirus (CMV), e bacterianas, como a pneumocistose (9-11, 13, 18). Jagose et al. (11) relataram 24% de óbitos em 5 anos nos pacientes que receberam OKT3, sendo infecção por imunossupressão excessiva a causa do óbito em 16% dos casos, em acordo com o presente estudo. Outras séries mostraram resultados semelhantes (5,9,10). Quando à incidência de infecção, foi comparada antes e depois do uso de OKT3 para RA córtico-resistente (9,11).

Torna-se evidente que esta complicação pode ser minimizada com a introdução de quimioprofilaxias e tratamento precoce das infecções com drogas mais potentes, como ganciclovir para CMV e trimetropim-sulfametoxazol e pentamidina para pneumocistose.

Apesar das limitações deste estudo, pelo fato de ser retrospectivo, pode-se concluir que o uso de OKT3 para tratamento de rejeição aguda córtico-resistente, quando comparado à rejeição responsiva aos corticosteróides, não esteve associado a uma pior função inicial e tardia do rim transplantado. A sobrevida do enxerto no primeiro ano, entretanto, foi significativamente menor nos pacientes tratados com OKT3, mas não diferiu ao final do seguimento. O emprego de uma imunossupressão mais potente não se refletiu em maior mortalidade até o quinto ano do transplante. No entanto, este estudo não permite concluir se o maior número de óbitos relacionados à infecção, principalmente sepse, está diretamente associado a um estado de imunossupressão excessiva, produzido pelo OKT3.

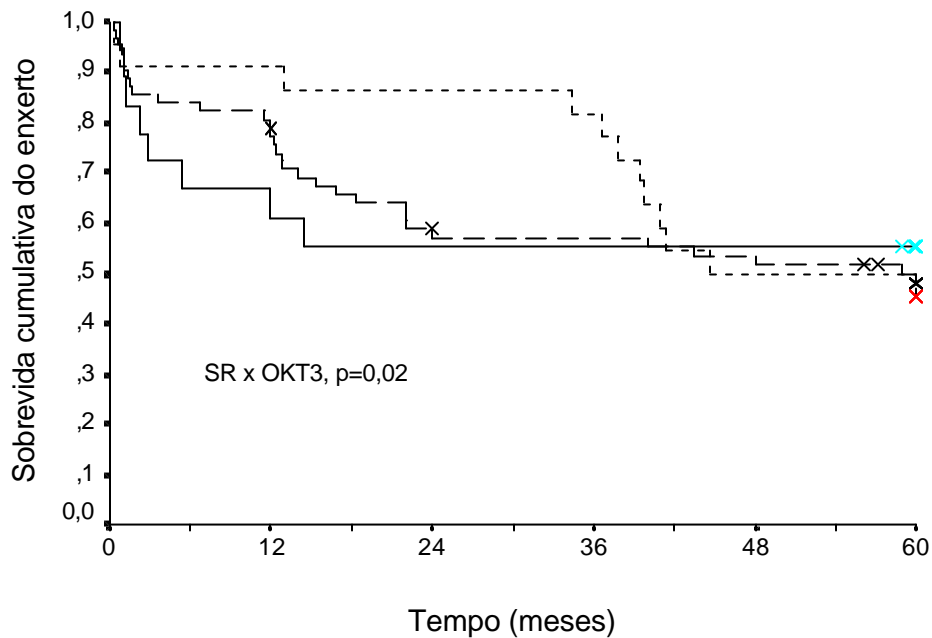


Figura 3: Sobrevida do enxerto em transplantes cadavéricos, em 5 anos. Legenda: ----- SR; ..... RCS; \_\_\_\_\_ OKT3

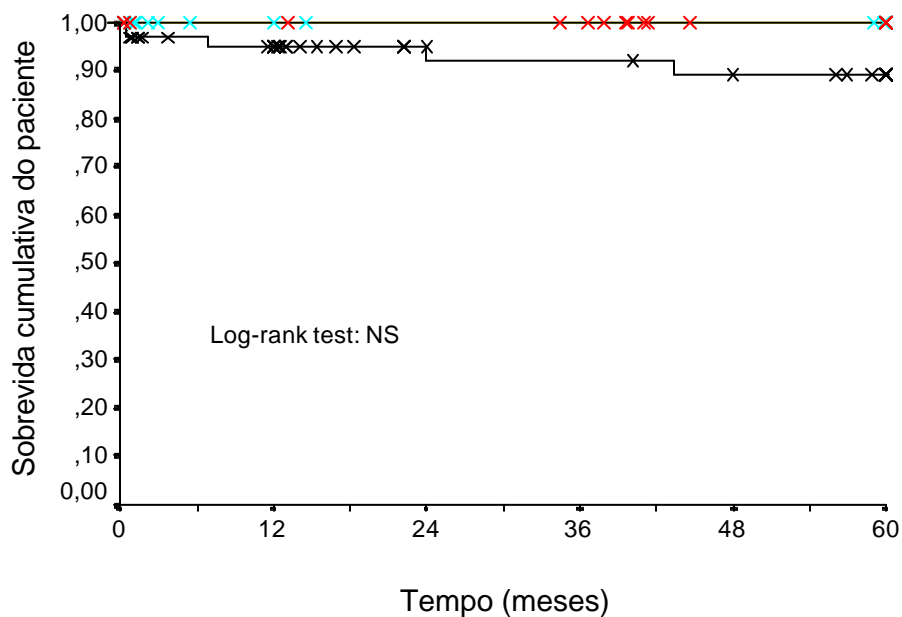


Figura 4. Sobrevida do paciente em transplantes cadavéricos, em 5 anos. Legenda: ----- SR; ..... RCS; \_\_\_\_\_ OKT3

## Referências

1. Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungertekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes of graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992;53:323-8.
2. Matas AJ, Gillingham K, Payne WD, Najarian, JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (T1/2). *Transplantation* 1994;57(6):857-9.
3. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, et al. Early vs late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993-5.
4. Cole E, Naimark D, Aprile M, Wade J, Cattran D, Pei Y, et al. An analysis of predictors of long-term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1995;9:282-8.
5. Rowe PA, Fan KS, Gardiner DS, Macpherson SG, Bradley JA, Rodger RS, et al. Long-term outcome of the use of OKT3 to treat steroid-resistant acute renal allograft rejection. *Transplant Int* 1994;7:278-83.
6. Hariharan S, Alexander JW, Schroeder TJ, First MR. Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1996;10:538-41.
7. Tanabe K, Takahashi K, Sonda T, Tokumoto T, Koga S, Nakazawa H, et al. Long-term results of OKT3-treated transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28(3):1350-1.
8. Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *New Engl J Med* 1985;313(6):337-42.
9. Petrie JJ, Russel JR, Hawley CM, Suranyl MG, Whitby M, Wall D, et al. Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplant rejection. *Transplantation* 1995;59(3):347-52.
10. Thistlethwaite JR, Gaber AO, Haag BW, Aronson AJ, Broelsch CE, Stuart JK, et al. OKT3 treatment of steroid-resistant renal allograft rejection. *Transplantation* 1987;43(2):176-84.
11. Jagose JT, Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, Wells JE. OKT3 for the treatment of steroid-resistant acute renal allograft-rejection. *Nephron* 1997;77:298-303.
12. Kumano K, Irie A, Mashimo S, Endo T, Koshiba K. Long-term efficacy of OKY3 for steroid-resistant acute rejection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996;28(3):1354-5.
13. Kehinde EO, Feehally J, Scriven SD, Veitch OS, Bell PF. Treatment of steroid resistant rejection following renal transplantation: benefits of OKT3 therapy. *Transplant Proc* 1996;28(3):1449-50.
14. Goes N, Urmson J, Vicent D, Ramassar V, Halloran PF. Induction of major histocompatibility complex and inflammatory cytokines after ischemic injury to the kidney: lessons from the interferon- $\gamma$  gene knockout mice. *Transplant Proc* 1995;27:771-3.
15. Halloran PF, Homik J, Goes N. The "injury response": a concept linking non-specific injury, acute rejection, and long term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997;29:79-81.
16. Monaco A, Goldstein G, Barnes L. Use of Orthoclone OKT3 monoclonal antibody to reverse acute renal allograft rejection unresponsive to treatment with conventional immunosuppressive regimens. *Transplant Proc* 1987;19(2 Suppl 1):28-31.
17. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, Leone M, Henell K, Funnell B, et al. The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11(2):90-3.
18. Uchida K, Namii Y, Tominaga Y, Taba T, Tanaka H, Ichimori T, et al. OKT3 rescue therapy for 63 refractory rejections in 495 renal allografts. *Transplant Proc* 1996; 28(3):1358-9.
19. Veronese FV, Vilarinho LL, Macedo VS, Gonçalves LF, Manfro RC. The fate of the renal allograft treated with OKT3 for steroid-resistant rejection. *Transplant Proc* 1999;31(7):3016-8.

## Prevalência da depressão maior nos pacientes em hemodiálise crônica

Anne Paola G. Duarte<sup>1</sup>, Betina S. Mattevi<sup>2</sup>, Marcelo T. Berlim<sup>2</sup>,  
Cássia Morsch<sup>3</sup>, Fernando S. Thomé<sup>4</sup>, Elvino J.G. Barros<sup>4</sup>,  
Marcelo P.A. Fleck<sup>5</sup>

**OBJETIVOS:** A depressão é uma condição prevalente e apresenta um impacto importante na evolução de pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal. O presente estudo tem como objetivo primário estabelecer a prevalência de depressão maior nos pacientes em hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Como objetivos secundários estão verificar a prevalência de alguns outros transtornos que compõem o chamado "espectro depressivo" e caracterizar os grupos de pacientes encontrados.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Os dados foram coletados através de entrevista única com os pacientes e consulta ao prontuário.

**RESULTADOS:** De um total de 41 pacientes avaliados, 22 (53,66%) não preenchiam critérios para quaisquer dos transtornos pesquisados, 10 (24,39%) receberam diagnóstico de depressão maior de acordo com o instrumento utilizado, o PRIME-MD, 5 (12,19%) apresentavam remissão parcial de transtorno depressivo maior, 4 (9,76%) apresentavam transtorno depressivo menor e 5 (12,19%) apresentavam distímia (essa última ocorrendo em todos os casos concomitante com depressão maior). Considerando o "espectro depressivo", têm-se 19 pacientes (46,34%) nesse grupo.

**CONCLUSÃO:** Assim como na literatura, também em nosso meio constatamos a relevante associação entre depressão e insuficiência renal crônica em estágio terminal nos pacientes em hemodiálise e depressão. A equipe de saúde deve estar alerta para essa situação e preparada para um manejo que propicie a melhor qualidade de vida possível para esses pacientes.

*Unitermos:* Insuficiência renal crônica, depressão, hemodiálise

### Prevalence of major depression in patients on chronic hemodialysis

**OBJECTIVES:** Depression is a prevalent condition and has an important impact on the outcome of patients with end-stage renal failure. Our main objective is to determine the prevalence of major depression in patients on hemodialysis at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. It is also our objective to verify the prevalence of other conditions included in a range of depressive disorders and to describe our population.

**MATERIALS AND METHODS:** Data were collected through a single interview with

- 
- 1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Programa de Iniciação Científica do CNPq-PIBIC.
  - 2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Programa de Iniciação Científica da FAPERGS.
  - 3 Unidade de Hemodiálise, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
  - 4 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
  - 5 Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/4º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8294.

patients and through review of medical records.

**RESULTS:** Forty-one patients were investigated, out of which 22 (53.66%) did not fulfill any of the criteria for depression; 10 (24.39%) had major depression (PRIME-MD); 5 (12.19%) had partial remission of major depressive disorder; 4 (9.76%) had minor depressive disorder; and 5 (12.19%) had dysthymia and concomitant major depression. Consequently, 19 (46.34%) patients presented at least one of the depressive disorders included in this study.

**CONCLUSION:** Our study is in agreement with the literature in that our population indicated a relevant association of end-stage renal disease with depression in patients on hemodialysis. Healthcare professionals should be aware of this situation and be prepared to operate towards providing a better quality of life for these patients.

**Key-words:** Chronic renal failure; depression; hemodialysis.

Revista HCPA 2000;20(3):240-246

## Introdução

A insuficiência renal crônica (IRC) decorre da injúria prolongada ao rim e da conseqüente disfunção progressiva e irreversível desse órgão (1). Sua forma mais grave é conhecida como insuficiência renal crônica em estágio terminal (IRC-ET), cuja incidência, entre os anos de 1982 e 1991, aumentou em cerca de 100% nos indivíduos adultos e em cerca de 300% nos indivíduos idosos (2). Para lidar com esse aumento tão significativo, as equipes médicas voltaram seu interesse não apenas para os sintomas físicos dos pacientes, mas também para suas queixas psicossomáticas e psicológicas (3), uma vez que essas podem interferir no tratamento da hemodiálise (4). Acredita-se que, com essa terapia abrangente, os pacientes possam ter uma menor taxa de abandono do tratamento (5).

A depressão maior, de acordo com os critérios do DSM-IV (6), pode se apresentar através de humor deprimido, perda de prazer ou interesse notavelmente diminuído nas atividades prazerosas, distúrbios do sono, alteração do apetite e peso, perda de energia, ideação suicida, dentre outros. Essa doença pode influenciar significativamente o curso da IRC, uma vez que os pacientes deprimidos apresentam mais complicações médicas e expectativa de vida inferior àquela dos pacientes eutímicos (7,8). Além disso, a depressão está

associada à pouca adesão e/ou ao abandono do tratamento (9) e a altas taxas de suicídio (10). Ou seja, é importante que se reconheça, como em qualquer outra doença física, a depressão e que se inicie o mais prontamente possível um tratamento adequado, seja com medicações antidepressivas e/ou com intervenções psicoterapêuticas (9,11).

Apesar da grande prevalência de IRC-ET (12,13) e do impacto da depressão comórbida (7), há poucos trabalhos na literatura que relatam a prevalência da depressão maior nos pacientes em hemodiálise em nosso meio. Assim, o objetivo primário do presente estudo foi estabelecer a prevalência de depressão maior nos pacientes em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Entre os objetivos secundários, estão verificar a prevalência de outros transtornos de humor (distímia, transtorno depressivo menor e remissão parcial de transtorno depressivo maior) que se incluem no chamado “espectro depressivo” e caracterizar os grupos de pacientes encontrados.

## Pacientes e métodos

Esse estudo – observacional, descritivo e de prevalência – foi realizado em 41 pacientes com diagnóstico de insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise na Unidade de

Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre os meses de setembro e dezembro de 2000.

Os critérios de inclusão utilizados foram: 1) pacientes de ambos os sexos com idade entre 18 e 80 anos; 2) pacientes em hemodiálise por no mínimo 2 meses.

Os critérios de exclusão foram: 1) pacientes em hemodiálise por menos de 6 meses após transplante renal; 2) pacientes com condições sistêmicas graves (acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, sepse, etc.) que estivessem impossibilitados de responder aos protocolos devido a sintomas importantes da(s) doença(s).

Os pacientes elegíveis foram avaliados utilizando-se, para esse estudo, 3 protocolos: 1) Dados Sócio-demográficos; 2) Informações sobre a Doença de Base; 3) *Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) / Versão em Português* – um instrumento diagnóstico padronizado, baseado no DSM-IV (APA, 1994), que avalia os transtornos mentais mais comumente encontrados na população em geral, isto é, transtornos de humor, transtornos de ansiedade, transtornos somatoforme, abuso de álcool e transtornos alimentares (14). A coleta de dados foi realizada na forma de uma entrevista estruturada. A versão em português do PRIME-MD foi realizada por Fráguas Jr, do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo (USP), e colaboradores (comunicação pessoal). O módulo do PRIME-MD de interesse primário no presente estudo é o de transtornos de humor.

Além dos protocolos já mencionados, foram coletadas informações adicionais, uma vez que a presente pesquisa faz parte de um projeto maior, que se propõe a estudar tanto a prevalência de depressão maior como a associação entre sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes em hemodiálise (aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-graduação e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

As entrevistas foram realizadas por acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul previamente treinados, durante uma única sessão de hemodiálise, durando de 30 a 60

minutos.

A análise estatísticas dos dados foi realizada utilizando o teste do  $\chi^2$  e, quando necessário, o teste exato de Fisher, o  $\chi^2$  de aderência, o  $\chi^2$  de tendência linear ou a correção de Yates. O nível de significância estatística usado foi de 0,05.

## Resultados

De um total de 47 pacientes, 41 foram elegíveis para o estudo. Quatro pacientes não quiseram participar da pesquisa e dois estavam a menos de 2 meses em hemodiálise.

O perfil da amostra em estudo foi o seguinte:

1. Gênero: 25 (60,98%) pacientes do sexo masculino e 16 (39,02%) pacientes do sexo feminino;
2. idade: 5 (12,19%) entre 18 e 30 anos, 14 (34,15%) entre 31 e 45 anos, 12 (29,27%) entre 46 e 60 anos e 10 (24,39%) com mais de 61 anos;
3. escolaridade: 1 (2,44%) com 3º Grau Completo, 4 (9,76%) com 3º Grau Incompleto, 13 (31,71%) com 2º Grau Completo, 4 (9,76%) com 2º Grau Incompleto, 2 (4,88%) com 1º Grau Completo, 17 (41,46%) com 1º Grau Incompleto.

Do total de 41 pacientes avaliados, 22 (53,66%) não preencheram critérios para quaisquer dos transtornos pesquisados. Como 10 pacientes receberam o diagnóstico de depressão maior de acordo com o PRIME-MD, obteve-se uma prevalência de 24,39% ( $P = 0,06966$ ). Considerando-se o chamado “espectro depressivo”, verificou-se ainda que 5 (12,19%) pacientes apresentavam remissão parcial de transtorno depressivo maior, 4 (9,76%) apresentavam transtorno depressivo menor e 5 (12,19%) apresentavam distímia (esta última ocorrendo em todos os casos concomitante com depressão maior). Assim, 19 pacientes (46,34%) apresentaram algum diagnóstico comórbido de depressão.

A tabela 1 apresenta os dados considerando-se dois grupos de pacientes: 1) aqueles que não preenchem critérios para depressão maior, remissão parcial de transtorno depressivo maior, distímia ou transtorno depressivo menor; 2) aqueles que

**Tabela 1.** Dados sócio-demográficos da amostra

	Pacientes sem depressão (n = 22)	Pacientes que se enquadram no espectro depressivo (n = 19)	Valor do P
<b>Gênero</b>			
Feminino (n = 16)	9	7	0,9562 <sup>a</sup>
Masculino (n = 25)	13	12	
<b>Idade</b>			
De 18 a 31 anos (n = 5)	1	4	0,03942 <sup>b</sup>
De 31 a 46 anos (n = 14)	7	7	
De 46 a 61 anos (n = 12)	6	6	
61 anos ou mais (n = 10)	8	2	
<b>Escolaridade</b>			
1º Grau incompleto (n = 18)	7	11	0,10649 <sup>b</sup>
1º Grau completo ou 2º incompleto (n = 6)	4	2	
2º Grau completo ou 3º incompleto (n = 16)	10	6	
3º Grau completo (n = 1)	1	0	
<b>Tempo em diálise</b>			
Inferior a 1 ano (n = 10)	5	5	1,00 <sup>c</sup>
Um ano ou mais (n = 31)	17	14	

<sup>a</sup> Valor do P do  $\chi^2$  de Yates corrigido; <sup>b</sup> valor do P do  $\chi^2$  para tendência linear; <sup>c</sup> valor do P do  $\chi^2$  do Teste exato de Fisher bicaudal.

se enquadram em algum desses diagnósticos. Já a tabela 2 compara o 1º grupo da tabela 1 com os pacientes que preencheram critérios para depressão maior especificamente.

## Discussão

Davis et al. observaram que pacientes adultos com IRC são mais vulneráveis à depressão quando comparados com aqueles portadores de outras doenças crônicas (15). A prevalência exata da depressão nos pacientes em hemodiálise ainda é motivo de controvérsia (8), ainda que vários estudos demonstrem que ela se aproxima de 30% (9) – enquanto que na população em geral esse valor é de cerca de 7% (16). Beard, por exemplo, relatou que a

maioria dos pacientes com IRC apresentava sintomas depressivos e que cerca da metade deles encontrava-se severamente deprimida (17). Por outro lado, De-Nour et al. estimaram que aproximadamente um terço dos pacientes com IRC estavam moderadamente deprimidos e que cerca de 20% desses apresentavam depressão severa (18,19). Kutner, por sua vez, concluiu que mais de 50% dos pacientes com IRC-ET exibiam sintomas depressivos (20).

Os resultados obtidos nesse estudo são semelhantes aos encontrados na literatura e demonstram que a prevalência da depressão maior nos pacientes em hemodiálise é cerca de 3,5 vezes a esperada para a população em geral. Entretanto, esses são dados preliminares, não tendo sido ainda controlados os possíveis

viéses de confusão (como, por exemplo, variação no hematócrito, adequação da diálise, presença de comorbidades [diabete melito, etc.]).

Alguns estudos indicam que a prevalência de sintomas depressivos em pacientes em hemodiálise pode ser superestimada quando se utilizam instrumentos de avaliação com uma grande quantidade de itens, considerando sintomas somáticos, uma vez que a síndrome urêmica e a síndrome depressiva podem apresentar alguns sintomas em comum, como fadiga, anorexia e distúrbio do sono (21). Entretanto, conforme critérios do DSM-IV (e por conseguinte do PRIME-MD), era imprescindível, para se chegar ao diagnóstico de qualquer dos transtornos depressivos citados anteriormente, que o paciente referisse – durante entrevista

estruturada – “perda de prazer ou interesse para fazer as coisas” e/ou “sentir-se para baixo, deprimido ou sem esperança”.

As diferenças encontradas entre os grupos de pacientes apresentadas nas tabelas 1 e 2, apesar de não mostrarem em sua maioria significância estatística, contêm aspectos que chamam atenção.

Parece haver uma tendência (a se confirmar em estudos posteriores com um maior número de pacientes) dos pacientes mais idosos apresentarem menor prevalência de algum dos transtornos depressivos pesquisados (melhor adaptação à situação do que aqueles mais jovens?). Dentre 10 pacientes com idade igual ou superior a 61 anos, oito não fechavam critérios para os transtornos estudados e dois enquadravam-se no “espectro

**Tabela 2.** Distribuição da amostra considerando, dentre os pacientes com algum dos transtornos depressivos pesquisados, somente aqueles com depressão maior

	Pacientes sem depressão (n = 22)	Pacientes com depressão maior (n = 10)	Valor do P (estat.)
<b>Gênero</b>			
Feminino (n = 13)	9	4	1,00 <sup>a</sup>
Masculino (n = 19)	13	6	
<b>Idade</b>			
De 18 a 31 anos (n = 2)	1	1	0,20053 <sup>b</sup>
De 31 a 46 anos (n = 11)	7	4	
De 46 a 61 anos (n = 10)	6	4	
61 anos ou mais (n = 9)	8	1	
<b>Escolaridade</b>			
1º Grau incompleto (n = 12)	7	5	0,24444 <sup>b</sup>
1º Grau completo ou 2º incompleto (n = 6)	4	2	
2º Grau completo ou 3º incompleto (n = 13)	10	3	
3º Grau completo (n = 1)	1	0	
<b>Tempo em diálise</b>			
Inferior a 1 ano (n = 7)	5	2	1,00 <sup>a</sup>
Um ano ou mais (n = 25)	17	8	

<sup>a</sup> Valor do P do  $\chi^2$  do Teste exato de Fisher bicaudal; <sup>b</sup> valor do P do  $\chi^2$  para tendência linear.



depressivo” (um com depressão maior), enquanto entre os cinco pacientes com idades variando de 18 a 30 anos, apenas um se encontrava no primeiro grupo e quatro no segundo (1 deles com depressão maior). É possível que para isso contribuam as repercussões que a hemodiálise provoca na vida dos pacientes, variáveis conforme a faixa etária (entre outros muitos fatores, como os mecanismos de defesa utilizados pelo paciente, sua rede social, etc.). Para um paciente jovem, pode estar significando um atraso na conclusão de seus estudos ou na ascendência no mercado de trabalho, ou um obstáculo à formação de uma família, sendo, provavelmente, mais complicada a aceitação de uma doença grave e crônica nesta idade. Enquanto isso, para o paciente idoso, não raro significa a volta ao convívio social e a possibilidade de novas amizades, entre outros fatores. É importante que a equipe que presta assistência esteja ciente destas prováveis implicações, para melhor compreensão e melhor manejo desses pacientes.

Constatamos, também em nosso meio, a relevante associação entre insuficiência renal crônica em estágio terminal e depressão. Sabendo-se do impacto provocado pela depressão na evolução desses pacientes, os profissionais envolvidos em sua assistência precisam estar cientes de critérios diagnósticos, repercussões dessa comorbidade e alternativas de manejo da situação.

### Agradecimentos

Agradecemos a todos que de alguma forma contribuíram para que esse projeto se concretizasse. Em especial, ao Dr. Mauro G.C. Oliveira, pelo incentivo e fundamental colaboração na idealização deste projeto, à equipe da Unidade de Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (enfermeiras, técnicos em enfermagem, residentes e secretaria) e aos pacientes que se dispuseram a participar deste estudo.

Esse trabalho recebeu apoio financeiro do FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) e uma Bolsa de Iniciação Científica do CNPq-PIBIC.

### Referências

1. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998. p. 1513.
2. US Renal Data System, USRDS 1995 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
3. Fukunishi I. Psychosomatic aspects of patients on hemodialysis: 1. With special reference to aged patients. *Psychother Psychosom* 1989;52:51-7.
4. Tanaka K, Morimoto N, Tashiro N, Hori K, Katafuchi R, Fujimi S. The features of psychological problems and their significance in patients on hemodialysis with reference to social and somatic factors. *Clin Nephrol* 1999;51:161-76.
5. Bajwa K, Szabo E, Kjellstrand C. A prospective study of risk factors and decision making in discontinuation of dialysis. *Arch Intern Med* 1996;156:2571-7.
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
7. Burton HJ, Klina SA, Lindsay RM, Heidenheim AP. The relationship of depression to survival in chronic renal failure. *Psychosom Med* 1986;48:261-8.
8. Furr LA. Psycho-social aspects of serious renal disease and dialysis: a review of the literature. *Soc Work Health Care* 1998;27:97-118.
9. Sensky T. Psychosomatic aspects of end-stage renal failure. *Psychother Psychosom* 1993;59:56-68.
10. Christensen AJ, Turner CW, Smith TW, Holman JM Jr, Gregory MC. Health locus of control and depression in end-stage renal disease. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:419-24.
11. Kennedy SH, Craven JL, Rodin GM. Major depression in renal dialysis patients: an open trial of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:60-3.
12. Sesso R, Belasco AG, Ajzen H. Late diagnosis of chronic renal failure. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1473-8.
13. Sesso R, Yoshihiro MM. Time of diagnosis of chronic renal failure and assessment of quality

- of life in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1211-6.
14. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Linzer M, Verloin de Gruy III F, Hahn SR, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care – The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
  15. Davis B, Krug D, Dean RS, Hong BA. MMPI differences for renal, psychiatric, and general medical patients. *J Clin Psychol* 1990;46:178-84.
  16. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 7):54-61.
  17. Beard BH. Fear of death and fear of life. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21:373.
  18. De-Nour AK. The psychiatric aspects of renal hemodialysis. In: Howells JG, editor. *Modern Perspectives in the Psychiatric Aspects of Surgery*. New York: Brunner & Mazel; 1976a.
  19. De-Nour AK, Czaczkes JW. The influence of patient's personality on adjustment to chronic dialysis. *J Nerv Ment Dis* 1976b;162:323.
  20. Kutner NG, Fair PL, Kutner MH. Assessing depression and anxiety in chronic dialysis patients. *J Psychosom Res* 1985;29:23-31.
  21. Churchill DN. Psychosocial Adaptation of Dialysis Patients. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, editors. *Clinical Dialysis*. 3rd ed. Norwalk: Appleton and Lange; 1995. p. 827-38.

## Hematúria

André A. Prochnow<sup>1</sup>, Luiz Felipe S. Gonçalves<sup>2</sup>

*Hematúria é uma anormalidade urinária muito freqüente na prática clínica. O diagnóstico da causa básica fica facilitado quando o paciente apresenta outros sinais e sintomas que sugiram uma patologia específica. Contudo, a presença de hematúria microscópica isolada constitui um verdadeiro desafio diagnóstico. Na investigação da etiologia, além da história e do exame físico, merece atenção especial a urinálise ou exame qualitativo de urina (EQU), que pode fornecer importantes informações para orientar a abordagem subsequente e evitar a realização de exames desnecessários ou invasivos. O objetivo deste artigo é revisar a etiologia e a abordagem diagnóstica da hematúria, com ênfase para hematúria microscópica assintomática em adultos.*

*Unitermos: Hematúria; hemácias dismórficas.*

### Hematuria

*Hematuria is a very frequent urinary abnormality in general medical practice. Etiologic diagnosis is made easier in patients who present other signs and symptoms that indicate the presence of a specific pathology. The presence of microscopic hematuria alone, however, presents a challenge to diagnosis. In this sense, in addition to patient history and medical examination, urinalysis can be an important ally in the investigation of the etiology and in differential diagnosis, providing important information that will guide the approach to the problem and avoiding unnecessary or invasive tests. Our objective was to review the etiology of, and diagnostic approach to hematuria especially in cases of adults with asymptomatic microscopic hematuria.*

*Key-words: Hematuria; red blood cell dysmorphism.*

---

Revista HCPA 2000;20(3):247-255

### Introdução

Normalmente em torno de um milhão de hemácias são eliminadas na urina diariamente em indivíduos normais, o que se traduz na presença ao exame microscópico do sedimento urinário de até 2 hemácias por campo de grande

aumento. Um valor acima desse, quando confirmado, é considerado como diagnóstico de hematúria microscópica (1, 2). Há suspeita de hematúria macroscópica quando a urina possui uma coloração avermelhada ou amarronada.

