



HOSPITAL DE CLÍNICAS

Revista HCPA

ISSN 0101-5575



REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

VOLUME 26 (3) – NÚMERO TEMÁTICO: NEFROLOGIA

EDITORIAIS

- 25 anos da Revista do HCPA e da FAMED 3
Mauro A. Czepielewski
- Um marco histórico na divulgação científica 4
Sérgio Pinto Machado

ARTIGOS ORIGINAIS

- Anemia e uso de eritropoetina nos pacientes em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre 5
Suzane Cristina Milech Pribbernow, Mônica Vinhas de Souza, Carlos Alberto Prompt, Paulo Dorneles Picon
- Interpretação e uso clínico da pesquisa de dismorfismo eritrocitário no sedimento urinário 12
Liriane Comerlato, Francisco José Veríssimo Veronese, André Aozani Prochnow, Luiz Felipe Santos Gonçalves
- Insuficiência renal aguda em pacientes com síndrome HELLP 18
Sílvia Maria Dorigoni, José Geraldo Lopes Ramos, Sérgio Martins Costa, Joana Prestes Garcez, Elvino Barros

ARTIGOS DE REVISÃO

- Insuficiência renal aguda: revisão 29
Claus Dieter Dummer, Elvino José G. de Barros
- Principais malformações congênicas macroscópicas do trato urinário superior 40
Daniela Copetti Santos, Daiana Benck Porsch, Liana Bertolin Rossato, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes
- Cistogênese e a expressão das policistinas nos rins policísticos 46
Vagner Milani, Cristiane Mattos, Daiana Porsch, Liana Rossato, Elvino Barros, Ane Nunes
- Genes envolvidos no controle do desenvolvimento inicial do rim 51
Liana Bertolin Rossato, Daniela Copetti Santos, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Daiana Benck Porsch, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes
- Danos moleculares em pacientes urêmicos submetidos à hemodiálise 56
Liana Bertolin Rossato, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Daiana Benck Porsch, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes
- Síndrome da lise tumoral 61
Caroline Rech, Elvino Barros
- Nefropatia isquêmica 68
César Amaury Ribeiro da Costa, Roberto Herz Berdichevski

- Protocolo de acesso vascular para hemodiálise: cateter venoso central 78
Antônio Balbinotto, Erwin Enrique Otero Garcés, Fernando Saldanha Thomé, Jordana de Fraga Guimarães, Elvino Barros

- Insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca 87
Erwin Enrique Otero Garcés, Antônio Balbinotto, Fernando Saldanha Thomé, Jordana de Fraga Guimarães, Elvino José Guardão Barros

- Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial 95
José Vanildo Morales, Jordana Guimarães, Elvino Barros

- Individualização da imunossupressão em pacientes transplantados renais 102
Roberto Ceratti Manfro, Luiz Felipe Santos Gonçalves

RELATOS DE CASO

- Uso de alteplase no manejo da trombose do cateter de hemodiálise 105
Erwin Otero Garcés, Tatiana Karnopp, Alessandra Vicari, Chintia Caetano, Francisco Veronese, Jordana Guimarães, Carlos Prompt
- Encefalopatia por cefepima 107
Erwin Otero Garcés, Caroline Rech, Mauro Azambuja, Daiandy da Silva, José Bragatti, Jordana Guimarães, Fernando Saldanha Thomé
- Fabry disease: diagnosis of a rare disorder 111
Cristina Netto, Maira Burin, Laura Jardim, Marilyn Tsao, Fernanda Pereira, Ursula Matte, Roberto Giugliani, Elvino Barros, Daiana Porsch, Vagner Milani, Liana Rossato, Ane Nunes

IMAGENS DIAGNÓSTICAS

- Estenose de artéria renal 115
Antônio Balbinotto, Fernando Saldanha Thomé, Erwin Enrique Otero Garcés, Elvino Barros

SEÇÃO DE BIOÉTICA

- Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado 117
José Roberto Goldim

PRÊMIO NOBEL DE MEDICINA

- Atualizando o código genético: o RNA de interferência – um comentário sobre o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2006 123
Ursula Matte, Fernanda Oliveira, Roberto Giugliani

- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 129

- GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION 135



Fundação Médica
do Rio Grande do Sul

Fundação de Apoio ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Este periódico é um órgão de divulgação científica e tecnológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, área hospitalar e de saúde pública para a Faculdade de Medicina e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A REVISTA HCPA É PRODUZIDA E DISTRIBUÍDA SOB A RESPONSABILIDADE DA FUNDAÇÃO MÉDICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Presidente:
Prof. SÉRGIO PINTO MACHADO