- 
- 1 Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
  - 2 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: lfelipeg@hcpa.ufrgs.br

Hematúria microscópica assintomática consiste no achado incidental de hematúria em pacientes que não apresentam sinais ou sintomas de patologia renal ou urológica, observado usualmente durante realização de urinálise de rotina (3).

A hematúria pode ser secundária a anormalidades em qualquer estrutura do trato urinário, dos rins à uretra, ocorrer como manifestação de doenças sistêmicas ou associada a situações benignas, como exercício vigoroso. A causa básica varia desde patologias sem morbidade significativa (p. ex. hematúria benigna familiar) até doenças malignas (p. ex. carcinoma renal).

### Diagnóstico

A hematúria é diagnosticada através de fitas-teste para urina que dependem da ação da hemoglobina, semelhante à peroxidase, que catalisa a oxidação do peróxido presente nas mesmas, levando a uma modificação na coloração. Estes testes detectam a presença de hemácias intactas, hemoglobina livre ou mioglobina. A existência de 1 a 2 hemácias por campo de grande aumento é suficiente para o teste ser positivo, possuindo então sensibilidade equivalente ao exame microscópico; mas ocorrem mais resultados falso-positivo (4). As causas de resultados falso-positivo são a presença de agentes oxidantes, iodo-povidona ou hipoclorito de sódio. Os resultados falso-negativo são associados ao uso de vitamina

C, formol, densidade urinária elevada e fitas-teste expostas ao ar (3).

O exame microscópico do sedimento urinário é o padrão-ouro para o diagnóstico de hematúria, fornecendo também informações úteis no diagnóstico diferencial da causa básica (3, 5).

A hematúria macroscópica deve ser confirmada através da centrifugação de uma amostra de urina e observação do sobrenadante e sedimento urinário. A formação de um sedimento urinário avermelhado com sobrenadante claro sugere hematúria, a qual será confirmada pelo exame microscópico. Se, por outro lado, o sobrenadante permanecer avermelhado, deverá ser testado para a presença de hemoglobina com uma fita-teste. Um sobrenadante avermelhado que é negativo para a hemoglobina é um achado raro, que ocorre em situações como porfiria, uso de drogas (fenazopiridina, fenotiazinas) e ingestão de algumas raízes (beterraba) em indivíduos suscetíveis. Caso o sobrenadante seja positivo para hemoglobina, deve-se observar o aspecto do plasma após centrifugação do sangue: plasma com aspecto normal sugere mioglobinúria (rabdomiólise) e plasma avermelhado sugere hemoglobinúria (6) (figura 1).

### Epidemiologia

A prevalência de hematúria microscópica assintomática tem sido determinada através de

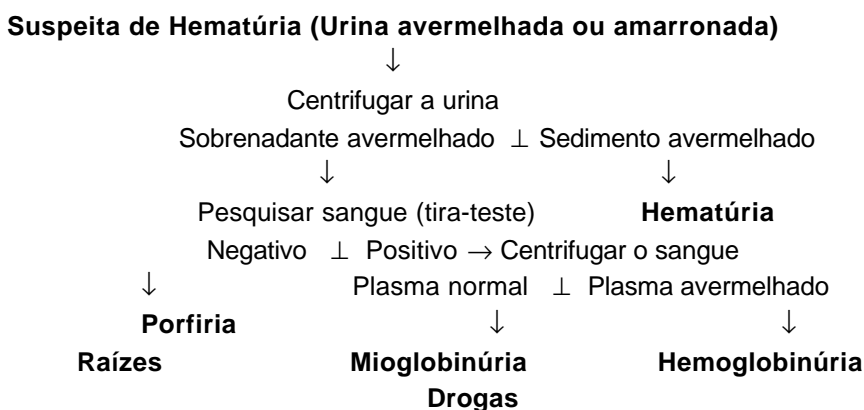


Figura 1. Abordagem para diagnóstico diferencial na suspeita de hematúria.

**Quadro 1.** Causas de hematúria

Glomerular
Glomerulonefrites Primárias
Nefropatia por IgA
Glomerulonefrite pós-infecciosa
Glomerulonefrite Membranoproliferativa
Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva
Glomerulonefrite Membranosa (< 20%)
Glomerulonefrite por Lesões Mínimas (< 20%)
Glomerulonefrites Secundárias
Glomerulonefrite Lúpica
Vasculites
Crioglobulinemia
Síndrome Hemolítico-urêmica
Púrpura Trombocitopênica Trombótica
Familiar
Hematúria Benigna Familiar (Doença da Membrana Fina)
Doença de Alport
Doença de Fabry
Síndrome Nail-patella
Não-glomerular
Parenquimatosa Renal
Tumores Renais
Vascular
Hipertensão Maligna
Anemia Falciforme ou Traço Falcêmico
Síndrome hematúria-dor lombar
Malformações arteriovenosas
Trombose ou Embolia Arterial
Metabólica
Hipercalcúria
Hiperuricosúria
Familiar
Rins Policísticos
Rim Esponja Medular
Infecção
Pielonefrite
Tuberculose
Nefrites Intersticiais
Nefropatia Analgésica
Extra-renal
Tumores (Ureter, Bexiga, Próstata)
Hiperplasia Prostática Benigna
Litíase
Necrose de Papila
Infecções
Cistite
Prostatite
Uretrite
Schistosoma haematobium
Tuberculose
Outras
Drogas (heparina, warfarin, ciclofosfamida - cistite hemorrágica)
Desordens Sistêmicas da Coagulação
Trauma
Exercício Vigoroso

Adaptado (3).

estudos populacionais não selecionados e estudos de amostras selecionadas em centros de referência (serviços de urologia ou nefrologia). A prevalência nesses estudos foi revisada e variou de 4 a 22%, esta ampla variação da idade dependendo da população estudada (a prevalência aumenta com a idade), do número de amostras de urina analisadas, do método utilizado para o diagnóstico (fitas-teste *versus* exame microscópico) e do tempo de seguimento dos pacientes (9, 10). No Brasil, Coelho et al. em 1997 rastreamos urinas com fitas-teste e encontraram hematuria em 19% da população de Ibura, Recife (11). Apesar da ampla variação da prevalência descrita na literatura, podemos concluir que a hematuria microscópica assintomática é uma anormalidade urinária freqüente, independente da população estudada.

### **Etiologia**

A partir do momento que o diagnóstico de hematuria foi estabelecido, devemos identificar o local e a causa do sangramento. Muitos pacientes apresentam alguns sinais, sintomas ou anormalidades no exame de urina, exames laboratoriais ou radiológicos que podem sugerir a doença básica. Hematuria microscópica isolada sem causa aparente pode ser de difícil elucidação diagnóstica.

As causas de hematuria são didaticamente divididas em origem glomerular e não-glomerular. Hematuria não-glomerular pode adicionalmente ser subdividida em parenquimatosa renal e extra-renal (quadro 1).

A identificação de hematuria com origem glomerular é importante tanto para o prognóstico como para otimizar a avaliação subsequente, evitando a realização de exames invasivos desnecessários. Pacientes com forte evidência de origem glomerular para a hematuria não necessitam ser investigados para doenças urológicas e evita-se, assim, a realização, por exemplo, de cistoscopia com biópsia ou urografia excretora. Os achados que sugerem origem glomerular são a presença de cilindros hemáticos no exame do sedimento urinário (patognomônico) ou presença de hemácias dismórficas, que são hemácias com grande variedade de forma, tamanho e conteúdo de hemoglobina. Em nosso meio,

Gonçalves et al. (12) estabeleceram como ponto de corte para hematuria glomerular a presença de contagens superiores a 65% de hemácias dismórficas. Porém existem patologias glomerulares que podem apresentar hematuria sem dismorfismo eritrocitário, como algumas formas de glomerulonefrite rapidamente progressiva e nefropatia por IgA. Da mesma forma, existem causas não-glomerulares onde pode ocorrer a presença de hemácias dismórficas, como hipercalcúria, hiperuricosúria e prostatite (6). A ocorrência de proteinúria maior que 500mg/24h, microalbuminúria (maior que 30mg/24h) ou perda de função renal também sugerem origem glomerular. O sangramento com origem glomerular não apresenta coágulos devido à presença de uroquinase e fatores teciduais ativadores do plasminogênio no ultrafiltrado glomerular. Porém, a ausência desses achados não exclui a possibilidade de patologia glomerular (3, 13).

Outra forma de categorizar a causa da hematuria foi proposta por Greene et al. (14) com base na relevância clínica da lesão e necessidade de tratamento. Esta classificação tem sido amplamente usada em estudos, realizados principalmente em serviços de urologia. Dessa forma, as causas básicas foram divididas em 3 grupos: lesões significativas, lesões moderadamente significativas e lesões insignificantes. Lesões significativas são aquelas com alta morbidade ou que necessitam tratamento cirúrgico. Lesões moderadamente significativas possuem morbidade intermediária e requerem algum tipo de tratamento. Lesões insignificantes não apresentam morbidade relevante e usualmente não necessitam tratamento (quadro 2).

A porcentagem de pacientes com hematuria microscópica em que subseqüentemente é diagnosticado uma patologia significativa varia conforme a população estudada e os métodos diagnósticos. A tabela 1 demonstra a incidência de lesões urológicas significativas ou moderadamente significativas e neoplasias malignas em estudos que realizaram a avaliação dos pacientes através de exame do sedimento urinário, urocultura, citologia urinária, ecografia

ou urografia excretora e cistoscopia. Lesões significativas ou moderadamente significativas foram encontradas em 3,4 a 56% dos pacientes. O achado de neoplasia maligna variou de zero a 26% (13).

### História e Exame Físico

Iniciamos a avaliação do paciente através da realização de uma história clínica detalhada e exame físico minucioso, que podem fornecer importantes informações para o diagnóstico. Por exemplo:

- No caso de hematúria macroscópica, um sangramento no início da micção sugere lesão uretral. Hematúria ao final da micção sugere patologia vesical, enquanto que um sangramento contínuo é compatível com causa renal, ureteral ou difusa;
- cateterismo uretral traumático deve ser excluído como causa da hematúria;
- cólica renal sugere litíase ou necrose de papila;
- hematúria macroscópica recorrente após infecções respiratórias é sugestiva de Nefropatia por IgA;
- homens com idade avançada, diminuição do jato urinário ou outros sintomas miccionais usualmente apresentam doença prostática (hiperplasia benigna ou carcinoma);
- pacientes jovens e de raça negra com hematúria podem ser portadores de anemia falciforme ou traço falcêmico;
- a presença de história familiar de insuficiência renal sugere a ocorrência de doença renal policística ou nefrite hereditária (doença de Alport), enquanto que história familiar de hematúria e ausência de associação com doença renal crônica sugere hematúria familiar benigna (doença da membrana fina);
- pacientes previamente hígidos com início agudo de edema e hipertensão possivelmente apresentam glomerulonefrite aguda;
- devemos considerar a possibilidade de glomerulonefrite pós-estreptocócica em resolução, em adolescentes e adultos jovens, mesmo na ausência de história de infecção clinicamente aparente ou sinais e sintomas prévios de síndrome nefrítica.

### Exames Complementares

A etapa seguinte da avaliação é a realização de exames complementares. Inicialmente indicamos exames não invasivos com o objetivo de obtermos elementos que possibilitem a diferenciação entre hematúria glomerular e não-glomerular, avaliar a função renal, excluir infecção do trato urinário e coagulopatias e realizar uma avaliação anatômica inicial do trato urinário. Dessa forma, sugerimos que o paciente realize exame qualitativo de urina (EQU) com pesquisa de hemácias dismórficas, uréia, creatinina, DCE, proteinúria de 24h, urocultura, hemograma completo, provas de coagulação, microalbuminúria e ecografia do aparelho urinário. Caso exista evidência de hematúria com origem glomerular (hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, insuficiência renal, microalbuminúria ou proteinúria) realiza-se também proteinograma, testes sorológicos que incluem níveis de complemento (C3, C4), antistreptolisina O (ASLO), fator antinuclear (FAN), anti-DNA, anti-HCV, HbsAg, anti-HIV e crioglobulinas no intuito de excluirmos doenças sistêmicas e glomerulopatias secundárias. Em casos selecionados indica-se biópsia renal com exame anatomopatológico e imunofluorescência, sendo necessário a realização de microscopia eletrônica para diagnóstico diferencial com doença da membrana fina. A indicação para realização de biópsia renal é controversa, sendo raramente recomendada na presença de hematúria glomerular isolada, pois as causas mais prováveis são doença da membrana fina ou formas leves de nefropatia por IgA, que usualmente apresentam curso benigno e não possuem tratamento específico (4,22). A biópsia renal está indicada na presença de achados sugestivos de comprometimento glomerular mais importante, como proteinúria maior que 1 g e perda de função renal e hipertensão, uma vez que nesses casos existe a possibilidade da ocorrência de outras glomerulopatias, além de nefropatia por IgA, como glomerulosclerose segmentar e focal, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membrano-proliferativa ou glomerulonefrite

rapidamente progressiva (22). Nos pacientes com hematuria glomerular isolada sem definição da causa básica sugerimos manter uma monitorização periódica através da realização de EQU, uréia, creatinina, DCE e proteinúria de 24h a cada 6 meses.

Quando a avaliação inicial sugerir hematuria não-glomerular (ausência de hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, insuficiência renal, microalbuminúria ou proteinúria), prosseguimos a investigação, realizando inicialmente procedimentos menos invasivos. Assim, calciúria e uricosúria de 24h, pesquisa de BAAR na urina, sorologia para

Chlamydia, citologia urinária e, mais recentemente, a realização de testes que detectam antígenos associados a câncer de bexiga (BTA, NMP22), são úteis para orientar a investigação subsequente (13). O próximo passo é a realização de urografia excretora que possibilita o diagnóstico de litíase, tumores ou cistos. A cistoscopia é indicada nas suspeitas de processos patológicos da bexiga, principalmente em indivíduos tabagistas, com idade maior que 40 anos ou com fatores ocupacionais de risco para câncer. É útil também para diagnosticar se a hematuria é uni ou bilateral. Se houver

**Quadro 2.** Causas de hematuria em relação a relevância clínica da patologia de base

Lesões Significativas	Lesões moderadamente significativas	Lesões insignificantes
Câncer de bexiga	Cistite	Hematuria benigna familiar
Carcinoma renal	Uretrite	Exercício vigoroso
Carcinoma de próstata	Pielonefrite	Ureterocele
Neoplasias de pelva e ureter	Prostatite	Bexiga neurogênica
Cálculo ureteral	Refluxo vesicoureteral	
Cálculo renal	Divertículo de bexiga	
Uropatia obstrutiva	Cálculo vesical	
Estenose de artéria renal	Obstrução de junção uretero-vesical	
Linfoma renal	Necrose de papila	
Neoplasia metastática	Fístula arteriovenosa renal	
Glomerulonefrites	Contusão renal	
	Hiperplasia prostática benigna	
	Rins policísticos	

Adaptado (14).

**Tabela 1.** Incidência de lesões urológicas significativas em pacientes com hematuria microscópica assintomática

Estudo	Porcentagem de lesões significativas ou moderadamente significativas	Porcentagem de neoplasias malignas
Bard, 1988	3.4	0
Jones et al, 1988	18.0	0
Murakami et al, 1990	22.0	2.3
Messing et al, 1992	33.0	8.3
Thompson, 1987	22.0	1.2
Messing, 1987	53.0	26.0
Britton et al, 1989	56.0	8.2

Adaptado (13).



possibilidade de lesões vasculares, a arteriografia é o exame de eleição. Nos pacientes acima de 40 anos com investigação inicial inconclusiva deve-se realizar tomografia computadorizada (TC) abdominal total a fim de se excluir patologia neoplásica. A sensibilidade da TC é superior à ecografia para lesões menores que 2,5 cm.

Nos pacientes com investigação inconclusiva sugerimos manter uma monitorização periódica através da realização de EQU e citologia urinária a cada 6 meses, cistoscopia e urografia excretora uma vez ao ano.

Uma sugestão para abordagem inicial é apresentada na figura 2.

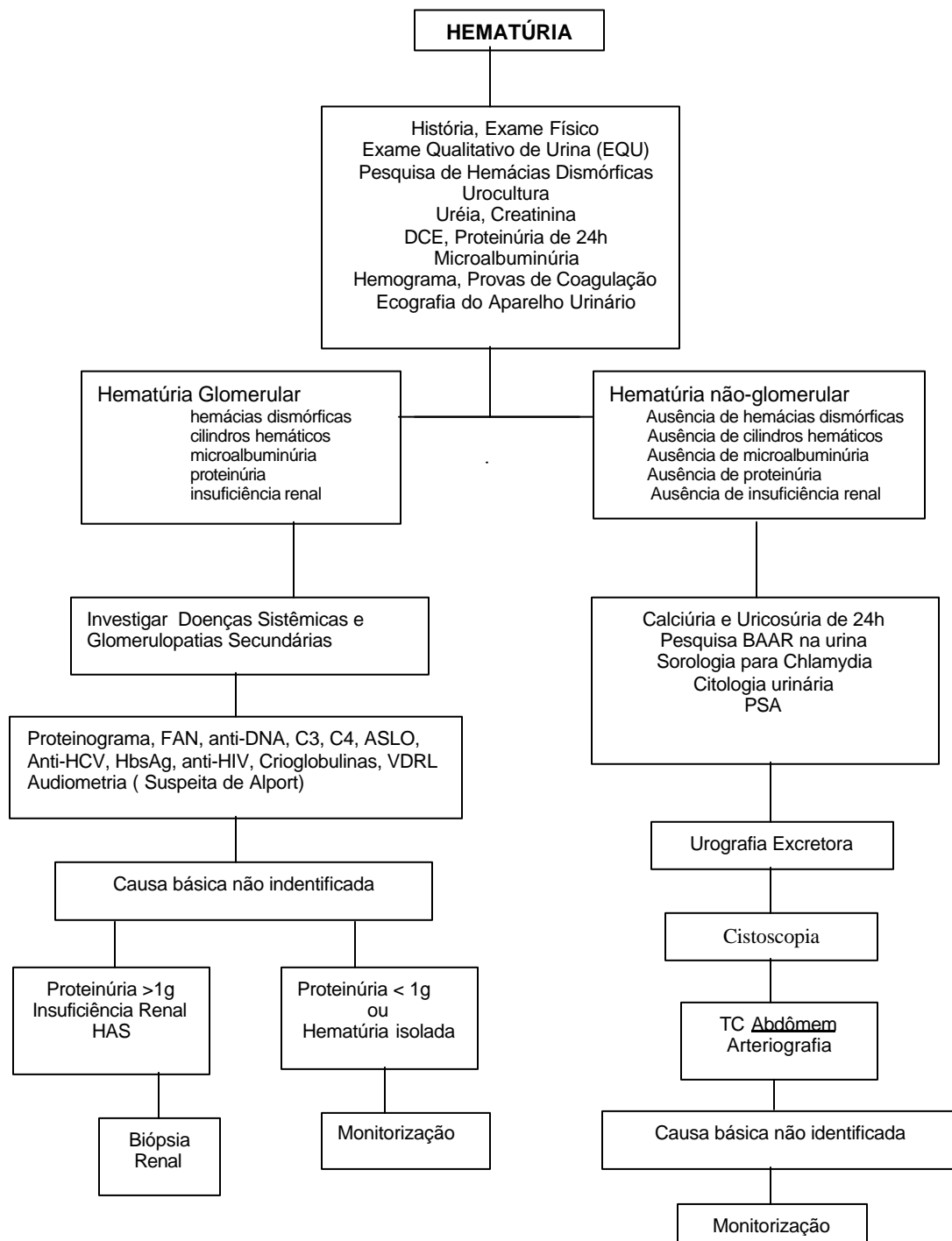


Figura 2. Abordagem inicial para avaliação da etiologia da hematúria microscópica assintomática.

## Referências

1. Larcon R. Erythrocytes in urinary sediment: Identification and normal limits. *J Clin Med* 1948;33:875-80.
2. Sutton, JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990;263:2475-82.
3. Lee J, Ahmed Z. Asymptomatic Urinary Abnormalities. *Med Clin North America* 1997;81(3):641-52.
4. Glasscock RJ. Hematuria and Pigmenturia. In: Massry SG, Glasscock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 557-67.
5. Corwin H. Urinalysis. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of Kidney*. 6th ed. USA: Little Brown; 1997. p. 295-306.
6. Bastos MG, Martins GA, Paula RB. Diagnóstico diferencial nas hematurias. *J Bras Nefro* 1998;20(4):425-40.
7. Rose B. Evaluation of Hematuria. In: UpToDate Inc. 2000; Version 8.3.
8. Rose B. Red urine: hematuria, hemoglobinuria, myoglobinuria. In: UpToDate Inc, 2000; Version 8.3.
9. Mohr DN, Offord KP, Owen RA. Asymptomatic microhematuria and urologic disease: A population-based study. *JAMA* 1986;256:224.
10. Woolhandler SN, Pels RJ, Bor DH. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. *JAMA* 1989;262:1214.
11. Coelho SN, Lessa FJ, Nunes I, Robalinho G, Micht WE. Epidemiology of hypertension and kidney disease in Recife, Brazil. *Nephrologia* 1997;3(Suppl 1):224-32.
12. Gonçalves LF, Rauber L, Fiori AM, Kopstein J. Morfologia das hemácias no sedimento urinário: Técnica de detecção de hematuria glomerular. *Revista da Amrigrs* 1986;30(3):185-90.
13. Grossfeld GD, Carroll PR. Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Urologic Clin of North America* 1998;25(4):661-74.
14. Greene LF, Oshaughnessey JEJ, Hendricks ED. Study of five hundred patients with asymptomatic microhematuria. *JAMA* 1956;161:610-6.
15. Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. *Arch Intern Med* 1988;148:2629.
16. Jones DJ, Langstaff, Holt SD. The Value of cystoscopy in the investigation of microscopic hematuria in adult males under 40 years: A prospective study of 100 patients. *Br J Urol* 1988;62:541-9.
17. Murakami S, Igarashi T, Hara S. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study of 1034 patients. *J Urol* 1990;154:1300.
18. Messing EM. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992;148:289-98.
19. Thompson, I. M. The evaluation of microscopic hematuria: a population-based study. *J Urol* 1987;138:1189-96.
20. Messing EM, Young TB, Hunt VB. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipstick. *J Urol* 1987;137:919-26.
21. Britton JP, Dowell AC, Whelan. Dipstick hematuria and bladder cancer in men over 60. *BMJ* 1989;299:1010-21.
22. Morales JV. Síndrome de Apresentação das Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. *Nefrologia – rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Ltda; 1999. p. 214-8.

## Avaliação e manejo do paciente adulto com infecção urinária

Elvino José G. Barros<sup>1</sup>, Joana Garcez<sup>2</sup>, Fernando S. Thomé<sup>3</sup>

*Infecção urinária é uma das doenças mais comuns, sendo uma importante causa de morbidade em todas as idades. Estudos recentes têm ajudado a definir melhor as populações de risco para estas infecções, assim como as estratégias de manejo mais efetivas e de menor custo. A infecção urinária pode ser caracterizada como simples ou complicada. A apresentação da síndrome clínica e o tipo de hospedeiro ajudam o médico a determinar o diagnóstico e o manejo mais apropriado. Infecção urinária não-complicada pode ser tratada empiricamente, sem necessidade de urocultura. Já bacteriúria assintomática raramente requer tratamento medicamentoso. Casos de infecção complicada são diagnosticados por urocultura e necessitam uma terapia mais prolongada. Infecções urinárias em homens ocorrem com maior frequência após os 40 anos de idade e, muitas vezes, estão associados com obstrução prostática.*

*Unitermos: Infecção urinária; bacteriúria assintomática; pielonefrite.*

### Evaluation and management of adult urinary tract infections

*Urinary tract infection (UTI) is a very common disease and a significant cause of morbidity in all age groups. Recent studies have helped better defining the population groups at risk for these infections as well as the more effective and cost-effective strategies for treating UTI. Urinary tract infection can be classified as complicated or simple. Further categorization of the infection according to clinical syndrome and type of host can help physicians determine the more appropriate diagnostic and treatment strategies. Simple urinary tract infections can be treated empirically without the need for urine cultures. Asymptomatic bacteriuria rarely requires treatment with drugs. In turn, complicated infections are diagnosed by urine cultures and require a more prolonged treatment. Urinary infection in males occur more frequently after the age of 40 and are often associated with prostatic obstruction of the urinary tract.*

*Key-words: Urinary infection; asymptomatic bacteriuria; pyelonephritis.*

Revista HCPA 2000;20(3):255-263

### Introdução

Infecção urinária (ITU) é uma das patologias mais prevalentes tanto no atendimento de pacientes ambulatoriais como hospitalizados. Ocorre em todas as faixas

etárias, da neonatologia à geriatria. É particularmente importante nas mulheres jovens, sexualmente ativas, pela alta prevalência. É a maior causa de sepse em pacientes hospitalizados. Na realidade, infecção urinária pode ser considerada um diagnóstico

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350/sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: elvino@hcpa.ufrgs.br

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

sindrômico, que engloba várias condições clínicas como bacteriúria assintomática, uretrite, cistite, pielonefrite, prostatite, abscesso renal e peri-renal, em diversos contextos de apresentação (1-3).

Por sua variedade clínica, a infecção urinária é diagnosticada e tratada por uma grande variedade de especialistas: clínicos gerais, internistas, nefrologistas, urologistas, ginecologistas-obstetras, médicos de família, pediatras, entre outros (4).

Pode ser definida como uma condição onde o trato urinário é infectado por um patógeno que determina inflamação. O agente mais freqüentemente envolvido é a *Escherichia coli*, bactéria colonizadora do cólon, região perianal e, nas mulheres, intróito vaginal e região periuretral. Esta pode ascender através da uretra, bexiga e atingir o parênquima renal. A *Escherichia coli* apresenta propriedades uropatogênicas específicas responsáveis pela invasão do trato urinário de pessoas normais. Por outro lado, cepas não patogênicas também são responsáveis pelo processo de infecção urinária, particularmente nos pacientes com anormalidades do trato urinário ou quando os mecanismos de defesa estão abalados. Isso é mais comum nos pacientes pediátricos, idosos, gestantes, diabéticos, imunocomprometidos, incluindo receptores de transplante renal (1,5).

O manejo precoce destes pacientes é importante para evitar complicações como cicatrizes renais ou bacteremia e sepse (1).

Estratégias de investigação e tratamento têm mudado nos últimos anos, no sentido de reduzir os custos. Exemplo disso é o questionamento da necessidade de urocultura, com teste de sensibilidade, em todos os pacientes com suspeita de infecção urinária não complicada. No passado, essa prática fazia parte da investigação de todos os pacientes com suspeita de infecção urinária. Hoje, muitos médicos começam e mantêm o tratamento sem a solicitação da urocultura, baseados somente nos achados clínicos e do exame comum de urina (4).

A escolha do antimicrobiano a ser usado no tratamento de ITU é variável. Existe uma considerável variação na escolha inicial do tipo de antimicrobiano entre diferentes especialidades. Os obstetras, por exemplo,

preferem iniciar tratamento da cistite aguda com a nitrofurantoína. Isso pode ser devido ao freqüente uso de nitrofurantoína na mulher grávida e a maior familiaridade desses especialistas com a droga. Os obstetras também solicitam mais uroculturas e se baseiam nesse resultado para diagnóstico e posterior tratamento. Os médicos internistas e generalistas utilizam mais freqüentemente sulfametoxazol/trimetoprim como primeira escolha e, além disso, optam por tratamentos menos prolongados, de 2 a 5 dias; enquanto isso, 51% dos obstetras tratam por 6 a 10 dias (4). A ciprofloxacina ou o norfloxacina são utilizados menos freqüentemente, por diferentes especialistas, como droga de primeira escolha para o tratamento de pacientes com infecção urinária não complicada (2,4). No nosso meio, não temos dados sobre o uso de antimicrobianos por diferentes especialidades e nem sobre a droga de primeira escolha. É possível que o uso de quinolonas seja muito maior em função da grande resistência da *E. coli* à sulfametoxazol/trimetoprim e ampicilina/amoxicilina (4).

### **Manejo do paciente com infecção urinária não complicada**

Infecção urinária não complicada é definida como a presença de bacteriúria sintomática na ausência de anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário, bem como imunossupressão e diabetes (5). Início agudo dos sintomas, sem bacteriúria significativa, definida como crescimento de  $\geq 10^5$  unidades formadoras de colônias/ml (UFC), no passado conhecido como síndrome uretral, é chamado atualmente de bacteriúria com baixa contagem de bactérias (paciente com sintomas de disúria, polaciúria e urgência para urinar tendo na cultura de urina contagens de bactérias menores de  $10^5$  UFC/ml) (5). Pode ser uma fase transitória, onde a uretra é o local primário da colonização e inflamação. Pelo menos 50% destes pacientes apresentam infecção vesical. Desta forma, o uso de antimicrobianos é claramente indicado (6,7).

Tem sido sugerido tratar cistite por 3 dias, sem solicitação de cultura. Isso pode diminuir os custos em até 35% (8). Como a maioria

dessas infecções são causadas pela *E. coli*, que é suscetível a um grande número de antibióticos usados por via oral, a escolha do antimicrobiano pode ser ampla. Um estudo realizado na Escola de Saúde Pública de Los Angeles, na Universidade da Califórnia, mostrou que a resistência da *E. coli* tem aumentado de 30% a 45% de uma maneira geral, sendo que em relação à tetraciclina, aumentou de 29 a 40%, e sulfametoxazol/trimetoprim, de 15 para 32% (8). Relatos também têm demonstrado uma alta taxa de resistência da *E. coli* à ampicilina/amoxicilina e sulfa/trimetoprim em quase 50% das cepas cultivadas de pacientes com infecção urinária não complicada (5,9). A resistência a fluorquinolonas permanece baixa – menos de 5%, segundo dados desta pesquisa na Universidade da Califórnia e também do nosso meio. Por isso, é sugerido que se utilize as fluorquinolonas com mais cuidado, no sentido de preservar um importante grupo de drogas do possível aumento de resistência bacteriana no futuro (8).

Tratamento com uma droga por período curto de tempo, 1 a 3 dias, é usualmente suficiente em pacientes com infecção urinária baixa, cistite. Este esquema terapêutico traz um ótimo balanço entre eficácia e incidência de efeitos adversos, comparado com tratamento com dose única ou por 7 a 10 dias. Não há dúvidas de que recorrência é mais comum nos pacientes que fazem tratamento por períodos curtos, especialmente aqueles com dose única (8-10). A taxa de cura é também influenciada pelo tipo de bactéria causadora da infecção. Dose única é inefetiva para tratamento da infecção urinária por *Staphylococcus saprofiticus*, mas efetiva se o agente envolvido for a *Escherichia coli*. Na mulher, falha em erradicar a infecção, e especialmente persistência da colonização vaginal ou periuretral, é associado com alta taxa de recorrência (10,11).

A escolha do antimicrobiano deve ser baseada na probabilidade do fármaco efetivamente inibir o crescimento bacteriano, menor incidência de efeitos adversos e baixo custo. A associação de sulfametoxazol/trimetoprim é a escolha mais utilizada. Estas drogas permanecem populares por serem bem toleradas e relativamente baratas. A

sensibilidade das bactérias, mais freqüentes envolvidas nos processos de infecção urinária, pode ser menor do que 85%, na maioria das áreas geográficas de todo o mundo. Muitos estudos têm demonstrado sua superioridade em relação à ampicilina, provavelmente por ser ela mais efetiva na redução da colonização uretral, fecal e vaginal (8-10).

Em caso de falha do tratamento, a administração de fluorquinolona é indicado. As mais comumente utilizadas são norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacina. Norfloxacin 800mg, como dose única, é tão efetivo quanto 400mg, 2 vezes ao dia, mas penetra pouco nos tecidos (9). As quinolonas mais novas, como levofloxacina e sparfloxacina, têm atividade melhorada contra Gram positivos, comparada com as quinolonas mais antigas. Elas podem ser administradas uma vez ao dia. A fosfomicina é uma alternativa útil, como droga em dose única. Uma desvantagem é que *Pseudomonas aeruginosa* e *Acitobacter sp* são mais resistentes à fosfomicina do que às fluorquinolonas (5,14,15).

Cefalosporinas, por via oral, podem ser alternativas nos casos em que fluorquinolonas não puderem ser utilizadas por resistência ou intolerância (5).

Todos os pacientes sintomáticos devem receber tratamento com antimicrobianos (figura 1) (16). A escolha da droga e o tempo de administração é muito variável e depende de muitos fatores, como custo, farmacocinética, padrão de resistência, condição clínica e imunidade do hospedeiro (tabela 1) (5).

### **Bacteriúria assintomática**

Pode ser definida como a presença  $\geq 10^5$  unidades formadoras de colônias/ml, da mesma bactéria, em duas amostras consecutivas de urina. Não há consenso na indicação de tratamento dessa condição. Com a idade, a prevalência e a incidência de bacteriúria assintomática aumentam. Déficit de estrogênio, na pós-menopausa, e colonização vaginal por lactobacilos diminuída favorecem a colonização vaginal por bactérias patogênicas (16).

Um erro comum no diagnóstico e tratamento de ITU é a interpretação errônea de

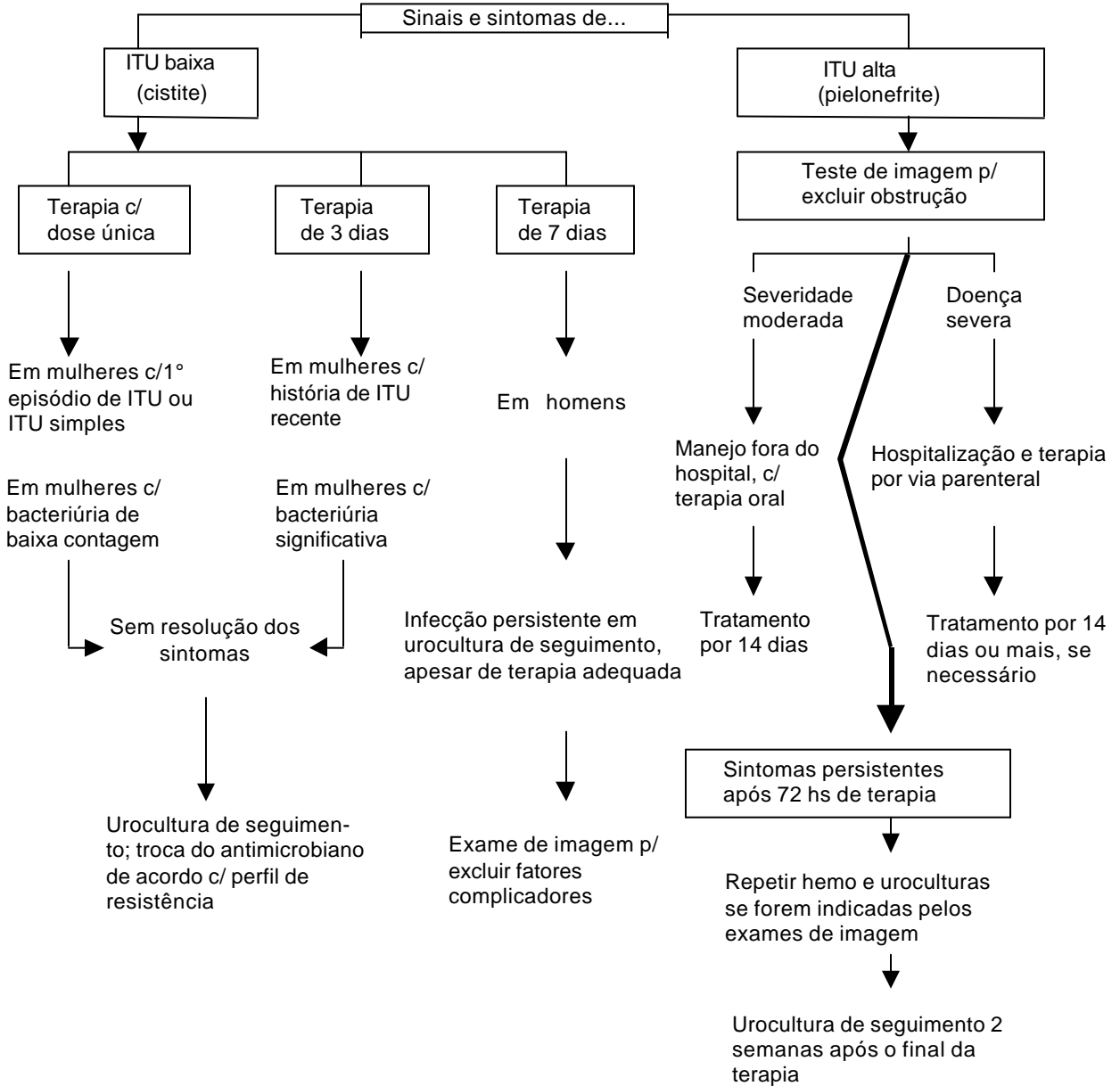


Figura 1. Manejo clínico de infecção do trato urinário em adultos.

bacteriúria assintomática. São necessárias informações clínicas adicionais para se decidir quem deve ser tratado e quem deve somente ser monitorado. Em geral, há pouca evidência de que tratamento de rotina dessa situação seja necessário, exceto em crianças, gravidez, diabete, doença renal, obstrução urinária ou refluxo vesicoureteral, transplantes renais, imunossupressão, anormalidades urinárias ou necessidade de cirurgia ou instrumentação do

trato urinário (1,16) (figura 2). Tratamento de bacteriúria assintomática em idosos também é controverso, sendo que nenhuma diferença na mortalidade foi observada em se tratando ou não de bacteriúria assintomática neste grupo de pacientes. Assim, a maioria dos paciente é manejada apenas com orientações sobre medidas profiláticas (1).

Pacientes em hemodiálise e em

**Tabela 1.** Principais agentes usados na terapêutica antimicrobiana da infecção urinária

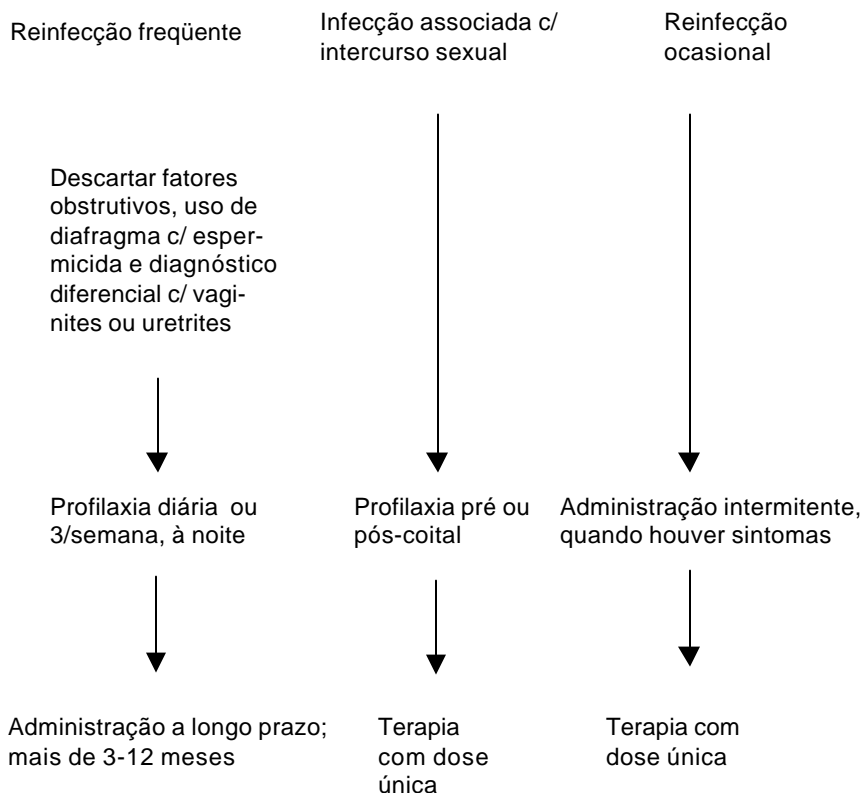
Droga	Dose (mg)	Intervalo (horas)	Observações
Quinolonas:			
Ácido nalidíxico	1000	6/6	
Ácido oxolínico	750	12/12	
Norfloxacin	400	12/12	
Cinoxacin	500	12/12	
Ciprofloxacina	250/500	12/12	
Penicilinas:			
Ampicilina	500	6/6	
Amoxicilina	500	8/8	
	3000	-	dose única
Cefalosporinas:			
Cefalexina	500	6/6	
Ceftriaxona	1000	12/12	
Nitrofurantoína	50-100	6/6	
Metenamina	500-1000	6/6	
Sulfametoxazol/ trimetoprim			
	800/160	12/12	
	1600/320	-	dose única

**Tabela 2.** Recomendações não-medicamentosas no manejo de bacteriúria assintomática e infecções urinárias recorrentes

Aumentar a ingestão de líquidos
Urinar com intervalos de 2 a 3 horas
Urinar antes de dormir e após o coito
Evitar o uso de diafragma ou espermicida
Aplicação intravaginal de <i>Lactobacillus casei</i>
Aplicação de estrógeno intravaginal em mulheres pós-menopáusicas

**Tabela 3.** Profilaxia da infecção urinária

Droga	Dose(mg)	Duração	Comentários (meses)
Sulfametoxazol/ Trimetoprim			
	200-40	3-12	½ comprimido à noite
Nitrofurantoína	50-100	3-12	1 comprimido à noite
Metenamina	1000	3-12	1 comprimido de 12/12h
Norfloxacin	400	3-12	1 comprimido à noite
Cefalexina	250	3-12	1 comprimido à noite



**Figura 2.** Estratégias para profilaxia de infecção urinária recorrente.

avaliação para transplante renal devem receber tratamento profilático, com antibióticos, no momento em que forem submetidos a procedimentos invasivos (1).

### **Infecção urinária recorrente: recidiva versus reinfecção**

Em geral, recorrência de infecção urinária pode ser definida como o desenvolvimento de 4 ou mais episódios de infecção por ano. Vale salientar que cada paciente parece ter um modelo de recorrência particular, apresentando episódios esporádicos ou únicos, com ou sem relação com o intercurso sexual (16). Recidiva é definido como a recorrência da infecção com o mesmo germe anterior e em curto espaço de tempo. Significa uma falha em erradicar a infecção. Em geral, a causa é a curta duração do tratamento, sendo indicado o uso de antimicrobianos por mais 2-6 semanas. Particularmente nos tratamentos de terapia com dose única, a persistência da bactéria

colonizando a vagina ou região periuretral favorece uma rápida recorrência da infecção pelo mesmo microorganismo (5,17).

Reinfecção é mais freqüente que recidiva, sendo definida como a erradicação da bacteriúria com tratamento adequado, seguida, após variável intervalo de tempo, por nova infecção com patógeno diferente. Os fatores de risco mais comuns para infecção urinária são recente intercurso sexual e/ou uso de diafragma com espermicidas (1,16).

O maior problema na mulher com infecção recorrente é a colonização vaginal com uropatógenos. Uma série de recomendações não medicamentosas pode reduzir a recorrência nas mulheres (tabela 2). Mulheres que ingerem pouco líquido e urinam com menos freqüência apresentam 2,2 vezes mais riscos de infecção urinária (18). Pelo fato de não haver ingestão hídrica durante a noite e conseqüentemente menor *washout*, o antibiótico profilático deve ser usado antes de deitar (16). No caso, trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim ou



nitrofurantoína são as drogas de escolha. Em geral são usadas por 6 a 12 meses (5,16,18) (figura 2)(tabela 3).

Um pH vaginal de 5 ou menos protege contra infecção urogenital. Em mulheres pré-menopáusicas, a instilação vaginal semanal de *Lactobacillus casei*, por 1 ano, diminuiu a taxa de infecção urinária em aproximadamente 80%(1,15).

### **Pielonefrite**

O diagnóstico de pielonefrite aguda é feito em pacientes com febre de início recente, calafrios, e dor no flanco acompanhada de urocultura positiva. A droga ideal para tratamento deve ser bactericida, ter amplo espectro de ação e características farmacocinéticas que permitam uma alta concentração no parênquima renal e na via urinária. As drogas que melhor atendem a esses requisitos são: aminoglicosídeos, amoxicilina ou ampicilina (com ou sem ácido clavulínico ou sulbactam), carboxipenicilinas (carbenicilina ou ticarcilina), ureidopenicilinas (mezlocilina ou piperacilina), monobactams (aztreonam), carbapenems (imipenem-cilastatina), cefalosporinas, fluorquinolonas e o trimetoprim/sulfametoxazol. O padrão de resistência local também é um fator importante na escolha do tratamento. A droga de escolha para pielonefrite aguda pode ser uma fluoroquinolona, exceto em mulheres grávidas ou crianças. A terapêutica inicial do paciente com pielonefrite aguda, associada à bacteremia e comprometimento do estado geral, deverá ser feita em nível hospitalar. Este tipo de tratamento será efetivo na maioria dos casos com infecção comunitária ou mesmo nas de origem hospitalar (5,16,19).

Possíveis complicações da pielonefrite aguda são abscessos renais ou perirrenais. Um quadro clínico insidioso, com febre, anorexia, dor lombar, perda de peso e sudorese noturna pode ocorrer tanto em abscessos primários (por disseminação hematogênica) como nos secundários à pielonefrite aguda, obstrução urinária, cálculos, cistos ou infecção de vísceras adjacentes. Outros pacientes têm uma apresentação mais dramática, com febre alta, dor lombar e evidências de bacteremia. Nestas

situações, de maior gravidade, deve-se pensar em abscesso sob obstrução urinária (com pionefrose) ou necrose papilar aguda (especialmente em diabéticos). O diagnóstico (por ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou cintilografia com gálio) deve ser feito rapidamente e o tratamento cirúrgico é, em geral, indicado (5).

### **Manejo de infecção urinária complicada**

Grande resistência dos patógenos urinários à ampicilina, amoxicilina, sulfonamidas, cefalosporinas de primeira geração fazem dessas drogas opções pouco atrativas para tratamento de infecções urinárias complicadas. Em geral, tais infecções devem ser tratadas com antibióticos de amplo espectro, como as quinolonas. As fluoroquinolonas são especialmente úteis em pacientes ambulatoriais no manejo de infecções complicadas. Fluoroquinolonas têm um amplo espectro, alta potência, e ainda exibem uma baixa incidência de resistência. Algumas são disponíveis por via oral e parenteral. Isso pode favorecer a opção por esse grupo de antibióticos pois o uso parenteral é seguido pelo mesmo tipo de droga por via oral, dependendo do caso. Além disso, têm alta biodisponibilidade por via oral, grande penetração tecidual e, no caso de algumas quinolonas mais novas, uma longa meia vida (1,5,20).

A presença de infecção urinária complicada deve ser suspeitada se a bacteriúria não resolve ou sinais e sintomas persistem por mais de 48-72 horas após início do tratamento. Uma ultra-sonografia deve ser realizada para excluir obstrução, podendo ser complementada com raio-x simples de abdômen, tomografia computadorizada, ou mesmo urografia venosa, dependendo do caso e da situação clínica e do local de atendimento (1) (tabela 4).

### **Gravidez**

A mulher grávida pode apresentar desde uma bacteriúria assintomática até pielonefrite e sepse. Bacteriúria assintomática ocorre em até 7% das gestantes (5). A gravidez predispõe à infecção urinária por dilatação do sistema coletor renal e aumento do crescimento

**Tabela 4.** Fatores complicadores de infecção do trato urinário

---

Distúrbios do fluxo urinário
Anatômica
Neurogênica
Doenças associadas
Rins policísticos
Abuso de analgésicos
Anemia Falciforme
Imunossupressão (incluindo pacientes transplantados)
Outros
Diabetes mellitus
Gravidez
Prostatite
Cateterização urinária

---

bacteriano por alterações na composição da urina. Infecção urinária sintomática aumenta a morbi-mortalidade fetal e materna. Por isso, o tratamento é sempre indicado (16).

Em gestantes não deve ser utilizada terapia com dose única de antibiótico. O tratamento por 7 dias reduz significativamente o risco de evolução para um quadro de pielonefrite. Antibióticos seguros e prescritos habitualmente para pacientes grávidas incluem a cefalexina, ampicilina/amoxicilina, e nitrofurantoína. É recomendada nova urocultura, uma semana após encerrado o tratamento, para documentar a cura. Pielonefrite complicada com sepse deve ser tratada com antibióticos por via parenteral e a paciente deve ser hospitalizada (5).

### ***Infecção associada a cateter***

Cateterização prolongada leva à bacteriúria assintomática em mais de 90% dos pacientes. Pacientes assintomáticos não devem ser tratados, já que é pouco efetivo e a chance de selecionar germes, que são cada vez mais resistentes, é muito grande. Prevenção é o mais importante. Esta inclui inserção do cateter de forma estéril, remoção

do cateter o mais rápido possível e uso de sistema fechado, entre outras medidas. A urina deve ser coletada por aspiração do cateter distal (5).

Antimicrobianos devem ser usados quando houver sintomas associados à infecção urinária ou evidência de bacteremia (2,5).

### ***Infecção urinária em homens***

ITU em homens ocorre mais freqüentemente após os 40 anos de idade e, muitas vezes, está associada com obstrução prostática do trato urinário. Infecção urinária simples é rara em indivíduos do sexo masculino, sendo ocasionalmente vista em pacientes HIV positivo e homossexuais. A contaminação da amostra urinária ocorre muito menos freqüentemente do que em mulheres, tanto que uma contagem a partir de 1.000 UFC/ml ou menos é diagnosticada como bacteriúria (16,21).

Como a maioria das infecções nestes pacientes são complicadas, a avaliação do trato urinário é mandatória. Isto é especialmente importante nos casos em que estão presentes febre e/ou hematúria, e se infecções recorrentes ocorrem com intervalos curtos e

envolvendo a mesma cepa bacteriana. Prostatite bacteriana é a causa mais comum de ITU complicada aguda ou recorrente crônica. Pacientes com prostatite aguda geralmente apresentam sintomas clínicos típicos e podem desenvolver retenção urinária (16,21).

Os uropatógenos predominantes são *E. coli* e enterobacterias. Em homem idosos são prevalentes *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Enterococcus*. Infecção urinária simples é tratada com os antibióticos comumente usados, durante no mínimo 7 dias. Pacientes com ITU complicada sintomática devem receber antibióticos de amplo espectro, como ampicilina + gentamicina, imipenem e cefalosporianas de terceira geração. Casos não tão severos podem ser tratados com fluoroquinolonas. A terapia deve ser longa, e durar pelo menos 21 dias (16).

## Referências

1. Franz M, Horl W H. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. Pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2746-53.
2. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin NE. Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Reflux Nephropathy. In: Brenner BM & Rector FC, editors. *The Kidney*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.;1996. p.1597-654.
3. Stamm WE, Hooton M. Management of Urinary Tract Infections in Adult. *New Engl J Med* 1993;329(18):1328-34.
4. Wigton RS, Longenecker JG, Bryan TJ, Parenti C, Flach SD, Tape TG. Variation by specialty in the treatment of urinary tract infection in women. *J Gen Intern Med* 1999;14:491-4.
5. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2a. ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1999. p. 357-65.
6. Komaroff AL. Acute dysuria in women. *New Engl J Med* 1984;310:368-74.
7. Komaroff AL. Acute dysuria in women. In: Griner, PF; Panzer, RJ; Greenland, P, editors. *Clinical Diagnosis and the Laboratory. Logical strategies for common medical problems*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc; 1986. p.346-65.
8. Anderson RU. Mangement of lower urinary tract infectinos and cystitis. *Urol Clin of North Am* 1999;26(4):729-35.
9. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol* 1999;9:57-64.
10. Eyrin SJ. Urinary tract infections in the elderly. *British J Urol* 1998;82(Suppl 1):79-84.
11. Superti S, Dias C, Barros E JG, Rowe A. Prevalência e padrões de resistência aos antimicrobianos em infecção do trato urinário da comunidade. *J Soc Pat Med Laboratorial* 2000;36(3).
12. Barros E JG, Schor N. Infecção urinária: um velho agente etiológico não reconhecido: O Sr. "Staphylococcus saprophyticus". *Rev Ass Med Brasil* 1984;30:140-1.
13. Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *J Am Med Assoc* 1993;250:3063.
14. Schoolnik GK. How *Escherichia coli* infects the urinary tract. *New Engl J Med* 1989;320(12):804-5.
15. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary infections in women. *New Engl J Med* 1989;320:773-7.
16. Franz M, Horl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. II: Clinical management. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2754-62.
17. Wilhelm MP, Edson R. Antimicrobial agents in urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1998;62:1025-31.
18. Langemann S, Palaszynski S, Barnhart M. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science* 1997;276:60.
19. Mobley HL, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int Suppl* 1994;47:S129.
20. Bacheller DC, Bernstein JM. Uryinary tract infections. *Med Clin North Am* 1997;81(3):719-31.
21. Lipsky BA. Urinary tract infections in men epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Annals of Internal Medicine* 1989;110(2):138-2150.

## Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial

José V. Morales<sup>1</sup>, Joana Garcez<sup>2</sup>, Raimar Weber<sup>2</sup>,  
Charles L. Klamt<sup>2</sup>, Elvino Barros<sup>1</sup>

*Proteinúria é um forte indicador de doença renal, e está presente em diversas síndromes. No presente artigo, os mecanismos fisiopatológicos que levam à proteinúria foram revisados, assim como os métodos disponíveis para sua detecção e quantificação, incluindo a fita reagente, proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina na urina. Atenção especial é dada à avaliação clínica dos pacientes com proteinúria, abordando os exames disponíveis e as situações em que são indicados. Um fluxograma para a investigação de pacientes com proteinúria é apresentado. Também ressaltamos a importância da proteinúria persistente na sua relação com a progressão de doenças renais.*

*Unitermos: Proteinúria, glomerulonefrite, síndrome nefrótica.*

### **Proteinuria: clinical and laboratory approach**

*Proteinuria is a strong indicator of renal disease and it is present in many syndromes. Our objective is to review the pathophysiological mechanisms that lead to proteinuria, as well as the available methods for its detection and quantitation, including the dipstick, 24-hour proteinuria, and the urinary protein-creatinine ratio. We gave special attention to clinical evaluation of proteinuric patients, including the available exams and the situations in which they are indicated. An algorithm for the investigation of patients with proteinuria is presented. We also emphasized the importance of persistent proteinuria in its relation with the progression of renal diseases.*

*Key-words: Proteinuria; glomerulonephritis; nephrotic syndrome.*

Revista HCPA 2000;20(3):264-274

### **Introdução**

O glomérulo funciona como uma eficiente barreira à passagem de proteínas para a urina, selecionando as moléculas de acordo com o seu tamanho e carga elétrica. Isso permite uma pequena passagem de proteínas através de suas camadas para a cápsula de Bowman. Nos túbulos proximais, ocorre reabsorção da maior parte dessas proteínas filtradas, chegando uma pequena quantidade na urina.

A albumina plasmática representa menos de 50% destas proteínas, sendo o restante constituído por moléculas de peso molecular mais baixo, que sofrem pouca restrição pela barreira glomerular. A essas proteínas de origem plasmática juntam-se outras de origem tubular (1-4).

Em pacientes sem patologia renal, aproximadamente 60% das proteínas encontradas na urina são derivadas da filtração

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. José V. Morales, Rua: Ramiro Barcelos 2350/sala 2030 CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS. Brasil. E-mail: mmorales@terra.com.br

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

pela barreira glomerular, sendo os outros 40% de origem tubular e do trato urinário inferior (4).

### **Mecanismo fisiopatológico da proteinúria**

A detecção de uma quantidade anormal de proteínas na urina é um forte indicador de doença renal (4). O rim tem uma baixa taxa de transporte tubular máximo para reabsorção de proteínas. Por isso, o aumento da filtração de proteínas facilmente satura os mecanismos de transporte e a reabsorção é diminuída (1,2). Para definir o tipo de proteína na urina é necessário separar suas frações através de eletroforese no soro e/ou urina. Baseados nessa separação e em dados clínicos, é possível dividir a proteinúria em padrão glomerular ou tubular, indicando qual parte do néfron está comprometida (2,5). Um terceiro tipo de proteinúria é aquela designada como de alto fluxo, alta produção plasmática (*overflow*). Exemplos desse tipo de proteinúria são a presença de hemoglobina em processos hemolíticos, de mioglobina em patologias musculares e de imunoglobulinas nas gamopatias (1,2).

Portanto, são, basicamente 3 os mecanismos envolvidos na proteinúria patológica: 1) aumento da permeabilidade glomerular; 2) diminuição da reabsorção tubular e 3) presença de proteínas anormais na circulação (*overflow*) (tabelas 1 e 2).

#### **Aumento da permeabilidade glomerular – as glomerulopatias**

É a causa mais comum de proteinúria. Ocorre por comprometimento da parede capilar glomerular, seja por disfunção do sistema de “poros”, perda de cargas eletronegativas ou uma combinação desses dois mecanismos. Nesse tipo de proteinúria predomina a presença de albumina (1,4).

O conhecimento da proteinúria produzida por aumento da permeabilidade glomerular é derivado de estudos em animais. Ocorre em vários tipos de síndrome nefrótica e na nefropatia diabética. Nestes pacientes, predomina a filtração de macromoléculas de peso molecular superior a 50 Å. Apesar da

presença anômala das macromoléculas, a proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, por ser a mais abundante das proteínas plasmáticas (20 vezes superior às de imunoglobulinas, por exemplo). Esse tipo de proteinúria é chamado de não seletiva, uma vez que nesses casos a parede glomerular não discrimina com eficiência entre proteínas de alto e baixo pesos moleculares (4,5).

O mecanismo da proteinúria por perda de cargas eletronegativas da parede é baseado principalmente no estudo de modelos experimentais. As 3 camadas que compõe o capilar glomerular (endotélio, membrana basal e epitélio) são eletronegativas (1,2). Diversas substâncias existentes nestas camadas (ácido siálico, heparan sulfato e sialoglicoproteínas) são responsáveis por essa eletronegatividade. Em condições normais, a albumina, que também contém cargas negativas, não atravessa a barreira do capilar glomerular (4). Em algumas glomerulopatias há perda ou redução do componente eletronegativo destas camadas e, nestes casos, a albumina tem sua passagem pelo glomérulo facilitada. Quando predomina a filtração de albumina, a proteinúria é considerada seletiva. Alteração na permeabilidade capilar glomerular pode levar a grandes perdas de proteínas. Em geral, esta perda é maior do que 2 g/24 horas (1,2,6).

#### **Diminuição da reabsorção tubular – as tubulopatias**

Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Quando é observado um defeito no sistema de reabsorção de proteínas, teremos uma proteinúria de origem tubular. Neste caso, a filtração de macromoléculas ocorre de acordo com um padrão normal, ou seja, há no filtrado uma concentração semelhante de albumina (abundante no plasma mas pouco filtrada através do glomérulo) e de proteínas de baixo peso molecular (facilmente filtradas pelo glomérulo, mas menos abundantes). A reabsorção tubular não é seletiva e assim teremos uma proteinúria constituída de pouca quantidade de albumina e com

**Tabela 1. Classificação de proteinúria**

Tipo	Características Fisiopatológicas	Causas
Glomerular	Aumento da permeabilidade capilar glomerular a proteínas	Glomerulopatias primárias ou secundárias
Tubular	Diminuição da reabsorção tubular de proteínas do filtrado glomerular	Doença tubular ou intersticial
Superprodução	Produção aumentada de proteínas de baixo peso molecular	Gamopatia monoclonal, Leucemia

**Tabela 2. Causas de proteinúria**

Glomerular	Tubular
Glomerulopatias primárias: Alterações glomerulares mínimas Glomerulonefrite membranosa idiopática Glomeruloesclerose segmentar e focal Glomerulonefrite membranoproliferativa Nefropatia por IgA	Nefroesclerose Hipertensiva Doenças Tubulointerstitial devido a: Nefropatia por ácido úrico Nefrite intersticial aguda Síndrome de Fanconi Metais pesados Doença Falciforme AINEs Antibióticos
Glomerulopatias secundárias: Diabetes mellitus Amiloidose Pré-eclâmpsia Infecção Doenças do colágeno (ex. nefrite lúpica) Câncer gastrointestinal e pulmonar, Linfoma Rejeição crônica a transplante renal	Superprodução Hemoglobinúria Mioglobinúria Mieloma múltiplo Amiloidose
Glomerulopatias associadas a drogas Heroína, AINEs, penicilamina, metais pesados, Sais de ouro e lítio	

predomínio de proteínas de baixo peso molecular (4,6). As proteinúrias tubulares são de intensidade leve ou moderada, geralmente inferiores a 1,0-2,0 g em 24 horas. Doenças tubulares também incluem nefroesclerose hipertensiva e nefropatia túbulo intersticial causada por anti-inflamatórios não esteróides (2,4).

#### **Proteinúria devida à presença de proteínas anormais no plasma**

O exemplo típico desse tipo de proteinúria é o mieloma múltiplo, onde há uma produção exagerada de imunoglobulinas. Em algumas situações, as células tumorais não produzem uma imunoglobulina completa, mas apenas

determinada região da sua molécula. Esses fragmentos de imunoglobulinas, conhecidos como proteínas de Bence-Jones, são lançados na circulação e, em razão de seu tamanho reduzido, são facilmente filtrados pelos glomérulos. A carga filtrada dessas proteínas anormais pode exceder a capacidade de reabsorção dos túbulos, ocasionando o aparecimento de uma proteinúria constituída quase exclusivamente de proteína anômala (1,2).

### **Medidas da Proteinúria**

A excreção urinária de proteína é rotineiramente medida para a identificação e manejo das doenças renais (6,7). Uma variedade de métodos está disponível para quantificar a proteinúria, independente do tipo de proteína excretada.

#### **Medida qualitativa da proteinúria através de fita**

A maneira mais simples de medir a proteinúria é com o uso de fitas reagentes de imersão (*dipstick*). O resultado é dado em cruzes de + a ++++. Esta avaliação é semi-quantitativa e mede apenas albumina, não detectando proteínas de cadeias leves. Embora seja útil como rastreamento, apenas detecta uma concentração anormal das proteínas urinárias totais. Não é utilizado para avaliar efeitos de intervenções terapêuticas e nem controlar progressão da doença renal. O teste apresenta resultados falso-positivos em diversas situações: urina concentrada e contendo pigmentos e compostos de amônia, presença de penicilina, sulfonamidas, pus, sêmen, secreção vaginal e quando o pH urinário for alcalino (pH > 7,5). Resultados falso-negativos podem também ocorrer quando a urina for muito diluída ou quando a proteinúria não for constituída por albumina (1,2,4). Por isso, é importante a realização de um teste alternativo, que não a albumina, para diagnóstico de proteinúria. Nesse caso, o uso de teste turbidimétrico com ácido sulfossalicílico é indicado. O teste utiliza um pequeno volume de urina centrifugada com igual quantidade de ácido sulfossalicílico a 3%.

Turbidez ocorre com concentrações iguais ou superiores a 40 mg/dl (2,4).

#### **Medida quantitativa da Proteinúria em 24 horas**

O principal teste quantitativo, considerado como padrão-ouro, é a medida da proteína em urina de 24 horas. É utilizado como método diagnóstico, prognóstico e para medir resultados de intervenções terapêuticas (5-7).

Para quantificar a quantidade de proteína excretada, adiciona-se ácido sulfossalicílico a uma alíquota de urina e, após, faz-se a medida através de um fotômetro. Este método é mais sensível para a medida de albumina do que para as globulinas. O principal fator de erro na medida da proteinúria de 24 horas é a coleta inadequada, principalmente em crianças.

#### **Índice Proteinúria/Creatinúria (IPC)**

Ginsberg et al. (8) e Schwab et al. (9) inicialmente sugeriram a utilização da razão proteína/creatinina em amostras de urina como um método alternativo para estimar a proteinúria de 24 horas. Mais tarde, vários estudos foram feitos, principalmente em crianças com síndrome nefrótica, pacientes diabéticos, transplantados e em gestantes, mostrando que essa metodologia é adequada para diagnóstico e acompanhamento de pacientes com diferentes tipos de doenças renais (10-15).

O IPC tem mostrado uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas em pacientes com função renal normal (16-20). Recentemente, avaliamos esse mesmo índice em pacientes portadores de glomerulopatias e graus variados de função renal. Encontramos uma boa correlação do índice mesmo naqueles pacientes com insuficiência renal crônica (7).

O uso da razão proteína/creatinina é simples por não haver necessidade de se coletar urina durante 24 horas, pois o método é feito com uma amostra isolada de urina (7,21,22). Um índice proteína/creatinina inferior a 0,2 na maioria das vezes indica uma proteinúria normal, enquanto um índice superior a 3,5 sugere proteinúria nefrótica (7-9).

### **Avaliação clínica do paciente com proteinúria**

A medida da proteinúria tem importância diagnóstica, prognóstica e, em glomerulopatias, é o método mais eficaz para avaliar a resposta a uma intervenção terapêutica. Consideramos como valores normais de proteinúria a excreção de até 150 mg em 24 horas (23-26). Um aumento persistente da excreção urinária de proteínas é, em princípio, de natureza patológica.

Para a avaliação inicial, é fundamental um exame clínico completo, que inclui informações sobre as seguintes patologias: 1) nefropatia na infância ou edema em algum momento da evolução; 2) história familiar de nefropatia; 3) drogas em uso antes do início do edema; 4) doenças sistêmicas (diabetes, hepatopatia, colagenose, pneumopatias, hipertensão, obesidade, vasculites e outras); 5) infecções virais ou bacterianas; 6) história de alergia. Todos os pacientes devem fazer teste de função renal e cultura de urina. Os pacientes com proteinúria também devem ter o sedimento urinário avaliado, procurando sinais de glomerulopatias como hematúria, dismorfismo eritrocitário, cilindros hemáticos ou lipidúria. Se a proteinúria persiste e a história médica e exame físicos não são conclusivos, um ultrassom deve ser solicitado. Ele será importante na avaliação da estrutura, do tamanho e da morfologia renal. A biópsia renal deve ser feita em todos os pacientes com síndrome nefrótica, em pacientes com perda rápida de função renal, e quando houver proteinúria significativa (2,27,28). No Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, geralmente fazemos biópsia renal em pacientes com glomerulopatia com proteinúria superior a 1,0 g/24h e sem diagnóstico clínico evidente (6). As tabelas 2 e 3 mostram as principais causas de proteinúria e os principais exames que auxiliam no diagnóstico etiológico.

Nos pacientes assintomáticos, onde a proteinúria é descoberta por acaso, através de exame de urina rotineiro, devemos fazer 3 perguntas (2,4): 1) Qual a quantidade de proteína excretada? 2) Em que circunstâncias essa proteína está sendo excretada? 3) Qual o tipo de proteína excretada?

### **Qual a quantidade de proteína excretada?**

A quantificação da proteína deve ser feita através de sua dosagem na urina de 24 horas. A quantificação da proteinúria é importante porque a maioria dos pacientes, com formas benignas de proteinúria isolada, excretam menos de 1 a 2 g/dia (1,2,7) (quadro 5). Em casos mais graves, a taxa de excreção urinária pode ser maior de 3,5 g/1,73m<sup>2</sup>/dia. Nessa situação, temos o que se denomina *proteinúria maciça* ou "*proteinúria nefrótica*", quase sempre associada à edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, lipidúria, aumento da coagulação e instabilidade hemodinâmica. As principais causas secundárias são: nefropatia diabética, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico

### **Em que circunstâncias essa proteína está sendo excretada?**

A situação clínica do paciente com proteinúria deve ser avaliada e, em geral, podemos dividi-la em transitória, persistente ou ortostática.

### **Proteinúria transitória**

O paciente com proteinúria observada na fita reagente através de traços ou até 2+ deve repetir o teste com a primeira urina da manhã, pelo menos mais 2 vezes em um período não superior a 1 mês. Se o resultado for de 3+ ou mais, deve ser avaliado através da medida de proteinúria na urina de 24 horas e da pesquisa da origem: tubular ou glomerular; se for negativo, o paciente pode ter uma proteinúria transitória. Essa condição não está associada com aumento de morbidade ou mortalidade (2,6). A proteinúria transitória usualmente é menor de 0,5 g/24horas. É encontrada em pacientes após exercícios vigorosos, com insuficiência cardíaca congestiva, exposição ao frio, febre e desidratação. A proteinúria secundária a exercício extenuante é uma mistura de proteínas de alto e baixo peso molecular com presença de cilindros hialinos e granulares (1,2).



**Tabela 3.** Investigações a serem consideradas em proteinúria

Teste	Interpretação dos achados
Anticorpo antinuclear	Elevado no lúpus eritematoso sistêmico
Antiestreptolisina O	Elevado após glomerulonefrite estreptocócica
Complemento, C3 e C4	Níveis baixos: glomerulonefrites pós-estreptocócica e membranoproliferativa, nefrite lúpica
Glicemia de jejum	Elevada no diabetes mellitus
Hematócrito, hemoglobina	Baixos na insuficiência renal crônica
Anti-HIV, VDRL e sorologias para Hepatite	HIV, hepatite B e C, e sífilis têm sido associados a proteinúria glomerular
Albumina sérica e colesterol	Níveis de albumina diminuídos e colesterol aumentado aparecem na síndrome nefrótica
Eletrólitos séricos (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Ca <sup>2+</sup> and PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	Faz um rastreamento para qualquer anormalidade decorrente de doença renal
Eletrforese de proteínas na urina e no Soro	Resultados anormais no mieloma múltiplo
Urato sérico	Além de cálculos, urato elevado pode causar doença tubulointersticial
Ultra-sonografia renal	Evidencia doença estrutural renal
Raio-x de tórax	Pode fornecer evidências de doença sistêmica (ex., sarcoidose)
Outros exames	Em várias situações clínicas

**Proteinúria persistente**

Quando a proteinúria é persistente nos testes com fita, deve ser determinada quantitativamente através da proteinúria de 24 horas ou do IPC em amostra isolada de urina. Uma cuidadosa anamnese e exame físico devem ser realizados, procurando doenças sistêmicas com envolvimento renal que possam explicar a proteinúria. Mais freqüentemente, essa situação reflete uma patologia renal ou doença sistêmica. Exemplo pode ser a proteinúria leve associada com insuficiência cardíaca congestiva. Outros pacientes podem apresentar glomerulopatias, diabete ou nefrosclerose por hipertensão.

**Proteinúria Ortostática ou Postural**

Pode ocorrer em 3 a 5% dos indivíduos jovens, aparentemente saudáveis. Nestes

pacientes a proteinúria é encontrada durante o dia, mas não à noite, quando a posição deitada é assumida. Em alguns pacientes, uma proteinúria persistente pode surgir mais tarde. Em geral, a perda de proteínas não excede 1 g/24 horas (1,2).

Para avaliar a possibilidade de proteinúria postural, o paciente é instruído a esvaziar a bexiga antes de deitar. Imediatamente ao levantar pela manhã, é feita a coleta da urina do período da noite. Depois de 2 horas em pé e caminhando, o paciente urina novamente. As 2 urinas, encaminhadas para o laboratório, são testadas para proteinúria. Se a primeira for negativa e a segunda é positiva, é dito que o paciente tem proteinúria postural (2,4,6).

**Qual o tipo de proteína excretada?**

Há três tipos básicos de proteinúria: glomerular, tubular ou por aumento de produção (*overflow*). Somente o tipo glomerular, em que

há excreção fundamentalmente de albumina, é detectado através da fita reagente utilizada rotineiramente no exame comum de urina. Mais detalhes já foram apresentados nos mecanismos fisiopatológicos e tabelas 1, 2 e 4.

### **Proteinúria e Progressão de Doença Renal**

A proteinúria era considerada como um simples indicador de severidade da lesão renal. Hoje, sabe-se que as proteínas filtradas através do capilar glomerular são um fator de agressão e desempenham um papel importante na progressão das nefropatias (4,25).

Em glomerulopatias primárias ou secundárias, quanto maior a proteinúria mais rápida será a perda ou redução da função renal, independente do diagnóstico histológico inicial (2). Pacientes com glomerulopatias primárias e proteinúria inferior a 5 g/24h têm menor tendência a progredir para a insuficiência renal terminal, desde que haja controle de outros fatores de agressão como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade (2,24).

A proteinúria excessiva pode produzir alterações tubulares e intersticiais. Quantidades anormais de proteínas, após atravessarem o glomérulo e atingirem os túbulos proximais, sofrem endocitose, seguida de degradação pelos lisosomas. Entretanto, esse processo é limitado, e, acima de determinada quantidade, a proteína urinária produz congestão de organelas, edema e ruptura de lisosomas. Com isso, ocorre uma maior síntese de substâncias inflamatórias e vasoativas, como as citocinas e a endotelina,

importantes fatores para proliferação de fibroblastos e aumento da matriz mesangial. Isso leva, conseqüentemente, à fibrose. Um estudo feito pelo grupo italiano de pesquisa sobre o uso do ramipril classificou os pacientes em 4 grupos, de acordo com o nível da proteinúria (tabela 5). Foi observado que a redução mensal da filtração glomerular (ml/min/mês) foi maior nos pacientes com maior proteinúria (28). Assim, os tratamentos que reduzem a proteinúria são eficientes em retardar a progressão das glomerulopatias (23). Por outro lado, as glomerulopatias que se apresentam com proteinúrias maiores do que 3,5 g/24h, tanto em humanos como em animais, tendem a evoluir para a insuficiência renal crônica (3,5,24).

Em pacientes com alterações urinárias assintomáticas, a tendência de progressão para a doença renal crônica é muitas vezes independente do diagnóstico histológico inicial, e outros fatores, como hipertensão arterial, glicemia, dislipidemia, obesidade e grau de proteinúria são muito mais importantes (4,25,26).

### **Importância da medida da proteinúria em glomerulopatias**

Como vimos, a medida da proteinúria tem importância no diagnóstico, prognóstico e na avaliação do resultado de intervenções terapêuticas. Os pacientes com glomerulopatia se apresentam para o nefrologista sob a forma de uma das 4 síndromes: 1) Síndrome nefrótica; 2) Alterações urinárias assintomáticas

**Tabela 4.** Relação entre a quantidade de proteinúria e as causas

Excreção Diária	Causa
0,15 a 2 g	Glomerulopatias leves Proteinúria tubular Proteinúria por superprodução
2,0 a 4,0 g	Geralmente glomerular
> 4 g	Sempre glomerular

(proteinúria não nefrótica com ou sem hematuria); 3) Glomerulonefrite rapidamente progressiva e 4) Síndrome nefrítica aguda. As três primeiras síndromes representam aproximadamente 90% dos casos em pacientes adultos atendidos em ambulatório específico para pacientes com glomerulopatias (6). Nesses pacientes, a medida da proteinúria é fundamental para avaliar a gravidade, a progressão da doença renal e o efeito de intervenções terapêuticas.

A maioria dos pacientes com síndrome nefrótica, após uma avaliação clínica, laboratorial e histopatológica usam, por períodos prolongados, alguma droga imunossupressora (corticóide, ciclofosfamida, clorambucil, azatioprina e ciclosporina), isolada ou em combinação. A resposta ao tratamento é avaliada mensalmente por períodos que variam de 1 a 12 meses, e é fundamental como elemento prognóstico (2,4,23,26). A tabela 6

mostra as possíveis respostas ao tratamento imunossupressor.

A maioria dos pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva, após serem tratados na fase aguda com drogas imunossupressoras, poderão apresentar seqüelas importantes devido à intensa agressão inicial. Eles devem ser avaliados regularmente a cada 30 ou 60 dias, por períodos prolongados. Nessas consultas é feito o controle dos seguintes fatores de progressão: hipertensão, obesidade, glicemia, controle dos níveis séricos dos lipídios e redução da proteinúria com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dietas apropriadas.

Na Figura 1 mostramos um fluxograma para a avaliação dos pacientes com diversos tipos de proteinúria.

**Tabela 5.** Influência da proteinúria na redução da função renal

Nível de proteinúria (g/24horas)	Redução da filtração glomerular (ml/min)	
	Mensal	Anual
≤ 1,0	0,13 ± 0,27	1,56
1,1 - 2,5	0,31 ± 0,19	3,72
2,5 - 4,0	0,61 ± 0,26	7,32
≥ 4,0	2,19 ± 1,03	26,28

Adaptado (28).

**Tabela 6.** Causas comuns de proteinúria benigna

Desidratação
Febre
Queimaduras
Processo inflamatório
Atividade física intensa
Doença ortostática

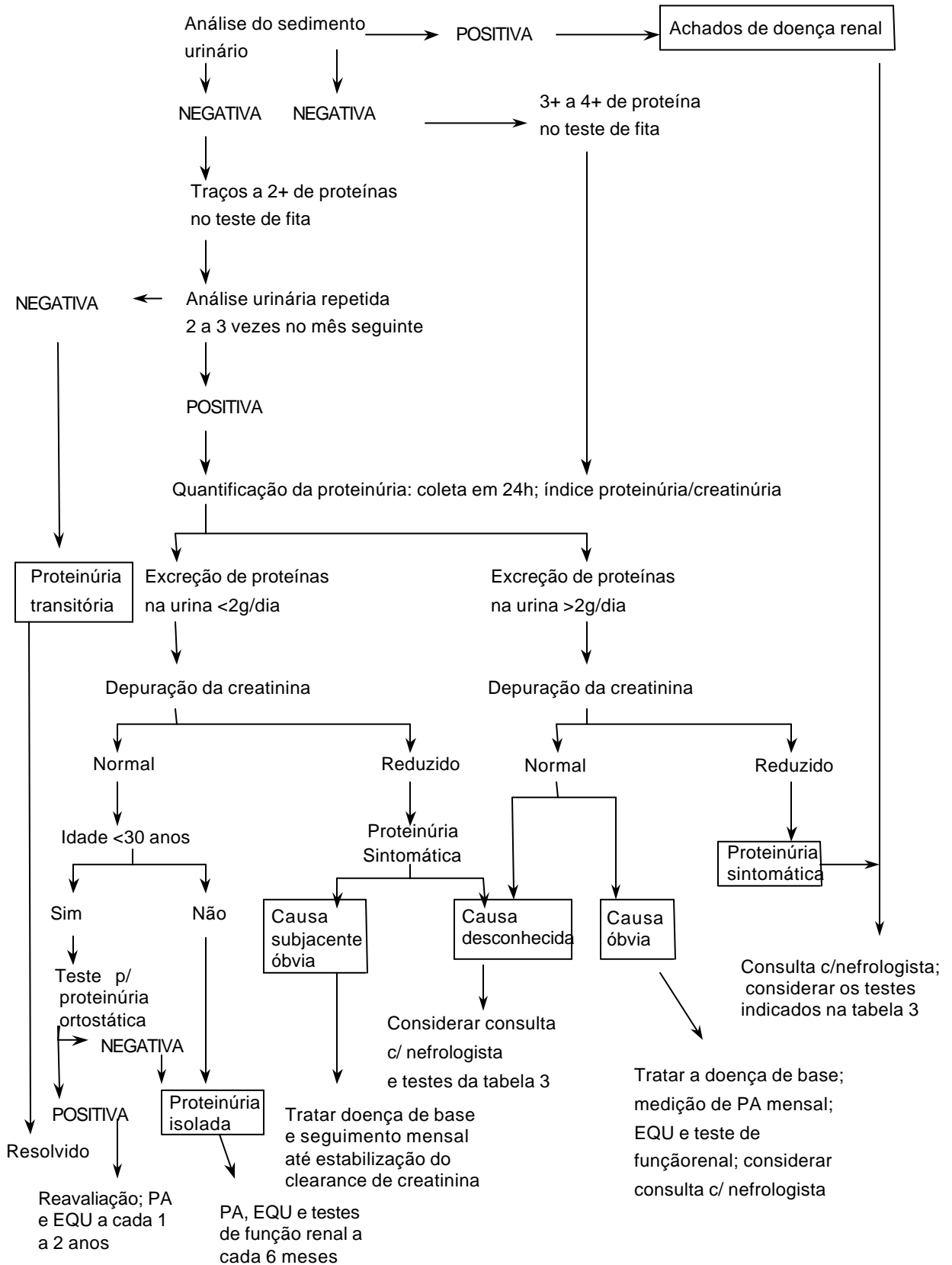


Figura 1. Fluxograma para avaliação de pacientes com proteinúria. PA = Pressão arterial; EQU = Exame qualitativo de urina.

## Referências

1. Rose BD, Black RM, editors. Manual of Clinical Problems in Nephrology. Boston: Little Brown; 1988.
2. Cameron JS. Clinicopathologic correlations in glomerular disease. In: Kidney Disease. Present Status. Sommer W, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1979. p. 76.
3. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:79.
4. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:339-42.
5. Jerums G, Panagiotopoulos S, Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Comper WD. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney Int* 1997; 52(Suppl 63):S-87-S-92.
6. Morales JV. Síndrome de apresentação da glomerulopatias. In: Barros EG, Manfro RC, Thomé F, Gonçalves LF, editores. *Nefrologia, rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª edição, Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1998. Capítulo 14. p. 211-24.
7. Morales JV, Dorneles MS, Moura L, Louzado M, Weber R, Klamt C, et al. Use of Single Voided Urine Samples To Estimate Quantitative Proteinuria in Patients with Diminished Renal Function. *Journal of American Society of Nephrology* (abstract) oct 2000; p 92.
8. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;309:1543-46.
9. Schwab SJ, Christensen L, Dougherth K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med*. 1987; 147:943-44.
10. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43(2):110-15.
11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20(4):516-19.
12. Sato M, Haizuka H, Asakura H, Suminaga M. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in random urine samples. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38(1):8-12.
13. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504-9.
14. Robert M, Seandj F, Liston RM, Dooley KC. Random protein-creatinine ratio for the quantitation of proteinuria in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 90(6):893-95.
15. Ramos JGL. Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial. [tese de Doutorado]. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
16. Abitol C, Zillerruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990; 116(2):243-47.
17. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantitation of proteinuria in pregnancy by the use of single voided urine samples. *Obstetrics & Gynecology* 1987;70:99-100.
18. Dyson EH, Will EJ, Davison AM, O'Malley AH, Shepherd HT, Jones RG. Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(5)450-52.
19. Edwards OM, Bayliss RIS, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet* 1969;Nov 29:1165-6.
20. Houser M. Assesment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr* 1984;104:6, 845-8.
21. Lemann JJ, Doumas BT. Proteinuria in Health and Disease Assessed by Measuring the Urinary Protein/Creatinine Ratio. *Clin Chem* 1997;33/2: 297-9.
22. Combs CA, Wheeler BC, Kitzmiller JL. Urinary protein/creatinine ratio before and during pregnancy in women with diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:920-3.
23. Aperloo AJ, De Zeeuw D, De Jong PE. Short-term antiproteinuric response to

- antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 1994;(Suppl 45): S174-S178.
24. Gansevoort RT, Navis GJ, Wapstra FH, De Jong PE, De Zeeuw D. Proteinuria and progression of renal disease: Therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-40.
25. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
26. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53(5):1209-16.
27. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99 (11):869-72.
28. The GISEN Study Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 1997; 349(9069):1857-63.

## Hipertensão arterial renovascular — sugestões práticas de conduta diagnóstico-terapêutica

Cesar Amaury Ribeiro da Costa<sup>1</sup>

*Nos últimos anos, muitos avanços têm ocorrido na área clínica da hipertensão renovascular. O uso de métodos diagnósticos e de modalidades terapêuticas menos invasivos tem recebido ênfase especial. Este artigo de revisão procura apresentar orientações clínicas, práticas e confiáveis, atualmente em uso em centros médicos de vanguarda.*

*Unitermos: Hipertensão arterial renovascular; estenose da artéria renal; hipertensão curável; aterosclerose; displasia fibromuscular*

### **Renovascular hypertension - practical suggestions for clinical diagnosis and treatment**

*During the last few years, many advancements have been made in the clinical field of renovascular hypertension. Emphasis is now being placed on the use of less invasive diagnostic methods and treatment modalities. Our objective is to present practical and reliable clinical guidelines that are currently being used in cutting-edge medical centers.*

*Key-words: Renovascular hypertension; renal artery stenosis; curable hypertension; atherosclerosis; fibromuscular dysplasia*

---

Revista HCPA 2000;20(3):275-279

### **Introdução**

A hipertensão arterial nefrógena (HAN) é a mais prevalente das hipertensões secundárias; ela inclui um grupo heterogêneo de patologias glomerulares, tubulo-intersticiais e vasculares: nefropatias parenquimatosas (glomerulopatias), vasculares (renovasculares), neoplásicas (reninomas) e as associadas a insuficiências renais (renoprivas) e ao transplante renal.

A hipertensão renovascular (HRV) resulta da obstrução, parcial ou total, uni ou bilateral, da artéria renal ou de seus ramos principais (doença renovascular), com conseqüente isquemia renal e liberação excessiva de renina.

Sua prevalência em população hipertensa não selecionada é de 0,5 a 1%; alguns afirmam que pode chegar até 5% (1). Doenças vasculares renais do tipo vasculites (colagenoses), associadas à hipertensão arterial sistêmica (HAS), não estão incluídas no conceito de HRV.

Cerca de dois terços dos casos de HRV são devidos à aterosclerose (AT), com lesões no óstio ou nos 2 cm proximais do tronco da artéria renal; o terço restante inclui lesões não ateroscleróticas (NAT), displásicas, mais comuns nos segmentos médio e distal ou ramos principais da artéria renal (quadro 1).

Vale ressaltar que nem toda doença renovascular resulta em HRV; via de regra, a

---

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/Fax: +55-051-3331-3992; e-mail: lucius@portoweb.com.br

HAS ocorre quando a redução do calibre vascular é superior a 70-80%. Definir a importância funcional de uma estenose, nestas circunstâncias, é tarefa básica sob o ponto de vista clínico e terapêutico.

### **Manifestações Clínicas**

Os achados clínicos mais sugestivos de HRV podem ser sumarizados da seguinte forma:

1. Sopros sistólico/diastólico epigástrico, subcostal ou de flanco;
2. HAS acelerada ou maligna;
3. Rim pequeno unilateral evidenciado por qualquer método de imagiologia;
4. HAS grave antes de 25 e após os 50 anos;
5. aparecimento súbito ou piora da HAS, em qualquer idade;
6. HAS associada a perda inexplicável de função renal;
7. Piora súbita da função renal em paciente hipertenso;
8. HAS refratária a tratamento adequado com anti-hipertensivos convencionais;
9. HAS com excelente resposta aos inibidores da ECA;
10. Piora da função renal após uso de

inibidores da ECA;

11. HAS associada à doença arterial oclusiva extensa (circulação cerebral, coronariana e periférica);

12. Hipertenso sem história familiar de HAS.

### **Diagnóstico**

Em termos práticos, as etapas fundamentais para o diagnóstico clínico de HRV são as seguintes:

1. Verificar com cuidado, na anamnese e no exame físico, a ocorrência de manifestações sugestivas;

2. se presentes, realizar cintilografia renal com teste de captopril. Dentre os vários testes propostos para o estabelecimento da importância funcional de uma estenose da artéria renal (dosagem de renina, urografia excretória de sequência rápida, renograma radioisotópico, ultra-sonografia com doppler, angiorressonância magnética e o teste de captopril), o renograma radioisotópico (99mTC DTPA ou MAG3) com teste de captopril foi o que apresentou maior sensibilidade, especificidade e menor caráter invasivo (1);

3. se o resultado for positivo, conforme circunstâncias que serão discutidas a seguir, o paciente poderá ou não ser encaminhado para exames subsidiários posteriores (arteriografia renal convencional ou seletiva, angiografia por ressonância magnética associada a gadolínio, dosagens de renina plasmática de sangue colhido nas veias renais e cava inferior, etc.). Até o início da década de 90, recomendava-se a busca agressiva de casos de HRV, tendo como justificativa a possibilidade de cura definitiva dos mesmos. Atualmente, a conduta é mais cautelosa e seletiva, por inúmeras razões: alguns dos métodos diagnósticos usados não são isentos de risco, outros são dispendiosos, a aterosclerose e as displasias são patologias progressivas, os resultados terapêuticos não estão ainda claramente definidos, etc.

### **Tratamento**

O tratamento da HRV é feito com fármacos, cirurgia, angioplastia transluminal

**Quadro 1.** Nefropatias renovasculares e HAS

<p><b>Lesões ateroscleróticas</b> (inclusive aneurismas)</p>
<p><b>Lesões não ateroscleróticas</b> Hiperplasia da média Fibroplasia intimal, medial e perimedial Embolia arterial aguda Malformação artério-venosa Traumatismo arterial Arterites primárias da aorta (inclusive Takayasu)</p>



**Quadro 2.** Tratamento Cirurgico da HRV

<b>Revascularização</b>
By-pass aórtico-renal
Ressecção segmentar
Anastomose esplenorrenal
Endarterectomia
Autotransplante renal
Cirurgia ex-vivo
<b>Nefrectomia</b>
Segmentar
Total

percutânea (ATP) e colocação de *stent*. Antes da década de 70, o tratamento era feito predominantemente com anti-hipertensivos de ação central, betabloqueadores, diuréticos e cirurgia. Na década de 80, o surgimento dos inibidores da ECA causou grande impacto e o uso da ATP se expandiu. Na década de 90 surgiram os bloqueadores dos receptores de AII e ampliou-se o uso de *stents*.

O tratamento farmacológico é feito preferencialmente, mas não exclusivamente, com inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de AII, betabloqueadores e diuréticos; os 2 primeiros constituem a forma mais racional de tratamento dos pacientes que apresentam hiperreninemia. São eficazes a longo prazo e têm sua ação potencializada pelo uso de diuréticos, embora não causem retenção significativa de sódio e água. Seu uso, porém, não é desprovido de riscos: podem causar graus variáveis de insuficiência renal, inclusive aguda, em especial em casos com lesões estenosantes bilaterais das artérias renais, por sua ação vasodilatadora da arteríola eferente (e conseqüente queda da pressão intraglomerular e da pressão de filtração, em rim com fluxo sanguíneo renal já diminuído). Os betabloqueadores atuam nos mecanismos liberadores de renina e são mais eficazes quando usados em casos de hiperreninemia ou em associação com diuréticos. Embora as considerações feitas acima sejam válidas, na

prática, o tratamento farmacológico da HRV deve ser individualizado.

O tratamento cirúrgico inclui técnicas de revascularização e nefrectomia expostas no quadro 2; delas, o autotransplante renal e a cirurgia ex-vivo merecem menção especial; no primeiro, o rim é retirado de sua loja, após secção da artéria renal em área que exclua a estenose, e colocado na fossa ilíaca direita; na segunda, o rim é retirado de sua loja e, após correção de lesão vascular, é reimplantado na mesma. Steinbach et al. (2), da Cleveland Clinic, analisaram os resultados de HRV por lesões AT, tratadas entre 1974 e 1987 e observadas por um período médio de 7,4 anos; os achados foram: mortes operatórias 2,2%; trombose ou estenose pos-operatória 7,3%; “cura” ou melhora da HAS 72,4%; a sobrevida em 5 e 10 anos foi de 81 e 53%, respectivamente (os índices da população geral, comparável, correspondem a 89 e 79%, respectivamente). Em outro estudo, Ramsey & Waller (3), após metanálise de 10 séries de HRV por AT, totalizando 464 casos, referem que a taxa global de “cura” é de apenas 19%.

A ATP usa um catéter-balão de duplo lúmen, macio e flexível, que, insuflado nas áreas estenosadas, permite, em bom número de vezes, dilatações satisfatórias. É tecnicamente simples, inviável em estenoses acentuadas, tem baixo risco e menor custo que o tratamento cirúrgico e vem sendo usada desde 1978. Suas complicações incluem: ruptura, dissecação ou trombose da artéria renal e infarto renal por microembolos. Bonelli et al. (4), da Mayo Clinic, após avaliarem a experiência acumulada com o uso da ATP em 320 pacientes portadores de HRV, num período de 14 anos, concluíram que ela beneficia 70% dos casos com lesões AT e 63% dos com lesões NAT (displasia fibromuscular); as “curas”, no entanto, só ocorrem em 8,4% dos com AT e em 22% dos com NAT. Fazem uma observação interessante com relação a pacientes com HRV e rim único: 91,7% dos casos submetidos a ATP obtêm benefício porém nenhum “cura”. Concluem que a ATP raramente “cura” a HRV mas que pode melhorar o controle da HAS e a função renal; assinalam que re-estenoses são mais freqüentes nos casos associados com lesões AT graves da aorta.

A colocação de *stent* na artéria renal é um procedimento recentemente introduzido; existem vários modelos e a experiência acumulada até o momento pode ser assim resumida (5-9): a) é uma alternativa eficaz à revascularização cirúrgica e à ATP, em casos devidos a AT, com lesões de óstio ou outras uni ou bilaterais ou mesmo oclusão completa da artéria renal; b) após períodos de observação de 10 a 18 meses, houve melhora da HAS em 50 a 87% dos casos; c) o efeito sobre a HAS parece dissociado do efeito sobre a função renal; d) a taxa de re-estenose (num grupo de 62 pacientes estudados, foi de 6,4%) é inferior ao da ATP.

A análise crítica dos dados disponíveis de todos os tratamentos mencionados permitiu algumas conclusões práticas de alta relevância (9,10):

1. O tratamento do portador de HRV (como o do hipertenso, de um modo geral) deve ser individualizado;

2. É fundamental que se obtenha uma visão integral do paciente, em especial dos fatores de risco cardiovascular e das comorbidades que o afligem. Neste contexto, é relevante mencionar que existem relatos recentes que associam tabagismo com aparecimento mais precoce e evolução mais grave de lesões de displasia fibromuscular em mulheres jovens (11);

3. Antes do estabelecimento do esquema definitivo de tratamento, é importante que se monitorize, por um certo tempo, não somente as cifras tensionais mas também a função renal e a lesão vascular. Se ambas permanecerem estáveis, o tratamento mais aconselhável é o farmacológico. Se, ao contrário, existirem sinais de progressão e os fatores de risco vascular/comorbidades estiverem ausentes ou forem débeis, revascularização é o tratamento de escolha, desde que as taxas de creatinemia não forem superiores a 3,0 mg% (9,12);

4. É necessário que se ressalte que é de suma importância que os casos de HRV sejam divididos em não complicados e complicados: a) HRV não complicada – este grupo é constituído por casos com estenoses unilaterais do tronco da artéria renal; podem ser tratados com fármacos, ATP, *stent* ou cirurgia (os dois últimos representam, no momento, a

melhor solução terapêutica. São capazes de normalizar as cifras tensionais, a médio ou longo prazo, em até 80 a 90% dos casos de etiologia NAT; nos decorrentes de AT, em especial nos pacientes mais idosos, os resultados são mais modestos, em torno de 60% dos casos); b) HRV complicada – abrange casos complexos, de alto risco, que incluem vários fatores potencialmente desfavoráveis: extensão das lesões, idade dos pacientes, duração da HAS, presença de cardiopatia coronária, insuficiência vascular cerebral ou insuficiência renal. Em termos gerais, pode-se afirmar que o tratamento preferencial e básico dos casos com estenoses da artéria renal, associadas a importantes lesões vasculares extra-renais ou a rim contraído contra-lateral, é farmacológico; quando ele é incapaz de proporcionar um bom controle da HAS, e muito especialmente quando ocorre perda progressiva de função renal, outras terapêuticas devem ser recomendadas. A ATP, colocação de *stent* e cirurgia podem ser eventualmente usadas como tentativa de melhorar a função renal. São mais usadas em estenoses bilaterais e/ou oclusões uni ou bilaterais do tronco da artéria renal, em estenoses dos ramos principais do tronco ou em aneurismas do tronco ou dos ramos principais. Em suma, uma boa conduta terapêutica nos casos de HRV complicada parece ser a que privilegia o tratamento farmacológico inicial. Quando ele falha, deve-se tentar ATP com colocação de *stent* e, em último caso, revascularização cirúrgica;

5. Existem estudos relacionados com o tratamento da chamada “nefropatia isquêmica” (13); ela ocorre, de modo característico, naqueles portadores de HRV onde o controle farmacológico da HAS se associa à perda de função de um ou de ambos os rins. Acredita-se que a redução das cifras tensionais agrave a hipoperfusão já existente devido à doença renovascular. A importância da nefropatia isquêmica reside no fato de sua identificação exigir o uso de um tratamento que, além do controle das cifras tensionais, preserve a função renal. Em revisão retrospectiva recente, Hansen et al. (13) relataram 232 casos consecutivos de pacientes com HAS grave e nefropatia isquêmica devido a lesões AT uni ou

bilaterais (135 homens, 97 mulheres, com idade média de  $66 \pm 8$  anos e creatininemia igual ou superior a 1,8 mg%) tratados cirurgicamente. Concluem que seus resultados adicionaram evidências que dão suporte à necessidade de um ensaio prospectivo e randomizado para definir o real valor da intervenção na artéria renal em tais casos.

Uma grande lacuna no tratamento HRV complicada é a ausência de ensaios terapêuticos bem estruturados que comparem os resultados cirúrgicos e/ou angioplásticos com o tratamento farmacológico isolado; estes resultados são fundamentais para que se possa aperfeiçoar os critérios de inclusão ou exclusão de pacientes em tratamentos não-farmacológicos. Adicionalmente, é importante que, nestes ensaios, se tenha em mente a diferença entre sucesso clínico, em geral avaliado a médio e longo prazo por nefrologistas ou internistas, e o sucesso técnico, avaliado via de regra à curto prazo, por radiologistas intervencionistas ou cirurgiões vasculares (1,9).

## Referências

1. Bouyounes BT, Libertino JA. Renovascular hypertension. *Curr Opin Urol* 1999;9:111-4.
2. Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dykstra D. Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. *J Urol* 1997;158:38-41.
3. Ramsay LE, Waller CW. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: An overview of published series. *Br Med J* 1990;300:569-72.
4. Bonelli FS, McKusic MA, Textor SC, Kos PB, Stanson AW, Johnson M, et al. Renal artery angioplasty: Technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:1041-52.
5. Ansel GM, George BS, Noeth EN. Efficacy and safety of stenting ostial renal artery stenosis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1997;313A.
6. Kshrisagar AV, Colindres RE, Jaques PF, Mauro MA. Atherosclerotic renal artery stenosis: results of treatment with endovascular stents. *J Am Soc Nephrol* 1997;318A.
7. Tuttle KR, Chovinard R, Weber J, Dahlstrom L, Short R, Henneberry K, et al. Intravascular stents in the treatment of renal artery stenosis (RAS). *J Am Soc Nephrol* 1997;324A.
8. Venkatesan J, Burket M, Cooper C, Brewster P, Kennedy D, Henrich WL. Beneficial effect of renal artery angioplasty and stent placement (RASP) on severe atherosclerotic renal artery stenosis (RAS). *J Am Soc Nephrol* 1997;324A.
9. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney International (Nephrology Forum)* 1998;53:794-811.
10. Equine O, Mounier-Véhier C, Devos P. Resultados clínicos da angioplastia das artérias renais na hipertensão arterial renovascular. Estudo retrospectivo de 113 pacientes. *JBM* 2000;78:71-2.
11. Bofinger AM, Hawley CM, Fisher PM, Daunt N, Stowasser M, Gordon RD. Increased severity of multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia in smokers. *J Human Hypertension* 1999;13:517-20.
12. Pohl MA, Novick AC, Schreiber MJ. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease (abstract). *Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology*; 1981 Jun 7-12; Athens, Greece.
13. Hansen KJ, Cherr GS, Craven TE, Motew SJ, Travis JÁ, Wong JM, et al. Management of ischemic nephropathy: dialysis-free survival after surgical repair. *J Vasc Surg* 2000;32:472-82.

## Tratamento clínico da insuficiência renal crônica

Fernando Saldanha Thomé<sup>1</sup>, Cristina Karohl<sup>2</sup>, Elvino Barros<sup>2,3</sup>

*A insuficiência renal crônica é um diagnóstico sindrômico, causado por inúmeras doenças. Independente da causa básica, a perda de um certo número de néfrons funcionantes desencadeia processos comuns, envolvendo fatores hemodinâmicos glomerulares, fatores de crescimento, mediadores inflamatórios e outros, que levam à esclerose glomerular e à fibrose intersticial, num ciclo progressivo de deterioração da filtração glomerular. Os médicos freqüentemente subestimam as conseqüências e as implicações terapêuticas deste processo que inicia quando a bioquímica e a clínica ainda são aparentemente normais. Quase metade dos pacientes que chega à insuficiência renal terminal não teve acompanhamento médico ou mesmo conhecimento prévio da sua situação. O encaminhamento tardio ao nefrologista tem sido muito discutido como um problema que aumenta a morbi-mortalidade dos pacientes urêmicos antes e depois do início do tratamento dialítico e eleva custos. O objetivo desta revisão é dar orientações gerais sobre o manejo conservador da insuficiência renal crônica, sugerindo atitudes que devam ser tomadas em conjunto com o nefrologista ou a este referenciadas. O manejo destes pacientes inclui abordagem da doença renal básica e de danos renais agudos adicionais; prevenção da progressão da insuficiência renal; manejo de co-morbidades; tratamento de complicações da uremia; monitorização da função renal e do estado nutricional; educação do paciente e preparo para diálise e transplante. A terapia nutricional e o controle da hipertensão são medidas importantes para prevenir perda de função renal, mas outros fatores devem ser reconhecidos.*

*Unitermos: Insuficiência renal crônica; hipertensão arterial sistêmica; dieta hipoproteica; progressão da insuficiência renal.*

### **Clinical treatment of chronic renal failure**

*Chronic renal failure is a syndromic diagnosis caused by various diseases. Regardless of the etiology, the loss of a certain number of functioning nephrons triggers common processes involving glomerular hemodynamics and growth factors, inflammatory mediators, and others that lead to glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in a regressive cycle of deterioration of the glomerular filtration. Physicians often underestimate the prognostic and therapeutic consequences of this process, which begins when biochemical and clinical findings are still apparently normal. Almost half of the patients who reach end-stage renal disease did not have proper medical assistance*

---

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-003. E-mail: fthome@conex.com.br

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*or even previous knowledge of the situation. Late referral to a nephrologist has been widely discussed as it increases the morbi-mortality of uremic patients, before and after the beginning of dialysis, and as it increases treatment costs. Our objective is to provide general guidelines regarding the conservative treatment of chronic renal failure, suggesting measures that should be understood and carried out by, or together with, those indicated by a nephrologist. The treatment of end-stage renal disease patients includes: an approach to the primary renal disease and to additional acute renal damages; preventing the progression of renal failure; treatment of comorbidities; treatment of uremia complications; monitoring of renal function and nutritional status; patient education and preparation for dialysis and transplantation. Nutritional therapy and control of arterial hypertension are important measures in order to prevent loss of renal function; however, other factors should also be considered..*

*Key-words: Chronic renal failure; systemic hypertension; low protein diet; progression of renal failure*

---

Revista HCPA 2000;20(3):280-289

## **Introdução**

Um problema que tem preocupado nefrologistas do mundo inteiro é o estado clínico com que pacientes urêmicos são encaminhados para tratamento de substituição da função renal (1). Este assunto tem vários componentes: o aumento da incidência de insuficiência renal crônica (IRC) terminal, a maior disponibilidade de tratamento dialítico, a necessidade de oferta de órgãos para transplante, o encaminhamento tardio dos pacientes para tratamento especializado, o não reconhecimento da insuficiência renal em fases mais precoces, a deterioração clínica dos pacientes ao longo da evolução de sua doença renal, com desenvolvimento de doença vascular, desnutrição, hipertrofia ventricular esquerda, etc. Neste sentido, tem-se discutido a validade de iniciar tratamento dialítico mais precocemente, de indicar o transplante renal antes da diálise (no caso de doadores vivos, especialmente em pacientes pediátricos), e tornar o tratamento conservador mais eficiente. Na raiz desta problemática estão os conceitos de prevenção secundária e terciária de pacientes com diagnóstico de alguma nefropatia que possa evoluir para IRC terminal. Com isso se poderia retardar a progressão da perda de função renal e prevenir as complicações comuns da uremia. O médico geral, e

especialmente o internista, têm a possibilidade de encontrar muitos pacientes portadores de doenças renais e podem conduzir o diagnóstico e o tratamento conservador dessas indivíduos, trabalhando em conjunto com o especialista.

O objetivo deste artigo é revisar as estratégias terapêuticas mais importantes no manejo conservador do paciente com IRC.

### ***Fisiopatologia da insuficiência renal crônica***

A insuficiência renal crônica é um diagnóstico sindrômico de perda progressiva e irreversível da função renal de filtração glomerular. A uremia é um complexo de sinais e sintomas provocados por anormalidades fisiológicas e bioquímicas que ocorrem na insuficiência renal grave (2). As causas de IRC no adulto estão descritas na tabela 1. Foge ao objetivo desta revisão a abordagem do diagnóstico diferencial ou das manifestações clínicas nessas situações.

Os mecanismos causadores de perda de néfrons variam conforme a doença básica, mas alguns são comuns a todas as situações.

A nefrectomia unilateral em indivíduos saudáveis, como doadores de transplante renal, não aumenta o risco de doença renal ou disfunção renal progressiva (3,4). Do ponto de vista fisiopatológico, é importante ressaltar que

a perda da filtração glomerular está associada a uma perda de massa renal, ou seja perda dos glomérulos que são a unidade filtrante dos rins. Alguns glomérulos são perdidos totalmente, enquanto outros são poupados e tendem a se hipertrofiar compensatoriamente (teoria do néfron intacto).

Esse processo de hipertrofia é mediado por vários fatores de crescimento, incluindo angiotensina II, insulina, fator de crescimento semelhante a insulina, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento hepatocitário, etc. (5). As resistências arteriolas dos néfrons hipertrofiados são reduzidas, e ocorre um aumento do fluxo sanguíneo glomerular e da fração de filtração (por vasodilatação arteriolar preferentemente aferente). Ocorre aumento do fluxo plasmático renal e aumento na pressão capilar glomerular (6). Ocorre ativação de hormônios locais e citocinas inflamatórias, secundariamente ao processo de hiperfiltração. A reação inflamatória intersticial, a ativação de TGF-beta e o acúmulo de fibroblastos provoca fibrogênese e cicatrização (7).

Estudos experimentais têm demonstrado que quando a perda de néfrons ultrapassa 50%, os néfrons remanescentes sofrem um processo progressivo de esclerose que leva à proteinúria e colapso glomerular (glomerulosclerose segmentar ou global focalmente), que piora a função renal e leva a um círculo vicioso inexorável de deterioração funcional (8). É evidente que as outras funções regulatórias, metabólicas, endócrinas e homeostáticas dos rins são também comprometidas, em graus variáveis, dependendo da natureza da doença renal básica e do grau de comprometimento tubulo-intersticial. Outra consequência desse processo é a hipertensão arterial sistêmica, que retro-alimenta positivamente a perda de função renal.

Outros fatores envolvidos na fisiopatologia da IRC incluem hiperlipidemia e deposição glomerular de lipídios, hiperfosfatemia, acidose, fatores imunológicos, isquemia renal, nefrotoxicidade e obstrução. A infecção urinária, isoladamente, não parece levar à insuficiência renal (9,10). Entretanto, quando complicadas por abscessos, obstrução, formação de cálculos, ou associadas a anormalidades

anatômicas do trato urinário (refluxo vesico-ureteral, por exemplo), bem como a tuberculose urinária, têm um potencial mais destrutivo e podem eventualmente levar à perda de massa renal.

### ***Papel da hipertensão arterial***

A hipertensão arterial sistêmica sustentada lesa o rim ao provocar isquemia renal e fibrose periglomerular, por esclerose glomerular induzida por hipertensão capilar ou por uma combinação desses fatores. O resultado é um quadro patológico distinto, chamado de nefrosclerose hipertensiva, que costuma se associar a um quadro clínico de disfunção tubular, perturbação no mecanismo de concentração e diluição da urina, noctúria, microalbuminúria ou proteinúria patológica leve, muitas vezes associado à perda de função renal. Embora sendo indubitável que a hipertensão maligna descontrolada leve a um quadro de insuficiência renal (em geral rapidamente progressiva), acompanhada de retinopatia grave, proteinúria, necrose fibrinóide e hialinização arteriolar, não é tão claro que a hipertensão arterial sistêmica desacompanhada de doença renal prévia leve à insuficiência renal crônica (11). A dificuldade reside na falta de estudos prospectivos observacionais em população sem doença renal prévia e com hipertensão essencial de longa duração. Os estudos disponíveis não excluem a presença de lesão renal precedente à hipertensão como causa da IRC. Biópsias feitas em pacientes hipertensos mostram um alto percentual de lesões glomerulares (especialmente glomerulosclerose segmentar e focal). Resta esclarecer se estas lesões são primárias ou secundárias, se são causa ou consequência da hipertensão (12,13). Sendo causa ou consequência da lesão renal, o fato é que a incidência da assim chamada nefrosclerose hipertensiva como causa de uremia vem aumentando, mesmo nos países em que a hipertensão tem sido melhor controlada, com diminuição de mortalidade por doenças cardíaca e cerebro-vascular. É provável que países em desenvolvimento, como o Brasil, tenham um impacto mais negativo da hipertensão sobre a incidência de

**Tabela 1.** Principais causas de insuficiência renal crônica

---

Diabete melito
Causa desconhecida (rins contraídos terminais)
Glomerulonefrite crônica
Pielonefrite crônica, nefrite intersticial crônica
Nefrosclerose hipertensiva
Doença reno-vascular
Urolitíase e outras formas de uropatia obstrutiva
Doença renal policística autossômica dominante
Malformações congênitas

---

uremia. Os hipertensos são pouco diagnosticados, não têm acompanhamento médico e não seguem o tratamento adequado, por vários motivos. Além disso, indivíduos de origem africana têm maior prevalência de hipertensão, sofrem maior dano renal por hipertensão, e apresentam uma deterioração mais rápida da função renal (tratados ou não). A incidência de uremia terminal levando à diálise é três vezes menor em brancos na cidade de Porto Alegre (14).

### ***Estratégias para prevenir a progressão da perda de função renal na IRC***

Um dos objetivos dos cuidados que precedem o período dialítico é diminuir a morbimortalidade em diálise, dando atenção a problemas que possam refletir posteriormente na saúde dos pacientes. Isso não tem sido feito adequadamente, principalmente pelo encaminhamento tardio ao especialista. Estudos demonstram que o encaminhamento tardio faz com que a diálise seja necessária mais cedo e em piores condições, sem acesso vascular adequado, sem educação prévia do paciente, sem possibilidade de escolher o tratamento mais adequado e com piores condições técnicas. Além disso, o paciente tem pior controle de outras situações associadas, especialmente doença cardio-vascular e anemia, e chega à diálise com um quadro clínico mais grave, provocando maior número e duração de internações (15). A consequência é um custo maior de tratamento e aumento na

mortalidade (1). Pacientes encaminhados tardiamente à diálise também têm menor chance de reabilitação.

### **Encaminhamento tardio**

Freqüentemente, o médico generalista ou o internista encaminha tardiamente o paciente com IRC, por desconhecimento da necessidade de tratamento específico mais precoce, subestimando o grau de insuficiência renal do paciente. O receio de perder o contato com o paciente e a falta de contato com algum nefrologista podem levar o médico a adiar excessivamente a instituição de medidas importantes.

A detecção de doenças renais reversíveis ou tratáveis e o preparo para diálise ou transplante são elementos do tratamento conservador da uremia que cabem especificamente ao nefrologista. Entretanto, outras metas podem ser abordadas conjuntamente com o médico geral, como retardar a progressão da insuficiência renal e manejar as condições mórbidas associadas ao quadro renal (especialmente doença cardiovascular). A identificação, tratamento e prevenção de complicações específicas da doença renal crônica, como a anemia e a osteodistrofia renal, devem contar também com o auxílio do nefrologista. A abordagem multidisciplinar parece ser a melhor estratégia de manejo do paciente com insuficiência renal crônica (16).

**Tabela 2.** Objetivos da terapia nutricional na uremia

---

Retardar a progressão da insuficiência renal
Adiar a necessidade de diálise
Diminuir sintomas urêmicos
Prevenir complicações da uremia (anemia, osteodistrofia renal)
Atenuar distúrbios da homeostasia causados por alterações das funções renais (hipertensão, edema, acidose, hipercalemia)
Controlar fatores de risco cardio-vascular
Impedir desnutrição

---

**Tratamento conservador**

Neste sentido, o tratamento conservador inclui a terapia nutricional, o controle da pressão arterial e melhora da hemodinâmica glomerular, o controle de fatores agravantes, o tratamento e a prevenção das complicações crônicas da uremia, a monitorização da função renal, a monitorização nutricional. Estas abordagens devem ser empregadas quando a filtração glomerular está ainda acima de 30 ml/min.

**Nefropatia diabética**

Menção especial deve ser feita em relação à nefropatia diabética, que se tornou, nos últimos anos, a causa isolada conhecida mais freqüente de insuficiência renal crônica terminal. Possíveis razões para isto são a maior incidência de diabetes melito (população mais velha e mais obesa), melhor sobrevida de diabéticos e maior aceitação de diabéticos para programas de diálise. O controle metabólico estrito é eficaz para prevenir a nefropatia diabética, mas uma vez instalada a microalbuminúria, seu valor diminui. Nestes casos, então, o controle rigoroso da pressão arterial com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com bloqueio dos receptores da angiotensina II é importante para controlar a evolução ou até potencialmente reverter o processo fisiopatológico (17). Uma vez instalada proteinúria (macroalbuminúria), o controle da pressão arterial, a dieta hipoproteica e o controle de lipídios são importantes para prevenir a progressão da doença renal (18,19). Pacientes com síndrome nefrótica ou com insuficiência renal estabelecida se beneficiam menos das medidas acima, mas ainda assim

devem ser tratados (20). O controle metabólico de pacientes diabéticos também é importante na prevenção de outras complicações vasculares. O tabagismo é um fator de risco para progressão da insuficiência renal e deve ser evitado (21).

**Terapia nutricional**

Os objetivos da terapia nutricional na insuficiência renal crônica estão descritos na tabela 2.

O uso da dieta para diminuir o ritmo de progressão inexorável de perda de filtração glomerular ocasionado pela esclerose glomerular evolutiva, conforme descrito na teoria de Brenner et al. (8), é um assunto polêmico. O maior estudo sobre o assunto foi o *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que estudou um grande número de pacientes, comparando dietas restritivas em proteínas ou convencionais (22). De modo geral, o resultado foi negativo, corroborando a idéia de vários autores de que a restrição proteica não previne a progressão da insuficiência renal em não-diabéticos, ao contrário do que sugeriam numerosos estudos em animais. Entretanto, outros autores analisaram mais detidamente o MDRD e ressaltaram que os pacientes com adequado seguimento da dieta, especialmente aqueles com creatinina menor do que 2 mg%, obtiveram redução significativa na taxa de progressão da IRC (23). Estes fatos tinham sido obscurecidos pelo estudo principal, por se tratar de um estudo que considerou a intenção de tratar e não a real adesão ao tratamento. Além disso, estudos de meta-análise confirmaram o valor da dieta hipoproteica (24,25).



Algumas conclusões podem ser tiradas da literatura. A limitação da ingestão proteica melhora a hemodinâmica glomerular. Na nefropatia diabética, essa restrição parece retardar a deterioração da filtração glomerular. Em outras situações, a dieta hipoproteica pode funcionar quando: 1) é seguida realmente de modo estrito; 2) é iniciada precocemente (creatinina menor do que 2 mg%). Outros 2 pré-requisitos para essa dieta: fornecer pelo menos 50% de proteína que contenha amino-ácidos essenciais (carnes, produtos lácteos, gema de ovo); fornecer aporte calórico adequado (pelo menos 35 Kcal/Kg/dia para pacientes não obesos) a fim de evitar o uso de proteínas como fonte de energia; e monitorar o estado nutricional, bem como a adesão, de forma cuidadosa, para evitar complicações. Esses objetivos são melhor atingidos quando o paciente é seguido de perto por nutricionista experiente. Dietas com 0,8 a 1,0 g/Kg/dia de proteínas têm sido recomendadas, o que, em nosso meio, representa uma redução significativa. Dietas mais rigorosas (com 0,6 g/Kg/dia) não são muito populares ou palatáveis. Dietas muito restritivas podem requerer a suplementação de amino-ácidos essenciais ou de seus alfa-cetoanálogos para manutenção do balanço nitrogenado (26).

### Dislipidemia

A dislipidemia pode também contribuir para a progressão da insuficiência renal. Elevações do colesterol e particularmente dos triglicerídios podem atuar na gênese ou na piora da esclerose glomerular ou da fibrose intersticial. Mecanismos inflamatórios e imunológicos, estresse oxidativo e dano hipóxico estão associados ao papel dos lipídios na piora da função renal. A dieta é um elemento importante no controle dos lipídios, mas autores como Brenner sugerem o uso de drogas como os inibidores da redutase HMG-CoA (as statinas).

Em fases mais avançadas da insuficiência renal (por diabetes ou não), com filtração glomerular abaixo de 30 ml/min, a restrição proteica na dieta não parece retardar a progressão da disfunção, mas ainda pode ser usada para diminuir sintomas, limitar a ingestão

de fósforo e potássio (elementos abundantes nas proteínas) e diminuir a acidose. Até que ponto manter um tratamento conservador com dieta restrita, correndo o risco de aumentar a morbi-mortalidade ou iniciar-se mais precocemente a terapia de substituição da função renal é uma controvérsia atual e polêmica.

### Vitaminas, água e eletrólitos

Além da restrição de proteínas e lipídios, e do aporte calórico adequado (preferentemente com carboidratos não refinados), outros aspectos da dieta devem ser lembrados: vitaminas, eletrólitos, água e fibras. Uma ingestão mínima de 20 a 25 gramas de fibras por dia é aconselhável. Considerando que as vitaminas hidrossolúveis são relativamente seguras, e que a deficiência vitamínica é prevalente e imprevisível no urêmico, preconiza-se o uso de vitaminas do complexo B e ácido fólico (2,5 mg/dia) rotineiramente. Doses maiores de ácido fólico podem ser usadas para diminuir os níveis de homocisteína, fator de risco cardiovascular. A vitamina A pode causar intoxicação no paciente renal, e só deve ser usada quando há um diagnóstico de deficiência. Muitos nefrologistas usam a vitamina C regularmente, mas doses superiores a 1000 mg/dia também não são recomendadas. A vitamina E (800 U/dia), que funciona como antioxidante, diminui o risco cardiovascular em pacientes em diálise e seu uso é defendido por alguns autores (27). A vitamina D é útil para evitar hipocalcemia e para combater o hiperparatireoidismo secundário. Usa-se o calcitriol em dose de 0,25 a 1,0 microgramas/dia. Entretanto, ao usar calcitriol, é necessário monitorizar os níveis de cálcio e fósforo, a fim de evitar hipercalcemia (cálcio > 10,5 mg/dl) e hiperfosfatemia (fósforo > 6 mg/dl) e suas conseqüências deletérias à função renal. Os níveis de PTH intacto devem ficar entre 100 e 300 pg/ml (28,29).

Em relação aos minerais, o potássio, o fósforo e o magnésio devem ser restritos. O potássio e o magnésio acumulam-se na insuficiência renal terminal ou quando há grande aumento da oferta. A exceção é o

hipoaldosteronismo hiporreninêmico, que ocorre associado a algumas nefropatias e que causa hipercalemia precocemente. Já o fósforo tende a acumular-se muito cedo, e é envolvido na fisiopatogênese do hiperparatireoidismo secundário. Isso é mais uma razão para se restringir proteínas, como também as “colas”, refrigerantes ricos em fósforo.

Outros minerais devem ser suplementados: cálcio, ferro e zinco. O carbonato de cálcio tem sido amplamente usado como quelante de fósforo e é também útil no tratamento da hipocalcemia. Mais recentemente, tem-se demonstrado que o uso crônico de cálcio pode causar calcificações da camada média das artérias. A suplementação de ferro endovenoso pode aumentar o hematócrito em 2 a 3 pontos percentuais nos pacientes em tratamento conservador (30,31), mesmo quando não há deficiência absoluta de ferro (isto é, ferritina menor do que 100 ng/ml ou saturação da transferrina menor do que 20%). Silverberg et al. (31) demonstraram que a reposição intravenosa de ferro, na dose de 200 miligramas por mês durante 5 meses, provoca uma melhora do hematócrito em pacientes sem tratamento com eritropoetina. Em dois terços dos casos, o hematócrito aumentou de 29 para 32% e a hemoglobina de 9,9 para 11,1%. Outro estudo de Silverberg (30) mostrou que a administração IV de ferro pôde melhorar a anemia e manter 30% dos pacientes em tratamento conservador da IRC com hematócritos de 35% ou mais, mesmo sem reposição de eritropoetina.

O sódio deve ser restrito em pacientes hipertensos e naqueles com tendência à hipervolemia/edema. Pacientes com IRC em fase pré-dialítica têm mais dificuldade em concentrar a urina do que em excretar água livre. Por isto, é importante manter um aporte hídrico adequado, maior do que o volume da diurese. A restrição hídrica só se justifica em casos de congestão circulatória ou hiponatremia.

### **Controle da pressão arterial**

A hipertensão arterial sistêmica é um

fator agravante da lesão renal, seja qual for a doença básica que lesou os rins primariamente. Mesmo aumentos discretos da pressão arterial podem levar à piora da função renal. Mecanismos que explicam este fenômeno incluem: alterações hemodinâmicas e estresse mecânico, com dano endotelial, hiperfiltração glomerular, proteinúria; estímulo à síntese de substâncias vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. O resultado da agressão pressórica ao rim é a esclerose glomerular e a fibrose intersticial. Indivíduos de origem africana, diabéticos e aqueles com insuficiência renal mais avançada são os mais sensíveis aos efeitos danosos da hipertensão.

A normalização da pressão arterial com qualquer esquema anti-hipertensivo efetivo retarda a progressão da perda de função renal (32,33).

### **Proteinúria e Hipertensão arterial**

A proteinúria é um desfecho substituto que sinaliza dano renal e que também é melhorado pela normalização da pressão arterial (7). Pacientes diabéticos têm benefício mesmo nas fases de nefropatia clínica. A hipertensão glomerular causada por não constrição relativa da arteríola aferente é uma das supostas causas de esclerose e pode ser prevenida com a manutenção da pressão em níveis normais. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) diminuem a pressão glomerular, relaxando preferencialmente a arteríola eferente e parecem proteger os rins dos diabéticos (19). Este efeito ocorre mesmo quando não são hipertensos. Alguns pacientes apresentam uma resposta favorável (remissão da proteinúria e preservação da função renal) mesmo quando inicialmente portadores de síndrome nefrótica (20). Outra hipótese para esta proteção é a diminuição da angiotensina, que funcionaria como fator de crescimento, indutor de esclerose ou fibrose. Entretanto, o efeito protetor também ocorre com o uso de bloqueadores de receptores tipo 1 da angiotensina II (BAT1) (18), e o tratamento combinado com IECA e BAT1 reduz a microalbuminúria em diabéticos não insulino-dependentes mais do que o efeito individual (17).

**Tabela 3.** Fatores que agudizam a insuficiência renal crônica

---

Hipoperfusão renal ( hipovolemia, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite, síndrome nefrótica, sepse, hipotensão)
Infecção (infecção urinária, sepse, efeitos indiretos de outras infecções)
Nefrotoxicidade por drogas (aminoglicosídeos, contrastes iodados, antiinflamatórios não esteróides, anestésicos, anfotericina B, quimioterápicos, inibidores da ECA)
Obstrução urinária (hiperplasia prostática, neoplasia, urolitíase, necrose de papila renal, bexiga neurogênica, etc.)
Hipertensão arterial sistêmica descontrolada
Alterações metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglicemia)
Doença ateroembólica renal

---

A melhora da hemodinâmica glomerular também é uma explicação para o efeito protetor da dieta hipoproteica em diabéticos.

Os IECA também diminuem a proteinúria e retardam a progressão da perda de filtração glomerular em nefropatias não diabéticas (34), mas se esse efeito também ocorre em normotensos ou independentemente do efeito anti-hipertensivo ainda é controverso. De qualquer modo, o efeito protetor dos IECA ocorre tanto em pacientes com proteinúria maciça (35) quanto naqueles com proteinúria entre 1 e 3 gramas (36).

A resposta renoprotetora dos IECA pode estar relacionada ao gênero e ao polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (37,38). De fato, a progressão da insuficiência renal crônica pode estar relacionada a fatores genéticos (39).

Antagonistas do cálcio não dihidropiridínicos (diltiazem, por exemplo) podem reduzir proteinúria, mas os dihidropiridínicos (nifedipina, nicardipina, felodipina, amlodipina, isradipina), seriam menos efetivos, especialmente em diabéticos.

### **Controle de fatores agravantes da função renal**

A tabela 3 lista os principais fatores que agudamente pioram a função renal em pacientes nefropatas crônicos. Essas situações devem ser meticulosamente prevenidas e tratadas, pois quando a função renal é limítrofe, uma perda adicional pode representar necessidade de terapia substitutiva

ou então pode deixar seqüelas de piora irreversível da filtração glomerular. Situações de risco incluem cirurgias, trauma, abusos dietéticos, diminuição do nível de consciência por qualquer razão, instrumentação do trato urinário e qualquer necessidade de internação.

### **Obesidade, Gravidez e fumo**

Outros fatores agravantes a longo prazo da perda de função renal e que devem ser evitados são obesidade, gravidez e fumo. O efeito do fumo sobre o agravamento da nefropatia diabética já era conhecido há mais tempo mas, recentemente, surgiram evidências que esse hábito piora também a evolução de nefropatias causadas por glomerulonefrites ou hipertensão arterial (40,41).

### **Acidose Metabólica**

A persistência de acidose metabólica pode ter efeitos deletérios para os pacientes renais. Essa alteração pode ser ainda mais importante do que os distúrbios nutricionais ou ósseos, causando deterioração mais rápida da função renal e agravamento dos cistos na doença renal policística (42). No entanto, outros modelos animais não corroboram essa hipótese (43).

### **Referências**

- Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first

- dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998;32:278-83.
2. Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, Barros E, Prompt CA, Karohl C. Insuficiência renal crônica. In: Barros EJG, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF, et al. *Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1999. p. 423-40.
  3. Fehrman-Ekholm I, Brink B, Ericsson C, Elinder CG, Duner F, Lundgren G. Kidney donors don't regret: follow-up of 370 donors in Stockholm since 1964. *Transplantation* 2000;69(10):2067-71.
  4. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995;48(3):814-9.
  5. Benigni A, Remuzzi G. Mechanism of progression of renal disease: growth factors and related mechanisms. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 4):S9-S12.
  6. Johnston CI, Risvanis J, Naitoh M, Tikkanen I. Mechanisms of progression of renal disease: current hemodynamic concepts. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 4):S3-S7.
  7. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-56.
  8. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1):98-104.
  9. Hellerstein S. Longterm consequences of urinary tract infections. *Current Opinion Ped* 2000;12:125-8.
  10. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end stage kidney disease. *Ped Nephrol* 1998;12:210-3.
  11. Fliser D, Ritz E. Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens* 1998;16 (Suppl 4):S13-S15.
  12. Rostand SG. Is renal failure caused by primary hypertension? Why does controversy continue? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3007-10.
  13. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of ESRD due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994;23:655-60.
  14. Thomé FS, Rodrigues AT, Bruno R, Barros EJG, Goldani JC. CAPD in southern Brazil: an epidemiological study. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1997;13:141-5.
  15. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(12):2417-20.
  16. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Kesterson JG, Tiemey WM. Effects of multidisciplinary case management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Med* 1998;105:464-71.
  17. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000;321:1440-4.
  18. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;57(2):601-6.
  19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
  20. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, Rohde RD, Whittier F, Cattran D, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the captopril study. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2):308-14.
  21. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl 4):54-63.
  22. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AL, Hunsicker L, Kusek JN, et al. Effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
  23. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-39.
  24. Modification of diet in renal disease study. Effects on dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the MDRD study. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(12):2616-26.
  25. Levey AS, Adler S, Caggiula AQ, England BK, Greene T, Hunsicker LG; et al. Progression of

- advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5):652-63.
26. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):110-6.
  27. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
  28. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997;29:641-9.
  29. Felsenfeld AJ. Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997:993-1003.
  30. Silverberg DS, et al. Intravenous iron therapy for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S79-S85.
  31. Silverberg DS, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27(2):234-8.
  32. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
  33. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of anti-hypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155:1073-80.
  34. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):695-707.
  35. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
  36. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
  37. Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R, Testa A, et al. Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):88-96.
  38. Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R, Misefari V, Remuzzi G, Zoccali C. ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int.* 2000; 57(1):274-81.
  39. Megyesi J, Price PM, Tamayo E, Safirstein RL. The lack of a functional  $p21^{WAF1/CIP1}$  gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proceedings of the National Academy of Science* 1999; 96(19):10830-5.
  40. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57(6):2519-26.
  41. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):687-94.
  42. Tanner GA, Vijayalakshmi K, Tanner JA. Effects of potassium citrate/citric acid intake in a mouse model of polycystic kidney disease. *Nephron* 2000;84(3):270-3.
  43. Jara A, Felsenfeld AJ, Bover J, Kleeman CR. Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000;58(3):1023-32.

## Fisiopatologia e tratamento da síndrome nefrótica: conceitos atuais

José V. Morales<sup>1</sup>, Francisco J. Veronese<sup>2</sup>, Raimar Weber<sup>3</sup>

*Foram revisados aspectos da fisiopatologia e do tratamento sindrômico do estado nefrótico. São citados o conceito e as causas de síndrome nefrótica. Foram revisadas a fisiopatologia do edema, bem como as causas e o tratamento do edema refratário. É apresentado um fluxograma para o manejo clínico do edema nefrótico, considerando a complexidade do edema refratário. Foram abordadas medidas para redução de proteinúria, como o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, a dieta hipoproteica e o papel dos antiinflamatórios não esteróides neste contexto. Foram revistas as complicações da síndrome nefrótica, como dislipidemia e hipercoagulabilidade, no que concerne à sua fisiopatologia e tratamento atual.*

*Unitermos: Síndrome nefrótica; edema; proteinúria; anticoagulantes; dislipidemia.*

### **Pathophysiology and treatment of the nephrotic syndrome: current concepts**

*Our objective is to review the pathophysiology and treatment of the nephrotic syndrome. This article includes definitions and causes of nephrotic syndrome, and an assessment of the pathophysiology of the nephrotic edema as well as of the causes and treatment of refractory edema. An algorithm for the treatment nephrotic edema is proposed taking into account the complexity of refractory edema. We also address measures aimed at reducing proteinuria, such as the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, hypoprotein diet, and the roles of non-steroidal anti-inflammatory drugs in this context. We also review the complications of nephrotic syndrome such as hyperlipidemia and the hypercoagulability with regards to their pathophysiology and current treatment.*

*Key-words: Nephrotic syndrome; edema; proteinuria; anticoagulants; hyperlipidemia.*

Revista HCPA 2000;20(3):290-301

### **Introdução**

A síndrome nefrótica (SN) pode ser definida pela presença de edema, proteinúria de 24 horas superior a 3,5 g/1.73 m<sup>2</sup> de superfície corporal (ou maior que 50 mg/kg de peso/dia), hipoalbuminemia e hiperlipidemia (1).

O distúrbio primário na SN é a proteinúria, decorrente da quebra na barreira estrutural e/ou funcional da parede do capilar glomerular, que

normalmente impede a passagem de proteínas séricas para o espaço urinário. O edema, a hipoalbuminemia e a hiperlipidemia podem estar ausentes nas fases iniciais da doença. Cerca de 20% dos pacientes adultos têm uma causa bem definida de SN, e em quase 80% dos nefróticos a etiologia está associada a alguma glomerulopatia primária (tabela 1) (2).

Pacientes nefróticos apresentam complicações importantes dependentes da

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: mmorales@terra.com.br

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

gravidade e da duração do quadro. As mais importantes são as infecções (pneumonias, peritonites e cutâneas), hiperlipidemia, tromboembolismo e insuficiência renal aguda (3).

O tratamento tem como base intervenções específicas e não específicas (tabela 2). Obviamente, o manejo adequado da SN e de suas complicações é fundamental para a redução da morbi-mortalidade associada ao estado nefrótico, o que pode ser difícil em casos de maior severidade (4).

O objetivo desta revisão foi abordar

aspectos etiopatogênicos e o tratamento atualizado da síndrome nefrótica e de suas complicações mais freqüentes.

### ***Fisiopatologia do edema nefrótico***

A integridade anatômica e a presença do poliânion glomerular, constituído por substâncias com cargas negativas como as sialoglicoproteínas, fazem da membrana capilar do glomérulo uma barreira eficiente à passagem de proteínas plasmáticas, com peso

**Tabela 1.** Principais fatores etiológicos na Síndrome Nefrótica em adultos

#### Glomerulopatias Primárias

##### Comuns

Glomeruloesclerose segmentar e focal  
Glomerulonefrite membranosa idiopática  
Alterações glomerulares mínimas

##### Raras

Glomerulonefrite membrano proliferativa  
Glomerulonefrite IgA  
Glomerulopatias fibrilares

#### Glomerulopatias Secundárias (Patologias Sistêmicas)

##### Comuns

Diabete melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose  
Infecção por HBV, HCV, HIV e outras infecções virais e bacterianas.

##### Raras

Leucemias e Linfomas  
Carcinoma (pulmão, estômago, cólon, mama, ovário, outros)  
Artrite reumatóide e doença mista do tecido conjuntivo  
Drogas: sais de ouro e mercúrio, antiinflamatórios não esteróides, rifampicina, probenecide e trimetadiona  
Alérgenos, venenos e imunizações  
Sarcoidose, crioglobulinemia mista, pré-eclâmpsia, endocardite bacteriana,  
esquistosomose, malária, mononucleose, hidatidose, sífilis, obesidade mórbida.

Fonte: (2).

molecular acima de 70 kd, para o espaço de Bowman. Os diafragmas das células epiteliais (*slit pores*) da camada externa da membrana têm poros retangulares e constituem um filtro adicional à passagem de proteínas com peso molecular superior a 150 kd (1).

Existem duas hipóteses para explicar a formação do edema nefrótico, o mecanismo clássico de enchimento incompleto (*underfilling*) e o de enchimento demasiado (*overflow* ou *overflowing*), descrito posteriormente (1,2). No mecanismo de *underfilling* ocorrem em seqüência hipoalbuminemia, redução da pressão oncótica que em determinado nível provoca hipovolemia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), retenção de sódio e formação de edema (5). No mecanismo de *overflow* (figura 1) não há hipovolemia e o componente determinante do edema é a intensa retenção de sódio (e não a hipoalbuminemia) que ocorre em nível de túbulo distal. Um estado de resistência à ação do peptídeo natriurético atrial (PNA) parece ser o principal fator associado ao balanço positivo de sódio, que acarreta um aumento do volume

plasmático e da filtração glomerular, levando ao edema (6).

Diversas evidências têm sido descritas contra a existência do mecanismo de hipovolemia como causa do edema na SN (1,5). Em crianças, a hipovolemia é mais comum (7), mas em adultos predomina a normo ou a hipervolemia (8), o que é mais consistente com o aumento do PNA observado no mecanismo de *overflowing*. Igualmente, o bloqueio do eixo RAA não desencadeia natriurese, o que deveria ocorrer se a retenção de sódio estivesse associada ao sistema RAA (1).

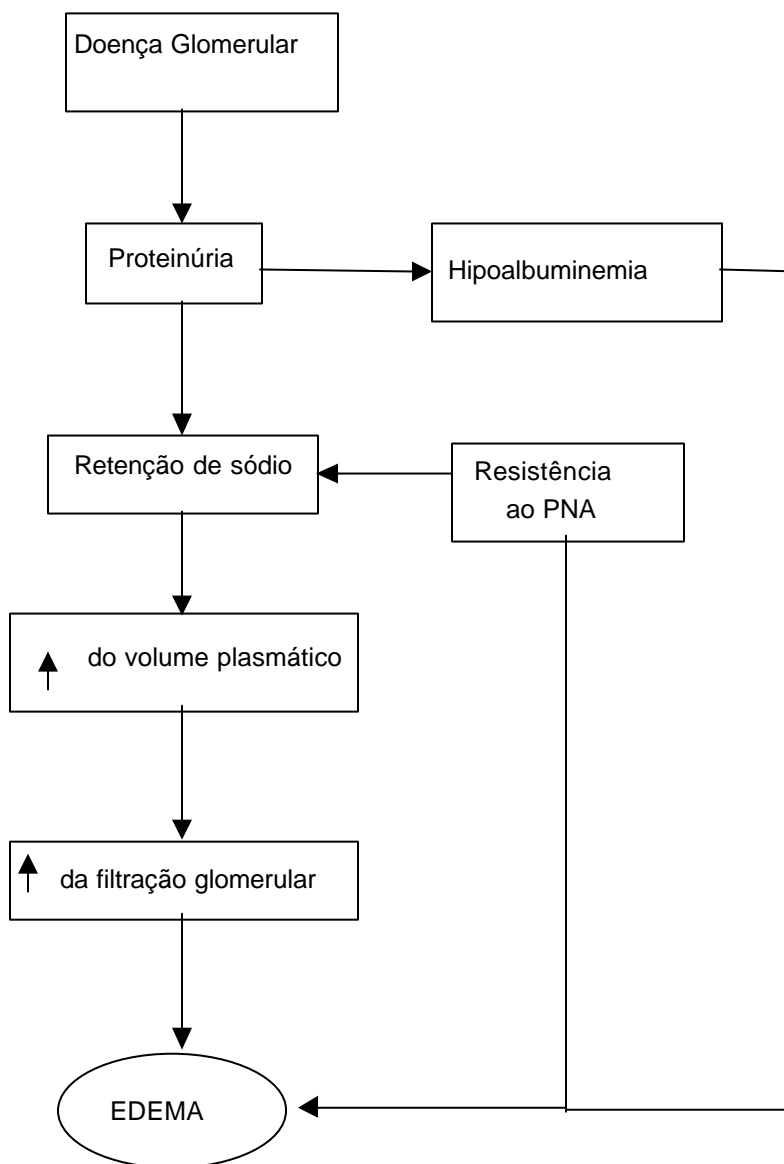
Está bem estabelecido que a retenção de sódio ocorre na fase inicial da SN, e que precede a hipoalbuminemia e a redução da pressão oncótica. Neste período, a quantidade de sódio excretada na urina é muito baixa, em níveis que variam de 10 a 20 mEq/dia (0,5 a 1,0 grama) (1). Este balanço positivo de sódio se traduz clinicamente por edema e aumento de peso, e a magnitude da retenção de sódio apresenta maior correlação com o grau de

**Tabela 2.** Exemplos de intervenções em pacientes adultos com síndrome nefrótica

Patologias	Intervenções
Hepatites B e C	Interferon
Nefropatia do HIV	Anti-retrovirais
Infecções	Antimicrobianos
Carcinomas, linfomas	Cirurgia, quimioterapia, etc.
Drogas que induzem SN	Suspensão da droga
LES com síndrome nefrótica	Metilprednisolona + prednisona 60-90 dias (Imunossupressão prolongada)
GESF e AGM	Prednisona 2 a 6 meses
GNMI (esquema Ponticelli)	Prednisona alternado com clorambucil por 6 meses
Outras glomerulopatias imunossupressores	Vários esquemas com prednisona e outros

SN = síndrome nefrótica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; AGM = alterações glomerulares mínimas; GNMI = glomerulonefrite membranosa Idiopática.





**Figura 1.** Mecanismo de "enchimento demasiado" (*overflow*) no edema da síndrome nefrótica; PNA: peptídeo natriurético atrial.

proteinúria do que com o volume intravascular ou com o nível de albumina sérica (9). Adicionalmente, na fase inicial de remissão da SN, ocorre natriurese antes da reversão da proteinúria, o que é mais compatível com uma retenção primária de sódio pelo rim. Em crianças, entretanto, a hipovolemia estabelece-se nas fases iniciais da SN, quando a perda urinária de albumina excede a capacidade de mobilização de albumina do extravascular e

também de sua síntese hepática (1,7).

### **Tratamento do edema nefrótico**

O edema nefrótico somente será controlado se obtivermos um balanço negativo de sódio com o uso racional e judicioso de dieta hipossódica e de diuréticos. A indução de balanço negativo de sódio com diuréticos é extremamente facilitada pelo uso de dietas com

2 a 3 gramas de sal por dia (1). Em alguns pacientes, o edema pode ser discreto, sem ascite ou derrame pleural e, nestes casos, podem ser suficientes uma restrição moderada de sódio (aproximadamente 4 gramas de sal por dia) e o uso de diuréticos tiazídicos (4).

O efeito diurético do furosemide é dependente da ligação da droga a um transportador específico de sódio localizado na alça de Henle, resultando em inibição deste. Como 90% do furosemide se liga às proteínas, atinge a luz tubular por secreção a nível de túbulo proximal, e não por filtração glomerular (9). Esse fármaco tem uma meia-vida curta, e o seu efeito diurético dura de 6 a 8 horas em pacientes com função renal normal. Nos pacientes com SN e diminuição da função renal, ocorre uma importante redução da resposta diurética, menor excreção urinária da droga e um aumento de seu período de ação (10). A hipoalbuminemia diminui a secreção tubular do furosemide; como consequência, há redução de seu efeito natriurético. A ação diurética também é limitada por sua ligação com as proteínas tubulares, mas este efeito pode ser inibido pela administração concomitante de warfarin ou sulfisoxazole (11,12).

Em pacientes com função renal normal, a dose inicial de furosemide é de 40 mg endovenoso (EV) ou 80 mg via oral (VO). Se houver edema severo, inicia-se com administração EV; se houver insuficiência renal, a dose pode ser dobrada. Caso não se obtenha uma resposta satisfatória, a dose inicial pode ser repetida até 3 ou 4 vezes por dia. Doses de furosemide entre 160 e 240 mg por dia podem ser necessárias em pacientes com filtração glomerular (FG) entre 20 e 50ml/min. Se houver insuficiência renal avançada (FG < 20ml/min) podemos utilizar doses de 360 a 400mg por dia (10).

Na maioria dos pacientes, a redução do edema deve ser lenta e gradual. O melhor parâmetro para a avaliação da resposta terapêutica é o controle diário do peso, o qual deve ser reduzido em 0,5 a 2,0 kg por dia (1). Perdas de peso maiores do que esta podem causar ou acentuar a hipovolemia, desencadear insuficiência renal e hemoconcentração, aumentando o risco de tromboembolismo.

### Pacientes nefróticos com edema refratário

Alguns pacientes permanecem edemaciados apesar das medidas citadas anteriormente. As causas da resistência ao tratamento diurético podem ser divididas em 3 grupos: a) fatores relacionados ao pacientes; b) alterações farmacocinéticas; e c) alterações farmacodinâmicas, como mostra a tabela 3.

Dentre as causas relacionadas ao paciente estão a não adesão à dieta hipossódica, dose e/ou frequência de administração do diurético inadequadas e o uso concomitante de drogas que antagonizam a ação diurética (9). Uma vez que o furosemide tem duração de ação de 6 a 8 horas, o mesmo deve ser usado em 2 a 3 doses diárias (1). Drogas, como a fenitoína, os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) e os agentes uricosúricos (como a indometacina e o probenecide) antagonizam o efeito dos diuréticos de alça, devendo-se avaliar a possibilidade de suspensão dessas drogas.

As alterações farmacocinéticas incluem: 1) diminuição da biodisponibilidade devido à menor absorção gastrointestinal pelo edema da mucosa e ao aumento do metabolismo não renal; 2) aumento do volume de distribuição devido à hipoalbuminemia; 3) ligação do furosemide à albumina na luz tubular, competindo com a ligação à molécula alvo, o co-transportador Na/K/2Cl (12,13). Por exemplo, se a concentração de albumina urinária exceder 4g/l, 66% do diurético que alcança o fluido tubular estará ligado à albumina; conseqüentemente, serão necessárias doses 2 a 3 vezes maiores do que as usuais para se obter quantidades adequadas do fármaco no sítio de ação (10). A ligação do furosemide à albumina pode ser inibida com a administração concomitante de warfarin ou sulfisoxazole (12), porém em um ensaio clínico randomizado (14) não houve benefício do uso concomitante de sulfisoxazole com o furosemide.

Para pacientes com edema refratário aos esquemas terapêuticos citados, alguns autores sugerem a expansão do volume plasmático com albumina humana (200 ml de albumina a 20% durante 60 minutos, seguido de 80 a 160 mg de furosemide EV). No entanto, o efeito na excreção de sódio é modesto e transitório (15),

**Tabela 3.** Causas de edema refratário na síndrome nefrótica

---

Fatores relacionados ao paciente
Não adesão à dieta hipossódica
Dose e/ou frequência de diurético inadequadas
Uso concomitante de drogas que antagonizam a ação dos diuréticos
Alterações farmacocinéticas
Diminuição da biodisponibilidade dos diuréticos (menor absorção, aumento do metabolismo não renal)
Aumento do volume de distribuição (hipoalbuminemia)
Ligação do furosemide à albumina intratubular (não inibição do co-transporte de Na/K/2Cl)
Alterações farmacodinâmicas
Hiporesponsividade tubular intrínseca
Adaptação do néfron distal ao uso crônico de diuréticos (hipertrofia reabsortiva)
Diminuição da filtração glomerular (menor secreção do diurético)

---

já que toda a albumina infundida é excretada em 24 a 48 horas. Além disso, a infusão de colóide pode provocar um aumento súbito na pressão arterial e desencadear edema pulmonar agudo em pacientes já hipervolêmicos (1).

As alterações farmacodinâmicas envolvidas na resistência aos diuréticos incluem: 1) hiporesponsividade tubular intrínseca que pode ocorrer em alguns pacientes; 2) adaptação do néfron distal pelo uso crônico de diuréticos de alça (hipertrofia reabsortiva); e 3) diminuição da FG, quando então menos sódio será filtrado e menos diurético será secretado (9,13).

A efetividade dos diuréticos de alça está diretamente relacionada à quantidade de sua excreção na urina, e não aos níveis séricos (9). Nos pacientes com função renal normal, 50% da dose é excretada na urina em 24 horas, enquanto que nos pacientes com insuficiência renal, esta quantidade é aproximadamente de 10%. As alterações na farmacodinâmica podem ser corrigidas pelo aumento da

concentração do diurético no fluido tubular, administrando-se doses maiores, tanto por oral quanto parenteral (9). A hipertrofia reabsortiva pode ser contrabalançada com o uso concomitante de diuréticos com ação no túbulo distal, como a hidroclorotiazida. É importante salientar que tal regime pode provocar hipocalemia, podendo-se então associar diuréticos poupadores de potássio. Quando a FG é inferior a 30 ml/min, prefere-se a infusão contínua de um diurético de alça como o furosemide, que parece ser superior à administração oral e endovenosa em *bolus* (9,16).

A associação de diuréticos com ação em diferentes sítios do néfron, como os tiazídicos (túbulo distal) e os diuréticos de alça (alça ascendente de Henle), potencializa o efeito natriurético e pode controlar o edema em casos severos e refratários, mesmo quando a filtração glomerular está abaixo de 30 ml/min (9,10).

Um fluxograma para o manejo clínico de pacientes com edema nefrótico, incluindo o edema severo e refratário, é apresentado na

figura 2.

### **Medidas para reduzir a proteinúria**

Até 15% dos pacientes adultos com SN por glomerulopatia primária podem ter remissão espontânea em semanas ou meses. Por outro lado, uma resposta total (desaparecimento do edema com proteinúria < 0,2 gramas em 24 horas) ou parcial (desaparecimento do edema, melhora da albumina e proteinúria de 24 horas entre 0,2 e 3,5 g/1,73m<sup>2</sup>) pode ser obtida entre 40% e 90% dos casos através do uso de drogas imunossupressoras em vários tipos de glomerulopatias. Nos demais, a persistência da proteinúria por períodos prolongados pode contribuir indiretamente para a progressão da doença renal pela manutenção da dislipidemia e de um estado de hipercoagulabilidade (3). Nestes pacientes, além do controle da proteinúria, devemos intervir com rigor nos seguintes fatores: hipertensão arterial, glicemia, dislipidemia e obesidade.

As principais medidas para redução da proteinúria são: a) inibidor da enzima de conversão da angiotensina; b) dieta hipoproteica; c) anti-inflamatórios não esteróides.

#### ***Inibidores da enzima de conversão da angiotensina***

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) podem reduzir a proteinúria em até 50% dos pacientes com função renal e volume plasmático efetivo normais (18). Está bem documentado que estas drogas reduzem a proteinúria e retardam a progressão da doença renal crônica quando estabelecida (18,19,21,22). Esta classe de drogas diminui a pressão intraglomerular e adicionalmente reduz a proliferação celular e a formação de matriz mesangial (19). Entretanto, não existe correlação evidente entre os efeitos hemodinâmicos dos inibidores da ECA e a redução da proteinúria (20). O efeito anti-hipertensivo é obtido em algumas horas enquanto que o efeito anti-proteinúrico máximo pode ocorrer somente após 1 mês de tratamento, sugerindo assim um mecanismo não hemodinâmico. O efeito antiproteinúrico é

dose-dependente e ocorre mesmo com níveis normais de pressão arterial (21-23). Experimentos em animais mostraram que o aumento da atividade das cininas contribui para a ação anti-proteinúrica (24), mas em humanos apenas a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona está bem demonstrado (25). O efeito anti-proteinúrico dos inibidores da ECA é exacerbado pelo uso concomitante de dieta hipossódica e hipoproteica, e também com a administração de diuréticos (26,27).

Em pacientes sem hipertensão arterial, a dose inicial recomendada de enalapril é 2,5 a 5 mg/dia, podendo ser aumentada até 10 a 20 mg/dia para se obter o efeito desejado. Em pacientes hipertensos, a dose inicial pode ser maior (10 a 20 mg/dia). É fundamental a aderência a uma dieta hipossódica. Em muitos pacientes, uma dose de 5 mg de lisinopril pode ser efetiva em reduzir a proteinúria, mas em alguns casos doses maiores podem ser necessárias. Não existem evidências de que o lisinopril seja superior ao enalapril na redução da proteinúria, e o efeito destas drogas é semelhante em adultos e crianças (28,29).

#### ***Dieta hipoproteica***

Há algumas décadas se recomendavam dietas hiperproteicas para todos os pacientes com SN. Entretanto, esta conduta é ineficaz para elevar os níveis de albumina e, por outro lado, ocasiona um aumento da proteinúria com agravamento do dano renal (30,31). Nestes casos, o aumento da proteinúria é dependente de uma elevação da filtração glomerular ocasionada pelas dietas hiperproteicas. Já o uso de dieta hipoproteica e isocalórica, com 0,6 a 0,8 g/kg/dia de proteínas, não tem sido eficaz em reduzir significativamente a proteinúria, a não ser que se associem inibidores da enzima de conversão (21,22,32). D'Amico et al. (33), usando dietas com baixo conteúdo lipídico e com 0,7 g/kg/dia de proteína de soja, observaram importante redução da proteinúria e dos lipídios séricos. Entretanto, dietas com restrição proteica podem causar desnutrição caso não se forneça um aporte calórico adequado. Atualmente, a maioria dos nefrologistas recomenda uma dieta com 35

Kcal/kg/dia e uma quantidade de proteínas de 0,8 a 1 g/kg/dia para adultos, e 1,2 g/kg/dia para crianças. Restrição proteica entre 0,6 a 0,8 g/kg/dia seria indicada para os pacientes com perda de função renal, com depuração da creatinina endógena inferior a 55 ml/min (28,32).

### **Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)**

Os AINEs podem reduzir a proteinúria em níveis comparáveis aos inibidores da ECA. O mecanismo proposto é a inibição da síntese de prostaglandinas (34). O efeito dos AINEs é mais rápido do que o produzido pelos inibidores da ECA, podendo ocorrer entre 1 e 3 dias, mas pode estar associado à redução da FG e do fluxo sanguíneo renal efetivo (35). A depleção de sódio aumenta o efeito anti-proteinúrico dos AINEs mas também acarreta redução da FG. A indometacina em associação com o lisinopril tem um efeito anti-proteinúrico aditivo, mas pode produzir efeitos colaterais importantes como redução da FG e hipercalcemia severa (35). O uso de AINEs, principalmente a Indometacina, deve ser reservado para pacientes que não responderam a nenhuma medida prévia, e com um controle rigoroso da função renal e dos eletrólitos.

### **Dislipidemia na síndrome nefrótica**

A hiperlipidemia na SN é caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de colesterol total, da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína a [Lp(a)], com níveis normais ou levemente reduzidos da lipoproteína de alta densidade (HDL), especialmente a fração HDL2 (28). Os triglicerídeos aumentam mais tardiamente no curso da doença.

Atualmente sabe-se que os mecanismos da dislipidemia na SN são complexos, e parece que a longo prazo a hipoalbuminemia *per se* e a síntese hepática aumentada de lipoproteínas são insuficientes para explicar todas as alterações envolvidas.

O aumento dos triglicerídeos, da VLDL e da lipoproteína de densidade intermediária (IDL) resulta da diminuição de sua depuração, em parte decorrente da menor ligação da lipase lipoproteica (LLP) ao endotélio vascular e da

redução de apolipoproteína C-II, ativadora da LLP (36). Além da síntese de LDL estar aumentada, existe uma deficiência de seus receptores no fígado e também da enzima lipase hepática, resultando em menor captação e catabolismo do LDL colesterol (37,38). A concentração de HDL usualmente é normal, mas com a inibição da enzima lecitina-colesterol aciltransferase, ocorre uma maturação deficiente de HDL para HDL2, prejudicando a remoção do colesterol tecidual para metabolização hepática (36). O aumento da Lp(a) decorre unicamente de sua maior síntese, mas a sua associação com aterogênese ainda é incerta na SN (39).

O conceito de aterosclerose acelerada e maior incidência de doença vascular isquêmica na SN tem sido difundido, mas a falta de estudos controlados que avaliem o efeito isolado da hiperlipidemia impede conclusões definitivas sobre esta possível associação (28). Entretanto, os efeitos da hipercolesterolemia como causa de injúria glomerular têm sido demonstrados, como ativação da resposta inflamatória envolvendo macrófagos e moléculas de adesão (40) e proliferação de células mesangiais (41).

O tratamento da hiperlipidemia na SN envolve a restrição dietética de gorduras saturadas, mas a dieta isoladamente não é uma medida eficaz para controle do colesterol e dos triglicerídeos. O uso de drogas hipolipemiantes como as estatinas, que reduzem a síntese de colesterol pela inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, tem se mostrado eficaz e seguro no controle da hiperlipidemia secundária à SN (42-44). Alguns autores, entretanto, contraindicam o uso indiscriminado desses agentes na SN, uma vez que alguns pacientes podem ter remissões espontâneas da proteinúria ou resposta induzida por imunossupressores, revertendo por isso a hiperlipidemia (28). Assim o tratamento da dislipidemia pode ser retardado por alguns meses, quando houver, por exemplo, evidências clínicas e laboratoriais de uma eventual remissão espontânea ou induzida por drogas. Por outro lado, o tratamento com estatinas deve ser indicado prontamente no paciente com outros fatores de risco cardiovascular ou se existir resistência ao tratamento

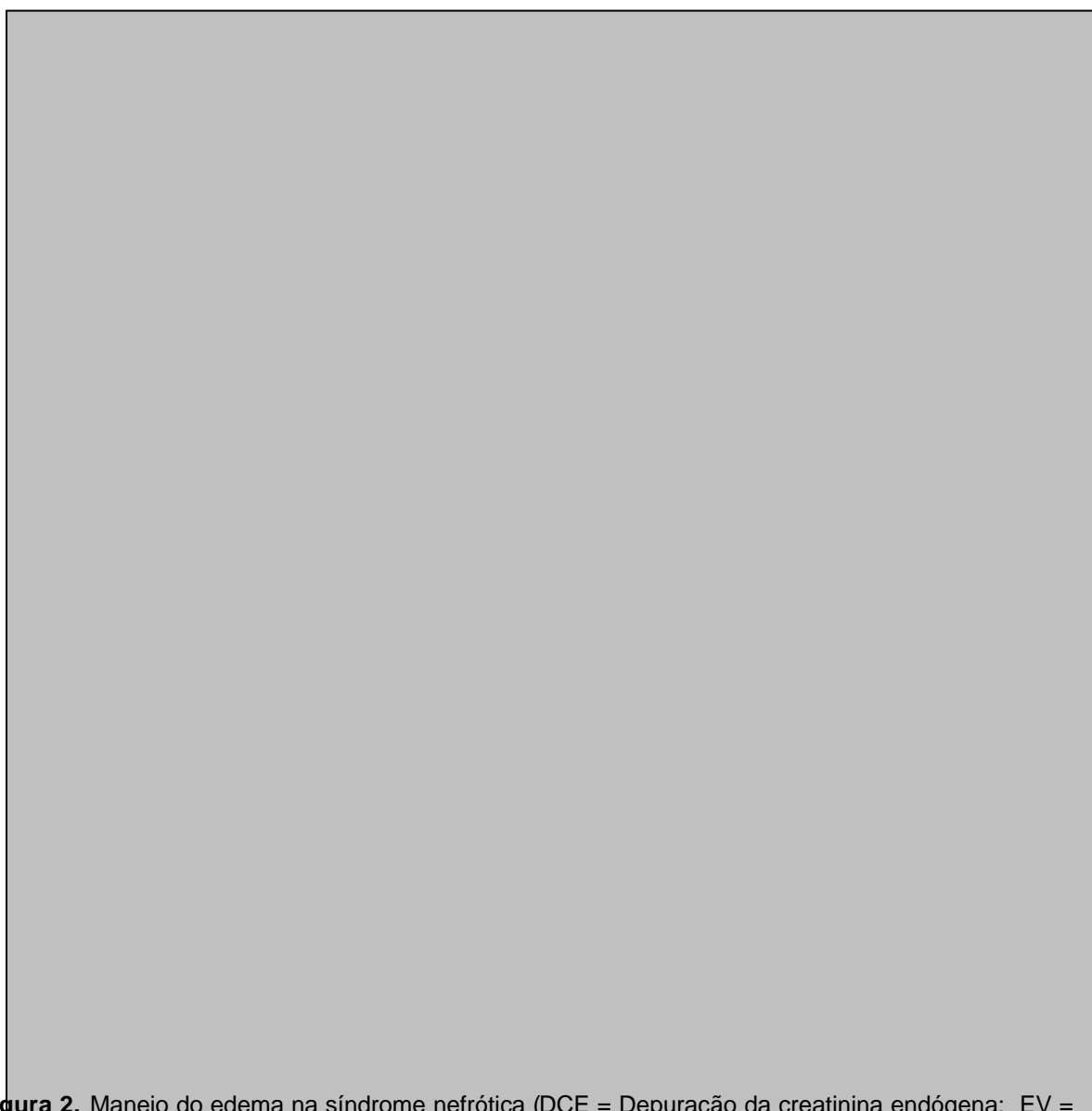
imunossupressor e não reversão da SN (28).

### **Anticoagulação na Síndrome Nefrótica**

A trombose venosa e arterial é uma complicação séria e relativamente freqüente da SN, variando de 10% a 30%, com maior incidência em adultos do que em crianças. A trombose venosa profunda, detectada por ecografia com Doppler, ocorre em cerca de 1/4 dos pacientes nefróticos, e é causa freqüente de embolia pulmonar, descrita em até 12% dos pacientes (28). A trombose de veia renal, mais

comum na glomerulonefrite membranosa, tem uma prevalência de 6% quando o diagnóstico é clínico e de 30% quando é efetuado por venografia (28). Outros sítios de trombose têm sido descritos, como por exemplo, a veia subclávia, veia porta e artérias mesentéricas.

A fisiopatologia da trombose é complexa e envolve múltiplas alterações (45). A concentração plasmática dos fatores da coagulação está elevada (fator V, VII, X, fibrinogênio e fator de von Willebrand), assim como a de outros zimogenios e co-fatores pró-coagulantes. A perda urinária de proteínas



**Figura 2.** Manejo do edema na síndrome nefrótica (DCE = Depuração da creatinina endógena; EV = endovenoso; VO = Via oral; AINEs = Antiinflamatórios não-esteróides).

regulatórias que inibem a coagulação, como antitrombina III, proteína C e proteína S, contribui para a formação de trombos. Outro fator descrito é o aumento da agregação plaquetária, associada a alterações do metabolismo das prostaglandinas, do tromboxane A e dos lipídios da membrana plaquetária. Alteração da função endotelial, decorrente da hiperlipidemia, também parece influir no processo de trombose.

Diversos fatores físicos que ocorrem em consequência da SN também contribuem para a trombose, como a hipovolemia, a hemoconcentração, o aumento da viscosidade sanguínea e a estase venosa. Drogas como diuréticos (hipovolemia) e corticosteróides estão também associados, estes por induzirem alterações no fator VIII e na protrombina.

A prevenção da trombose na SN envolve o estímulo à atividade física, o uso cuidadoso dos diuréticos e o tratamento imediato das condições que levam à desidratação. O uso de anticoagulação profilática é controverso, em vista dos seus riscos e das dificuldades inerentes ao estado nefrótico (menor ligação das drogas à albumina, como o warfarin, por exemplo) (28). Alguns autores preconizam a anticoagulação oral profilática para todos os pacientes com nefropatia membranosa (46,47), sugerindo que a relação risco/benefício da anticoagulação suplanta o risco de sangramento, por reduzir significativamente eventos tromboembólicos, probabilidade de embolização e mortalidade associada a tromboembolismo.

Tem sido sugerido para pacientes de maior risco – SN severa e prolongada, glomerulonefrite membranosa – anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou o uso de aspirina em baixas doses associada ao dipiridamol, embora não existam estudos controlados com estas formas de profilaxia (28).

É discutível se pacientes com trombose venosa profunda assintomática devem ser anticoagulados, exceto quando a trombose for de veia renal, devido ao alto risco de embolia pulmonar associado (48). Entretanto, trombose sintomática ou episódios de tromboembolismo devem ser tratados com anticoagulação plena por 3 a 6 meses ou enquanto persistir a SN, pelo risco elevado de recidiva da trombose

venosa profunda. Alguns autores preconizam que a anticoagulação pode ser suspensa se a albumina sérica for superior a 2,5 mg/dl (28).

## Referências

1. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(17):1202-11.
2. Morales, JV. Síndrome nefrótica e as principais glomerulopatias primárias. In: Barros, E, Manfro, RC, Thomé, FS, Gonçalves, LF, editores. *Nefrologia. Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p. 225-40.
3. Keane WF. Complications of nephrotic syndrome in adults. *Basic Nephrology Lecture Series. HDCN - Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology* (Disponível de URL <http://www.hdcn.com/injour.htm>). Janeiro, 1999.
4. Glassock RJ. Symptomatic therapy in treatment of glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock RJ, editors. *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 1-24.
5. Donckerwolck RA, Van de Walle JG. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(Suppl 58):72-4.
6. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B. Atrial natriuretic peptide, sodium retention, and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1034-42.
7. Van de Walle JG, Donckerwolcke RA, Van Isselt JN, Derckx FHM, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolaemia symptoms. *Lancet* 1995;346:148-52.
8. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984;26:324-30.
9. Glassock R. Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(Suppl):75-9.
10. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
11. Kirchner K. Mechanisms of diuretic resistance in nephrotic syndrome. In: Puschett J, Greenberg A, editors. *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 435-44.
12. Kirchner K, Voelker J, Brater D. Binding inhibitors

- restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991;40:418-24.
13. Ellison DH. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. *Sem Nephrol* 1999;16(6):581-97.
  14. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1100-05.
  15. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55:629-34.
  16. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:365-6.
  17. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1155-65.
  18. Fabbri A, Cocchi R, Degli Esposti E, Lucatello A, Sturani A, Tampieri G. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients with primary glomerular disease and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1990;(Suppl 1):81.
  19. Cattran DC. Role of ACE inhibitors in the management of IgA nephropathy. *Conferência HDCN - Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology* (Disponível de URL: <http://www.hdcn.com/injour.htm>). Maio, 1998.
  20. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:579-84.
  21. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
  22. Hemmelder MH, de Zeeuw D, Gansevoort RT, de Jong PE. Blood pressure reduction initiates the antiproteinuric effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1996;49:174-80.
  23. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:582-4.
  24. Hutchison FN, Cui X, Webster SK. The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1216-22.
  25. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
  26. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:497-504.
  27. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
  28. Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications, and pathophysiology. In: Davison AM, Cameron JS, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1998. p. 461-92.
  29. Trachtman H and Gauthier B. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal insufficiency. *J Pediatr* 1988;112:295-8.
  30. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986;29:572-7.
  31. Al-Bander H, Kaysen GA. Ineffectiveness of dietary protein augmentation in the management of the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5:482-6.
  32. Don RR, Kaysen GA, Hutchison FN, Schambelan M. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and dietary protein restriction in the treatment of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1991;17:10-17.
  33. D'Amico G, Gentile MG, Manna G, Fellin G, Ciceri R, Cofano F, Petrini C, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;339:1131-4.
  34. O'Meara YM, Levine JS. Management of complications of Nephrotic Syndrome. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 217-24.
  35. Heeg JE, de Jong PE, Vriesendorp R, de Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of the NSAID indometacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am*



- J Nephrol 1990;10(Suppl 1):94.
36. Kaysen GA, De Sain-Van der Velden. New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S18-S21.
  37. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1996;50(3):887-93.
  38. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic lipase expression in experimental nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(6):1933-97.
  39. Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Int Med* 1993;119:263-9.
  40. Hattori M, Nikolic-Paterson DJ, Miyazaki K, Isbel NM, Lan HY, Atkins RC, et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S47-S50.
  41. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S51-S3.
  42. Olbriicht CJ, Warner C, Thiery J, Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S113-6.
  43. Matzkies FK, Bahner U, Teschner M, Hohage H, Heidland A, Schaefer RM. Efficiency of 1-year treatment with fluvastatin in hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1999;19(4):494.
  44. Toto RD, Grundy SM, Veja GL. Pravastatin treatment of very low density, intermediate density and low density lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000;20(1):12-7.
  45. Kaizy K, Etoh S. Nephrotic syndrome and anticoagulant therapy. *Intern Med* 1998;37(2):210-2.
  46. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993;63:249-54.
  47. Sarasin FP, Schifferli, JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45(2):578-85.
  48. Kanfer A. Prophylactic anticoagulation for renal vein thrombosis. *J Nephrol* 1994;7:251-3.

## Transmissão de doença de Chagas por transplante renal<sup>1</sup>

Liriane Comerlato<sup>2</sup>, André S. Gomes<sup>2</sup>, Adriano T. Conceição<sup>2</sup>,  
Adriana R. Ribeiro<sup>3</sup>, Luiz Felipe Gonçalves<sup>4</sup>, David Saitovitch<sup>4</sup>,  
Roberto C. Manfro<sup>4</sup>

*Paciente submetido a transplante renal com órgão de doador vivo infectado pelo *Trypanosoma cruzi* e que desenvolve manifestações clínicas de doença de Chagas aguda no segundo mês pós-transplante, sendo tratado com sucesso com benzonidazol. Discutem-se as vias de transmissão e relevância clínica na transplantação de órgãos sólidos assim como as atitudes a serem tomadas diante desta situação.*

*Unitermos: Doença de Chagas; transplante renal; imunossupressão.*

### Transmission of Chagas disease in renal transplantation

*Our objective is to report the case of a male patient submitted to kidney transplant from a living donor infected with *Trypanosoma cruzi*. The patient developed clinical manifestations of acute Chagas disease in the second post-transplant month and was successfully treated with benznidazole. We discuss the possible means of transmission of *Trypanosoma cruzi*, the importance of its transmission to transplantation of solid organs, and the approach to this situation.*

*Key-words: Chagas' disease; renal transplantation; immunosuppression.*

---

Revista HCPA 2000;20(3):302-306

### Introdução

Doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma zoonose endêmica transmitida pelo *Trypanosoma cruzi*. A infecção é exclusivamente encontrada nas Américas e a área endêmica estende-se do sul dos Estados Unidos até a Patagônia (1).

A prevalência de anticorpos contra o parasita varia nas populações de diferentes países, assim como em diferentes regiões do mesmo país. No continente americano existem cerca de 16-18 milhões de pessoas portadoras deste parasita e cerca de 90 milhões correm o

risco de adquiri-la (2). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, calcula-se em cerca de 5 milhões o número de infectados (3). A parasitose é transmitida por várias espécies de triatomídeos hematófagos, sendo a mais comum o triatoma *infestans*. O *Trypanosoma cruzi* assume duas formas distintas em hospedeiros vertebrados, os tripomastigotas circulantes e os amastigotas tissulares. Existem diferentes vias de transmissão, sendo que a vetorial, através dos triatomídeos, representa um importante problema de saúde pública. A segunda forma mais comum de infecção ocorre através de transfusões sanguíneas e outra

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e Programa de Pós-graduação em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Roberto C. Manfro, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rmanfro@portoweb.com.br

possível é a via congênita.

O desenvolvimento da doença de Chagas em receptores de transplante renal que receberam órgãos de doadores soropositivos foi inicialmente descrito em 1981 (4) e posteriormente estes achados foram confirmados por outros grupos (5-7). No contexto do transplante de órgãos sólidos, a transmissão do *Tripanossoma cruzi* provavelmente só ocorra quando houver parasitismo celular. Isto decorre do fato de que os enxertos são exaustivamente perfundidos (todos os órgãos) e mantidos em solução de preservação (órgãos de doadores cadáver) previamente ao ato da transplantação. Na literatura, na maioria dos relatos de doença de Chagas pós-transplante, o diagnóstico foi estabelecido pela detecção de tripomastigotas no sangue periférico, xenodiagnóstico e/ou por sorologias, existindo também relato de diagnóstico por demonstração de amastigotas no tecido renal (8).

A proposta deste relato é descrever um caso de doença de Chagas aguda pós-transplante renal com doador vivo relacionado. Neste caso, o doador apresentava sorologias pré-operatórias positivas e o receptor desenvolveu doença aguda no período pós-transplante. Desejamos também destacar a importância da vigilância aos sinais de doença ou parasitemia para início precoce do tratamento específico.

## Relato de caso

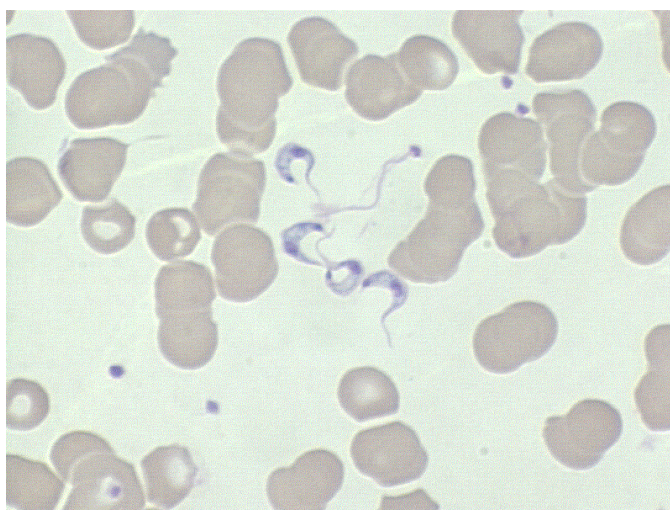
Paciente masculino de 26 anos, com insuficiência renal crônica terminal de etiologia desconhecida, mantido em tratamento renal substitutivo com hemodiálise desde agosto de 1998, foi submetido a transplante renal de novo com doador vivo-relacionado (mãe), de 46 anos, em agosto de 2000. Na investigação pré-transplante do doador constatou-se sorologia positiva para doença de Chagas (imunofluorescência indireta e teste confirmatório de aglutinação direta). O receptor apresentava sorologias negativas.

O ato cirúrgico não apresentou intercorrências, mas o enxerto não apresentou função imediata, sendo necessário suporte

dialítico pós-operatório por 3 semanas. O esquema de imunossupressão constou de ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona.

Uma biópsia de vigilância executada no décimo dia pós-operatório evidenciou a presença de rejeição aguda, classificação Basf IIB (9), tendo sido instituída pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa por 3 dias, ao término dos quais ocorreu lenta e progressiva melhora da função renal, tendo-se suspenso o suporte dialítico. Após 2 semanas, o paciente recebeu alta hospitalar com função do enxerto (creatinina sérica 3,5 mg/dl). Após 12 dias, procurou a emergência do hospital com queixa de febre, sem outras queixas ou sinais clínicos, a creatininemia era de 3,3 mg/dl e a urocultura resultou positiva para *E. coli*. Iniciou-se tratamento em regime ambulatorial com norfloxacina em dose ajustada para a função renal do paciente. Uma semana mais tarde, foi admitido ao hospital com febre alta, calafrios, artralgias e mialgias intensas. Ao exame clínico, o paciente apresentava-se em regular estado geral, taquicárdico, febril, com tosse seca. A cavidade oral, palpação de linfonodos, ausculta pulmonar e cardíacas não demonstravam alterações. Não apresentava aumento de tamanho de vísceras abdominais e queixava-se de leve dor à palpação do rim transplantado. Na evolução deste quadro, ainda sem identificação de agente etiológico, apresentou leucopenia com 1300 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Neste momento, suspendeu-se o micofenolato mofetil e iniciou-se cefepime empiricamente. Na investigação, a ecografia abdominal revelou pequena coleção líquida peri-renal, cuja punção foi compatível com hematoma e cujo exame bacteriológico foi negativo. A persistência de febre de até 40° C levou a que se adicionasse vancomicina, meropenem e ganciclovir, todos empíricos, ao regime anterior.

Após uma semana, sem melhora dos sintomas descritos acima, observou-se a presença de tripomastigotas em esfregaço de sangue periférico, estabelecendo-se assim o diagnóstico de doença de Chagas aguda (figura 1). Iniciou-se tratamento com benzonidazol na dose de 5mg/kg/dia o que resultou em importante melhora clínica com desaparecimento da febre em menos de 48 horas. Apresentou inicialmente *rush* cutâneo



**Figura 1.** Visualização do *Trypanosoma cruzi* em esfregaço de sangue periférico do paciente descrito, demonstrando parasitemia (aumento 1000x).

discreto que cedeu após algumas doses sem necessidade de medicações específicas ou alterações na posologia. Foram afastados os comprometimentos do sistema nervoso central e cardiológico por exame liquórico e ecocardiograma, respectivamente.

Após 15 dias do início da medicação, recebeu alta hospitalar em uso de ciclosporina, prednisona e benzonidazol, sendo gradualmente re-introduzido o micofenolato mofetil a partir do 30º dia de tratamento com benzonidazol, que foi mantido por 60 dias. A pesquisa de parasitemia foi negativa antes da suspensão da medicação. Desde a alta hospitalar, a função renal encontra-se estável, com creatinina sérica em torno de 3,0 mg/dl.

### Discussão

A doença de Chagas é uma entidade clínica de grande relevância em saúde pública em zonas endêmicas. Sua apresentação clínica pode ocorrer nas formas aguda, subaguda ou crônica. A doença aguda costuma ser leve e com taxas de mortalidade menores de 5% em hospedeiros imunocompetentes (10). Nesta fase, o diagnóstico costuma ser realizado pela detecção direta do parasita em sangue periférico. A doença tende a autolimitar-se em um período de 4 a 6 semanas, iniciando a fase indeterminada ou subaguda. Esta, por sua vez, é caracterizada por baixa parasitemia e

aumento de níveis de anticorpos, passíveis de serem detectados por testes sorológicos. Dez a 13% dos indivíduos infectados desenvolvem doença crônica que é caracterizada principalmente pelo comprometimento do tracto gastrointestinal e coração (10). Vários testes sorológicos podem ser usados como diagnóstico, para afastar os casos falso-positivos. A comprovação do resultado é sempre efetuada por um ou mais métodos sorológicos (3).

Desde a década de 80, o uso de órgãos de pacientes com sorologias positivas para doença de Chagas em receptores negativos, bem como a transplantação em receptores positivos, é aceita e difundida (4,5,11). No entanto, a terapia imunossupressora, fundamental para a manutenção do órgão transplantado, pode predispor a reativação de infecção latente ou de doença crônica e ter papel facilitador para que a infecção se manifeste como doença (12,13). Vários trabalhos na literatura têm discutido a ocorrência de doença de Chagas em receptores de diferentes órgãos. A transmissão pós-transplante renal foi inicialmente aventada por vários autores (6,13,14), porém esta via não pode ser indubitavelmente confirmada, uma vez que em todas as séries de casos os pacientes haviam recebido transfusões de hemoderivados. Em 1997, descreveu-se um

caso de transmissão de doença de Chagas, em transplante renal, por visualização de pseudocistos de amastigotas no citoplasma de células renais em biópsia (8). Este achado foi confirmado por imunohistoquímica, comprovando-se então a via do transplante de órgãos sólidos como uma possível forma de infecção.

Há relatos, na literatura, de 32 pacientes de vários centros sul-americanos que receberam rins de doadores soropositivos (2, 3, 14). Destes, sete desenvolveram sintomatologia clínica (febre, mialgia e hepatoesplenomegalia), com presença de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, e dois, apenas parasitemia sem quadro clínico demonstrável. O intervalo entre o transplante e as manifestações clínicas variou de 1 a 4 meses. Nos pacientes que apresentaram doença clínica, dois apresentaram comprometimento de sistema nervoso central.

O tratamento com nifurtimox ou benzonidazol tem se mostrado satisfatório para pacientes que adquiriram a infecção através do transplante ou que reativaram a doença (10,11). O principal efeito colateral destas drogas é o aparecimento de erupção cutânea e de toxicidade medular, principalmente granulocitopenia.

O acompanhamento a longo prazo de chagásicos transplantados renais mostra que a maioria dos pacientes não reativa a infecção, mesmo sem receber tratamento profilático específico (15,16). O uso de profilaxia com benzonidazol foi inicialmente proposto na tentativa de diminuir a reativação da doença de Chagas em transplantados cardíacos (17). Esta estratégia não foi efetiva, confirmando que a droga não é capaz de eliminar o parasita do organismo. Entretanto, quando ocorre reativação da doença, este tratamento é bastante eficaz. Além disso, há sugestão de aumento de incidência de doenças linfoproliferativas e sarcoma de Kaposi com a associação de benzonidazol e/ou nifurtimox com as drogas imunossupressoras (18).

## Conclusão

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* pode ser transmitida por órgãos sólidos. A presença

de sorologia positiva não representa uma contra-indicação formal para a transplantação, até mesmo porque a necessidade de órgãos é grande, a demanda insuficiente, a doença aguda facilmente tratável e a prevalência de infecção elevada.

Nas áreas endêmicas, a pesquisa de evidências de infecção torna-se obrigatória pré-transplantação, tanto no doador como no receptor. Na vigência de sorologias positivas, deve-se monitorizar sinais clínicos de infecção aguda bem como de reativação da doença objetivando o início diligente do tratamento. A relação risco-benefício da profilaxia com antiparasitários nos pacientes sob risco necessita ser melhor investigada.

Por fim, o conhecimento do *status* sorológico, seja do doador ou do receptor, deve levar a que se efetue a monitorização cuidadosa do surgimento da parasitemia por avaliação microscópica ou mesmo pela reação em cadeia da polimerase, com vistas ao estabelecimento de tratamento específico antes que surjam as manifestações clínicas decorrentes da replicação sistêmica do parasita.

## Referências

1. WHO: Tropical Disease. Prog Int Res Ninth Program Report, Geneve, 1989.
2. Health conditions in the Americas. Pan American Health Organization 1990;524(1):160.
3. Ferreira MS, Lopes ER, Chapadeiro E, Dias JCP, Ostermayer AL. Doença de Chagas. In Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. 2.º ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1996. p. 1175-213.
4. Chocair RP, Sabbaga E, Amato Neto V, Shiroma M, Goes G M. Kidney transplantation: a new way of Chagas' disease transmission. Rev Int Med Trop São Paulo 1981;23:282.
5. Cantarovich F, Davalos M, Cantarovich M, Castro L, Saucedo G, Glitz PG. Should cadaveric donor with positive serology for Chagas' disease be excluded from kidney transplantation? Transplant Proc 1991;23:1367-8.
6. Chocair RP, Sabbaga E, Amato Neto V, Torrecillas P H. Aspectos clínicos e diagnósticos relativos a doença de Chagas em pacientes submetidos a transplante de rim e

- imunodeprimidos. Rev Soc Bras Med Trop São Paulo 1995;18:43-5.
7. Lopes Farias J B, Alves G. Transmition of Chagas' disease through cadaveric renal transplantation. Transplantation 1993;56:746-7.
  8. Carvalho MF, Franco MF, Soares V. Amastigotes forms of *Trypanosoma cruzi* detected in a renal allograft. Rev Int Trop São Paulo 1997;39(4):223-6.
  9. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999;55:713-23.
  10. Vazquez MC, Sabbatiello R, Schiavelli R, Maiolo E, Jacob N, Rearte A. Chagas' disease and transplantation. Transplant Proc 1996;28(6):3301-3.
  11. Vazquez MC, Riarte A, Pattin M, Lauricella M. Chagas' disease can be trasmitted through kidney transplantation. Transplant Proc 1993;6:3259-60.
  12. Kirchoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease) - a tropical disease now in the United States. N Engl J Med 1993;329:639-44.
  13. Shikanai MY, Lopez MH, Tolezano JE, Umezawa E, Amato Neto V, Barreto AC. Acute Chagas' disease: transmition routes, clinical aspects and response to specific therapy in diagnosis case in an urban center. Rev Inst Med Trop São Paulo 1990;32(1):16-27.
  14. Figueiredo JFC, Martinez R, Costa JC, Moyses Neto M, Suaid HJ, Ferraz AS. Transmition of Chagas' disease through renal transplantation: report of a case. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84:61-2.
  15. Lüders C, Caetano MA, Ianhez LE, Fonseca JA, Sabbaga E. Renal transplantation in patients with Chagas' disease: a long term follow up. Transplant Proc 1992;24:1878-9.
  16. Lopez BOA, Cavalli NH, Josovich A, Gotlieb D, Gonzalez-Cappa S. Chagas' disease and kidney transplantation follow up of nine patients for 11 years. Transplant Proc 1992;24:3089-90.
  17. Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, Kalil J, de Lourdes MH, Fiorelli A, et al. A long term follow up after heart transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 1993;25:1329-30.
  18. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favalaro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of trypanosoma cruzi infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. J Heart Lung Transplant 2000;19(11):1114-7.

## Hemodiálise veno-venosa lenta contínua no tratamento da intoxicação aguda por lítio

Adriana Klafke<sup>1</sup>, Sílvia M. Dorigoni<sup>1</sup>, Elvino José G. Barros<sup>2</sup>

*Descrevemos um caso de intoxicação aguda por carbonato de lítio devido à tentativa de suicídio. O paciente apresentou-se com quadro neurológico e cardiovascular grave com lítio sérico de 8,0 mEq/L. Evoluiu para quadro convulsivo de difícil controle medicamentoso 6 horas após o término da primeira sessão de hemodiálise (lítio sérico 4,7 mEq/L). As convulsões tônico-clônicas generalizadas permaneceram durante 4 dias com os níveis séricos do lítio variando de 2,5 - 4,7 mEq/L até a instituição da hemodiálise veno-venosa lenta contínua durante 18 horas. Ocorreu então controle do quadro convulsivo e melhora dos níveis séricos do lítio (0,9 mEq/L).*

*Unitermos: Intoxicação aguda; lítio; hemodiálise veno-venosa lenta contínua.*

### **Continuous venovenous hemodialysis in the treatment of acute lithium intoxication**

*Our objective is to report a case of acute lithium carbonate self-poisoning. The patient presented with severe neurological and cardiovascular manifestations of lithium toxicity and with high serum lithium levels (8.0 mEq/l). Six hours after the first hemodialysis session, the patient evolved to a status of generalized tonic-clonic seizures (serum lithium 4.7 mEq/l). Seizures persisted for 4 days and with serum lithium varying from 2.5- 4.7 mEq/l until continuous venovenous hemodialysis was initiated. After 18 hours, serum lithium levels returned to normal (0.9 mmol/l) and the patient regained normal neurological function. We concluded that continuous venovenous hemodialysis can be a successful alternative for the treatment of acute lithium intoxication.*

*Key-words: Acute lithium intoxication; lithium; continuous venovenous hemodialysis.*

---

Revista HCPA 2000;20(3):307-310

### **Introdução**

Os efeitos benéficos do carbonato de lítio para o tratamento das desordens afetivas bipolares vêm sendo estudados desde o século passado (1). Com o aumento na utilização da droga, houve crescimento na incidência de efeitos adversos agudos e crônicos, principalmente sobre os sistemas cardiovascular, neurológico, renal,

gastrointestinal e hematológico (2-4). O envenenamento acidental ou suicida pode levar a seqüelas neurológicas irreversíveis e potencialmente fatais. A absorção da droga ocorre através do trato gastrointestinal, com concentração sérica máxima 2 a 4 horas após a ingestão e seus níveis são mantidos por 5 a 6 dias. A depuração renal da droga é lenta e pode levar 14 dias para se completar (5-9). Este padrão lento de excreção se deve

---

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: 3316-8295; e-mail: elvino@hcpa.ufrgs.br

principalmente à acumulação da droga no compartimento intracelular (8,10,11). A diálise parece ser o tratamento mais efetivo na remoção do eletrólito do organismo, principalmente quando seus níveis séricos apresentam-se acima de 3.5-4.0 mmol/L (12-14). A maior limitação do uso da hemodiálise convencional é devido à acumulação intracelular do lítio e o lento movimento deste entre os compartimentos intracelular e extracelular (3,15). Para evitar o aumento dos níveis séricos após a suspensão da hemodiálise se faz necessário diálise com tempo prolongado (4,11). Uma alternativa para isto é o uso de hemodiálise veno-venosa lenta contínua (16).

### Relato de Caso

Descrevemos um caso de intoxicação aguda com carbonato de lítio por tentativa de suicídio. CLMV, 24 anos, masculino, branco, solteiro, em acompanhamento no ambulatório de psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde 04/90 com diagnóstico de transtorno bipolar de personalidade. Em 12/06/95 internou no Serviço de Psiquiatria, apresentando-se agitado, confuso, sudorético e desorientado, após ter passado 24 horas da ingestão de 100 comprimidos (30 gramas) de carbonato de lítio. Coletado litemia 6 horas após sua internação (lítio sérico de 8,0 mEq/l), sendo então encaminhado ao Serviço de Nefrologia, onde iniciou tratamento hemodialítico através de cateter de duplo lúmen inserido em veia jugular direita. Paciente apresentou-se confuso, desorientado, com importante diminuição do sensorio, depressão respiratória e bradicardia durante a primeira sessão hemodialítica. Foi encaminhado ao Centro de Tratamento Intensivo, onde permaneceu em ventilação mecânica e monitorização cardíaca. Iniciou quadro de convulsões tônico-clônicas 6 horas após o término da primeira sessão de hemodiálise (litemia 4,7 mEq/L) que teve duração de 4 horas. As convulsões foram de difícil controle medicamentoso e duraram 5 dias, enquanto a litemia variou de 2,5–4,7 mEq/L. A melhora clínica e o controle do quadro convulsivo coincidiram com a troca da terapia de substituição renal para hemodiálise veno-

veno contínua durante 18 horas, com a litemia pós-terapia mantendo-se abaixo de 0,9 mEq/L (tabela 1).

### Discussão

Desde a década de 50 se tem utilizado a diálise para tratamento de intoxicações agudas (15,17,18). A hemodiálise é a principal opção terapêutica utilizada no controle dos níveis séricos do lítio, quando estes ultrapassam níveis considerados de alto risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares e neurológicas potencialmente fatais (2-4,8). As principais alterações eletrocardiográficas se caracterizam por depressão da onda T, elevação ou depressão do segmento ST, alterações na condução cardíaca através de bloqueio atrioventricular, disfunção sinoatrial, bradicardia e arritmias ventriculares severas (2,3,6,7,17,19). Os efeitos neurotóxicos dos níveis séricos aumentados de lítio são bem documentados. Os mais comuns são letargia, fadiga, fraqueza, dificuldade de concentração, perda de memória e tremores finos, quando as concentrações séricas são em geral menores que 1,5 mEq/l. Quadro mais graves de tremores em repouso, disartria, ataxia, distúrbios visuais, aumento de tônus muscular, fasciculação muscular, hiperreflexia, sintomas extrapiramidais e estados confusionais podem aparecer quando as concentrações séricas excedem a 1,5 mEq/l. Estes sinais e sintomas podem evoluir para convulsões, paralisia flácida, coma, seqüelas neurológicas irreversíveis e morte quando os níveis séricos excederem 3,0 mEq/l (4,5,8,16,19,20). Este paciente apresentou sintomas neurológicos e cardiovasculares clássicos na chegada ao hospital transcorridos 24 horas da ingesta aguda do medicamento. A evolução para instabilidade cardiovascular e quadro neurológico fez necessária sua transferência para o Centro de Tratamento Intensivo (CTI). A primeira sessão de hemodiálise teve sua duração de apenas 4 horas, com os níveis séricos do lítio sendo reduzidos para 4,7 mEq/l. Seis horas após o término da sessão de hemodiálise o paciente começou a apresentar quadro convulsivo. Isto



**Tabela 1.** Variações dos níveis séricos do lítio durante a terapia dialítica

Data	Terapia dialítica	Tempo (horas)	Lítio sérico (mEq/l)
12/06	-	-	8,0
12/06	HD	4	4,7
13/06	HD	5	2,4
14/06	HD	6	2,3
15/06	HD	6	2,5
16/06	HDVVC	18	0,9
17/06	-	-	-
20/06	-	-	0,4

HD = hemodiálise; HDVVC = hemodiálise veno-venosa contínua.

pode ser explicado por um aumento nos níveis séricos do lítio devido a redistribuição do íon do compartimento intracelular para o intersticial. O aumento subsequente na duração da hemodiálise não alterou o quadro neurológico apresentado, permanecendo o paciente confuso, desorientado, disártrico, com fasciculação muscular, hiperreflexia e convulsões. Os níveis séricos do lítio ainda apresentavam-se dentro da faixa de alto risco para desenvolvimento de seqüelas neurológicas permanentes (tabela 1). A melhora no quadro clínico só foi obtida com a instituição de hemodiálise contínua do tipo veno-venosa com baixo fluxo sanguíneo durante 18 horas, para retirada constante do íon, mantendo-se o equilíbrio entre os compartimentos intra e extracelular (21,22). Os sintomas neurológicos, que antes eram de difícil controle, cederam prontamente e o nível do lítio sérico permaneceu dentro dos parâmetros normais.

Concluimos que a hemodiálise veno-venosa lenta contínua é um método eficaz no tratamento da intoxicação aguda por lítio através da retirada lenta e contínua da droga.

## Referências

- Walker RG. Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int* 1993;44(42):S93-S8.
- Tangedahl TN, Gau GT. Myocardial irritability associated with lithium carbonate therapy. *N Engl J Med* 1972;287(17):867-9.
- Perrier A, Martin PY, Favre H, Muller AF, Urban P, Chevrolet JC. Very severe self-poisoning lithium carbonate intoxication causing a myocardial infarction. *Chest* 1991;100(3):863-5.
- von Hartitzsch B, Hoenich NA, Leigh RJ, Wilkinson R, Frost TH, Weddel A, Posen GA. Permanent neurological sequelae despite haemodialysis for lithium intoxication. *Br Med J* 1972;4:757-9.
- Goddard J, Bloom SR, Frackowiak RSJ, Pusey CD, MacDermot J, Liddle PF. Lithium intoxications. *Br Med J* 1991;302:1267-9.
- Wellens HJ, Cats VM, Duren DR. Symptomatic sinus node abnormalities following lithium carbonate therapy. *Am J Med* 1975;59:285-7.
- Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN. The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. *Am J Med* 1976;61:665-0.
- Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149:36-46.
- Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10(5):329-45.
- O'Donovan C, Hawkes J, Bowen R. Effect of lithium dosing schedule on urinary output. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:92-5.
- Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. *Q*

- J Med 1978;186:123-44.
12. Hauger RL, O'Connor KA, Yudofsky S, Meltzer HL. Lithium toxicity: when is hemodialysis necessary? *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:515-7.
  13. Jacobsen D, Aasen G, Frederichsen P, Eisenga B. Lithium intoxication: pharmacokinetics during and after terminated hemodialysis in acute intoxication. *Clin Toxicol* 1987;25(1&2):81-94.
  14. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol* 1993;31(3):429-47.
  15. Amdisen A, Skjoldborg H. Haemodialysis for lithium poisoning (letter). *Lancet* 1969;26:213.
  16. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, Love J, Boyce N. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1991;19(6):836-7.
  17. Zabaneh RI, Ejaz AA, Khan AA, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS. Use of a phosphorus-enriched dialysis solution to hemodialyze a patient with lithium intoxication. *Artif Organs* 1995;19(1):94-112.
  18. Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Spectrum of poisoning requiring haemodialysis in a tertiary care hospital in India. *The Intern Journ Artif Organs* 1993;16(1):20-2.
  19. Horowitz LC, Fisher GU. Acute lithium toxicity. *N Engl J Med* 1969;281(24):1369.
  20. Guerin JM, Barbotin-Larrieu P, Lustman C. Acute voluntary life-threatening carbonate lithium poisoning. *Arch Intern Med* 1990;150:920.
  21. Geronemus R, Schneider N. Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:610-2.
  22. Kramer P, Rieger WJ, Matthai D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wschr* 1977;55:1121-2.





## **Normas para publicação**

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil ou na Internet: [www.hcpa.ufrgs.br/revista](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista).

### **Tipos de Colaboração**

**Editoriais.** Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

**Artigos originais.** São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

**Comunicações.** Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações

não devem exceder 15 laudas.

**Artigos especiais.** Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

**Relatos de casos.** Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder

três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

**Sessões Anátomo-Clínicas.** Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

**Cartas ao Editor.** Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

### **Instruções para os autores**

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa

e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

### **Submissão dos trabalhos**

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós  
Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto  
Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP 90035-003  
Porto Alegre, RS, Brasil  
Todos os artigos serão avaliados

por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

### **Direitos autorais**

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

### **Página de rosto**

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em

espanhol e em inglês). NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

### **Resumo**

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

### **Corpo do artigo**

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a

repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

#### **Agradecimentos**

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

#### **Referências bibliográficas**

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos

e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo. As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

#### **Artigos de periódicos**

##### **Artigo padrão**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":  
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

##### **Organização como autor do artigo**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### **Artigos sem autor**

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

#### **Volume com suplemento**

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### **Número com suplemento**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

#### **Cartas ou outros tipos especiais de artigos**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

#### **Livros e outras monografias**

##### **Autor pessoal**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

##### **Editor ou compiladores como autor**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

##### **Capítulo de livro**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. P. 465-78.

### **Anais de congresso**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

### **Artigo apresentado em congresso**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

### **Tese ou dissertação**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

### **Outros tipos de materiais**

#### **Artigos de jornal**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

#### **Audiovisuais**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

### **Artigos ou livros no prelo**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

### **Material eletrônico**

#### **Artigo de periódico em formato eletrônico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### **Monografia eletrônica**

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### **Tabelas e quadros**

As tabelas e quadros devem ser datilografados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, quadro 1, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

#### **Figuras e gráficos**

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados

consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

#### **Abreviaturas**

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

#### **Experiências com seres humanos e animais**

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.



## **LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA**

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

### **PÁGINA DE ROSTO**

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

### **CORPO DO ARTIGO**

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todas as

divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.

- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

### **REFERÊNCIAS**

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram conferidas e formatadas

cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

### **FORMATO GERAL**

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

---

## DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

## **Guidelines for Manuscript Submission**

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil, or from the Internet ([www.hcpa.ufrgs.br/revista](http://www.hcpa.ufrgs.br/revista)).

### **Contents of the Journal**

**Editorial.** This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista HCPA*.

**Original articles.** These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

**Communications.** Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

**Special articles.** These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching,

research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

**Case studies.** These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

**Grand Rounds.** This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Letters to the Editor.** Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

### **Preparation of Manuscripts**

Manuscripts submitted to Revista HCPA should follow the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in these guidelines.

### **Submission**

Authors will send four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors

should use Arial size 11 font. Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA  
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
Largo Eduardo Zaccaro Faraco  
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS,  
Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

### **Copyright**

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published

in whole or in part and states the primary reference.

### **Face page**

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information: TITLE; FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation; Up to FIVE key words in English and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used. Complete ADDRESS, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

### **Abstract**

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

### **Body of the article**

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and

the development of the topic must be presented in the Introduction. In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

### **Acknowledgments**

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

### **References**

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the

article.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

### **Articles in journal**

#### **Standard journal article**

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first six names should be cited followed by "et al.":  
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

#### **Organization as author:**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### **No author given**

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

#### **Volume with supplement**

Shen HM, Zhang QF. Risk

assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### **Issue with supplement**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

#### **Letters and other special articles**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

### **Books and other monographs**

#### **Personal author(s)**

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

#### **Editor(s), compiler(s) as author(s)**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### **Chapter in a book**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

#### **Conference proceedings**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan.

Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### **Conference paper**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

#### **Dissertation**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

### **Other published materials**

#### **Newspaper article**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

#### **Audiovisual material**

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### **Forthcoming publications**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

### **Electronic material**

#### **Journal article in electronic format**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online]

1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

**Monograph in electronic format**  
CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### **Tables**

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use

superscript letters.

#### **Figures**

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

#### **Abbreviations**

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be

defined in footnotes or in the legend.

#### **Human and animal experiments**

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

# REVISTA HCPA

## CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

### FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Full address, telephone and email of corresponding author.

### BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end of the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.

The text is organized according to the IMRAD style.

There are no abbreviations in the title or summary.

In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.

Patients are identified by numbers, not by initials.

### REFERENCES

The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.

References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.

The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

### GENERAL FORMAT

The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.

Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.

This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

---

## COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.



## ÍNDICE DE AUTORES

### REVISTA HCPA

#### Volume 20, n.1, 2000

##### A

Agentes broncodilatadores p. 5  
Alternativas de testes com animais  
p. 44  
Asma p. 28

##### B

Bioética p. 44  
Brôncoconstrição p. 28  
Broncodilatadores p. 5  
Broncoespasmo p. 28

##### C

Cálciúria p. 103  
Capacidade pulmonar total p. 5  
Cárie dentária p. 37  
Colecistectomia p. 53  
Colecistite p. 50

##### D

Dentição p. 37  
Derrame pleural p. 13  
Desempenho psicomotor p. 21  
Direitos dos animais p. 44  
Doença de Ménétrier p. 57

##### E

Educação em saúde bucal p. 37  
Educação médica p. 21, 65  
Empiema da vesícula biliar p. 50  
Empiema pleural p. 13  
Endoscopia pleural p. 13  
Ensino superior p. 21, 65  
Espasmo brônquico p. 28  
Estudos de avaliação p. 21, 65

##### F

Flúor p. 37

##### G

Gastrite hipertrófica p. 57

##### H

Higiene bucal p. 37  
Hiper-reatividade brônquica p. 28

##### M

Medicina interna p. 65

##### O

Obstrução das vias respiratórias p.  
5, 28

##### P

Pletismografia p. 5  
Pleuroscopia p. 13  
Proteinose alveolar pulmonar p. 53

##### S

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia  
p. 99, 101  
Síndrome paraneoplásica p. 53  
Síndromes paraneoplásicas p. 53

##### T

Técnicas investigativas p. 44  
Testes de função respiratória p. 5  
Toracoscopia p. 13  
Tromboembolismo p. 57

### REVISTA HCPA

#### Volume 20, n.2, 2000

##### A

Alfen, Taciana Lidinéia p. 174

##### B

Barros, Elvino G. p. 124  
Bastos, Michel p.103  
Bordas, Francis C. p. 169

##### C

Carvalho, Rui Lara de p. 174  
Castilhos, Fabíola p. 114  
Castilhos, Melissa p. 114  
Cunha Filho, João Sabino da p. 114,  
119, 143, 150

##### D

Dornelles, Maria Stela p. 103

##### F

Facin, Andréa C. p. 143, 150  
Ferronato, Maria Emilia p. 119  
Freitas, Fernando M. de p. 143  
Freitas, Fernando p. 101, 150

##### G

Goldim, José Roberto p. 169  
Gonçalves, Luiz Felipe p. 195

##### H

Hammes, Luciano p. 108, 138

##### L

Louzado, Marcelo p. 103

##### M

Magalhães, José Antônio A. p. 157  
Martins-Costa, Sérgio p. 103, 114,  
119, 124  
Matos, Jean Carlos de p. 108, 138,  
174

##### N

Naud, Paulo p. 108, 138

##### P

Passos, Eduardo p. 143  
Passos, Eduardo Pandolfi p. 150

##### R

Ramos, José Geraldo L. p.103, 114,  
119, 124  
Raymundo, Marcia M. p. 169

##### S

Salazar, Cristiano Caetano p. 143,  
150  
Souza, Carlos Augusto B. de p. 143,  
150  
Souza, Carlos p. 114

##### T

Terres, Letícia p. 119

##### V

Vetori, Daniela p. 119  
Vettorazzi, Janete p. 108, 138  
Vettorazzi-Stuczynski, Janete p. 103,  
114, 119  
Vettori, Daniela Vanessa p. 103

### REVISTA HCPA

#### Volume 20, n.3, 2000

## ÍNDICE REMISSIVO

### B

Barros, Elvino J. G. p. 240  
Barros, Elvino José G. p. 202, 256, 307  
Barros, Elvino p. 264, 280  
Berdichewisk, Roberto p. 220  
Berlim, Marcelo T. p. 240  
Bussmann, André p. 231

### C

Cauduro, Rafael L. p. 195  
Comerlato, Liriane p. 302  
Conceição, Adriano T. p. 302  
Costa, Cesar Amaury Ribeiro da p. 275

### D

Deferrari, Rafael p. 202  
Dorigoni, Sílvia M. p. 307  
Duarte, Anne Paola G. p. 240

### F

Fleck, Marcelo P. A. p. 240

### G

Garcez, Joana p. 256, 264  
Gomes, André S. 302  
Gonçalves, Luiz Felipe p. 195, 213, 231, 302  
Gonçalves, Luiz Felipe S. p. 247

### K

Karohl, Cristina p. 195, 202, 280  
Klafke, Adriana p. 307  
Klamt, Charles L. p. 220, 264

### L

Lacerda, Mariane p. 213

### M

Macedo, Vanessa p. 231  
Manfro, Roberto C. p. 193, 195, 231, 302  
Mattevi, Betina S. p. 240  
Morales, José V. p. 220, 264, 290  
Morsch, Cássia p. 240  
Mussato, Alexandre V. p. 213

### P

Passos, Eduardo p. 191  
Prochnow, André A. p. 247

### R

Ribeiro, Adriana R. p. 302  
Rocha, Fabrício D. p. 195

### S

Saitovitch, David p. 302  
Souza, Rafael M. de p. 202

### T

Thomé, Fernando S. p. 202, 240, 256, 280

### V

Veronese, Francisco J. p. 220, 290  
Veronese, Francisco José V. p. 231  
Vieira, Cinthia K. S. p. 213  
Vilarinho, Luciano p. 231

### W

Weber, Raimar p. 220, 264, 290

## ÍNDICE DE ASSUNTOS

### REVISTA HCPA

Volume 20, n.1, 2000

### A

Agentes broncodilatadores p. 5  
Alternativas de testes com animais p. 44  
Asma p. 28  
Bioética p. 44

### B

Brôncoconstrição p. 28  
Broncodilatadores p. 5  
Broncoespasmo p. 28

### C

Cálcúria p. 103  
Capacidade pulmonar total p. 5  
Cárie dentária p. 37  
Colecistectomia p. 53  
Colecistite p. 50

### D

Dentição p. 37  
Derrame pleural p. 13  
Desempenho psicomotor p. 21

Direitos dos animais p. 44  
Doença de Ménétrier p. 57

### E

Educação em saúde bucal p. 37  
Educação médica p. 21, 65  
Empiema da vesícula biliar p. 50  
Empiema pleural p. 13  
Endoscopia pleural p. 13  
Ensino superior p. 21, 65  
Espasmo brônquico p. 28  
Estudos de avaliação p. 21, 65

### F

Flúor p. 37

### G

Gastrite hipertrófica p. 57

### H

Higiene bucal p. 37  
Hiper-reatividade brônquica p. 28

### M

Medicina interna p. 65

### O

Obstrução das vias respiratórias p. 5, 28

### P

Pletismografia p. 5  
Pleuroscopia p. 13  
Proteinose alveolar pulmonar p. 53

### S

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia p. 99, 101  
Síndrome paraneoplásica p. 53  
Síndromes paraneoplásicas p. 53

### T

Técnicas investigativas p. 44  
Testes de função respiratória p. 5  
Toracoscopia p. 13  
Tromboembolismo p. 57

### REVISTA HCPA

Volume 20, n. 2, 2000

### A

Adêmilpirofosfato p. 103

- Adenomiose p. 150  
Amniocentese p. 157
- B**  
Bioética p. 169
- C**  
Cálciúria p. 103  
Câncer cervical p. 103, 108  
Câncer de colo uterino p. 108, 138  
Cirurgia de transgenitalização p. 169  
CIVD p. 174  
Coagulopatia p. 174  
Complicações na gravidez p. 103, 114, 119, 124, 157, 174  
Controle de doenças sexualmente transmissíveis p. 138  
Creatinina p. 124
- D**  
Desenvolvimento fetal p. 157
- E**  
Embolia por líquido amniótico p. 174  
Endometriose p. 150  
Esterilidade masculina p. 143  
Esterilidade p. 150
- G**  
Gêmeos p. 114  
Gestose por EPH p. 119, 124  
Gestose por hipertensão-proteinúria-edema p. 119, 124  
Gravidez de alto risco p. 174  
Gravidez de risco p. 99, 101, 157
- H**  
Hipertensão p. 103, 119, 124  
HPV p. 138
- I**  
ICSI p. 143  
Infertilidade masculina p. 143  
Infertilidade p. 150
- L**  
ICSI p. 143  
Infertilidade masculina p. 143  
Infertilidade p. 150
- M**  
Maternidade p. 99, 101  
Mortalidade fetal p. 119  
Mortalidade materna p. 103, 119
- Mortalidade perinatal p. 103, 119
- N**  
Neoplasias do colo uterino p. 108, 138
- O**  
Orientação sexual p. 169
- P**  
Papiloma do colo uterino p. 138  
Parto prematuro p. 114  
Pré-eclâmpisa p. 103, 119  
Programas de screening p. 108  
Proteinúria p. 119
- R**  
Reversão do sexo p. 169
- S**  
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia p. 99, 101
- T**  
Transplante de rim p. 131  
Transplante renal p. 131  
Transsexualismo p. 169
- REVISTA HCPA**  
**Volume 20, n.3, 2000**
- A**  
Alimentação endovenosa p. 202  
Aterosclerose p. 275
- B**  
Bacteriúria p. 255
- C**  
Ciclofosfamida p. 220
- D**  
Deficiência de ferro p. 202  
Depressão p. 240  
Dislipidemia p. 290  
Doença progressiva p. 280  
Doenças de Chagas p. 302
- E**  
Edema p. 290  
Enxerto de rim p. 195, 231, 302  
Eritropoetina p. 202
- G**  
Glomerulonefrite p. 264
- H**  
Hematúria p. 213, 247  
Hemodiálise p. 202, 240, 307  
Hepatite B p. 195  
Hepatite C p. 195, 213  
Hiperlipidemia p. 290  
Hipertensão de Goldblatt p. 275  
Hipertensão p. 275, 280  
Hipertensão renovascular p. 275
- I**  
Imunossupressão p. 231, 302  
Imunossupressores p. 220  
Infecção urinária p. 256  
Insuficiência renal crônica p. 202, 220, 240, 280  
Intoxicação p. 307
- L**  
Lítio p. 307  
Lúpus eritematoso sistêmico p. 220
- N**  
Nefrite Lúpica p. 220  
Nefrologia p. 193  
Nefropatias p. 191, 193, 213  
Nutrição parenteral p. 202
- O**  
Obstrução da artéria renal p. 275  
OKT3 p. 231
- P**  
Pielonefrite p. 255  
Progressão da doença p. 280  
Proteinúria p. 220, 264, 290
- R**  
Rejeição de enxerto p. 231  
Rejeição de transplante p. 231
- S**  
Serviço de nefrologia p. 191, 193  
Síndrome Nefrótica p. 264, 290  
Suplementos dietéticos p. 202
- T**  
Transplante de rim p. 195, 231, 302  
Transplante renal p. 195, 231, 302  
Tripanossomose Sul-americana p. 302
- U**  
Uremia p. 280