Vice-Presidente Médico:
Prof. AMARILIO VIEIRA DE MACEDO NETO

Vice-Presidente de Administração:
Prof. FERNANDO ANDREATTA TORELLY

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação:
Profa. NADINE CLAUSELL

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:
Profa. ANA MARIA MULLER DE MAGALHÃES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor:
Prof. JOSÉ CARLOS FERRAZ HENNEMANN

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretor:
Prof. MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretora:
Profa. LIANA LAUTERT

REVISTA HCPA - EXPEDIENTE

Editora:
Profa. SANDRA PINHO SILVEIRO

Editores Anteriores:
Prof. Nilo Galvão - 1981 a 1985
Prof. Sérgio Menna Barreto - 1986 a 1992
Prof. Luiz Lavinsky - 1993 a 1995
Prof. Eduardo Pandolfi Passos - 1996 a 2003

Comissão Editorial Nacional:

Prof. Alceu Migliavacca (RS)
Prof. André F. Reis (SP)
Profa. Carisi Polanczyk (RS)
Prof. Claudio Kater (SP)

Prof. Elvino Barros (RS)
Profa. Helena von Eye Corleta (RS)
Prof. Hugo Oliveira (RS)
Profa. Joíza Lins Camargo (RS)
Prof. Jorge Luiz Gross (RS)
Prof. José Roberto Goldim (RS)
Prof. Leandro Ioschpe Zimerman (RS)
Prof. Luís Henrique Canani (RS)
Prof. Luiz Roberto Stigler Marczyk (RS)
Prof. Marcelo Goldani (RS)
Profa. Nadine Clausell (RS)
Prof. Sérgio Pinto Ribeiro (RS)
Profa. Themis Reverbel da Silveira (RS)

Comissão Editorial Internacional:

Prof. Décio Eizirik (Bélgica)
Prof. Gilberto Velho (França)

Apoio Administrativo:

Rosa Lúcia Vieira Maidana

Indexação/Índice:

Romilda A. Teofano

Revisão de textos:

Scientific Linguagem/Editora Fractal

Editoração eletrônica:

Isabel Kubaski

Impressão:

Calábria Artes Gráficas (600 exemplares)

Revista HCPA / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, - Vol. 1, n. 1 (1981) - . - Porto Alegre : Fundação Médica do Rio Grande do Sul, 1981- .
— v.
Quadrimestral.
Algumas edições têm os títulos: Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ou Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Disponível online a partir de 2002 no endereço
<http://www.hcpa.ufrgs.br/Default.asp?sAcao=Institucional&codigoopcao=870&spagina=317&GSysCodigoConexao=>
ISSN 0101-5575
1. Medicina 2. Periódico I. Hospital de Clínicas de Porto Alegre II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Revista HCPA - Volume 26 (3) - Dezembro 2006
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob nº 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA – Largo Eduardo Zaccaro Faraco – Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 – Porto Alegre, RS – Tel. +55-51-2101.8526 – www.hcpa.ufrgs.br

25 ANOS DA REVISTA DO HCPA E DA FAMED

O núcleo formado pela Faculdade de Medicina, Escola de Enfermagem, diversas unidades da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) ligadas ou não à área da saúde e pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre se constitui em um dos grandes centros de geração de conhecimento em saúde no país. Produzimos informações embasadas nos mais recentes avanços científicos e voltados para os principais problemas de saúde de nossa população. Muitos dos resultados aqui obtidos se tornam modelos e protocolos utilizados no país e no exterior. Nesse ambiente de construção constante é que surgiu, em 1981, a *Revista HCPA*, que veio dar continuidade a diversas publicações pioneiras no âmbito da Faculdade de Medicina e que vem se qualificando progressivamente.

Neste momento, estamos engajados em obter a indexação no SciELO e, conseqüentemente, uma maior valorização no cenário de pesquisa e pós-graduação do país. Com dois cursos de graduação (Medicina e Nutrição), 10 programas de pós-graduação e um corpo docente que produziu mais de 350 artigos internacionais em 2005, a Faculdade de Medicina dá seu apoio à iniciativa e assume o compromisso de contribuir intensamente para este importante momento.

Completar 25 anos de publicação ininterrupta certamente já se constitui em importante credencial, motivo pelo qual cumprimentamos os professores que já se dedicaram a editar a revista e, em especial, a Profa Sandra P. Silveiro, pela consolidação dos mais recentes avanços.

A *Revista HCPA* faz parte da tradição centenária de nossa escola. Ela é e será cada vez mais um importante instrumento de divulgação de nossas atividades.

Meus cumprimentos a todos.

Prof. Dr. Mauro A. Czepielewski
Diretor da Faculdade de Medicina, UFRGS

UM MARCO HISTÓRICO NA DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

Na apresentação do primeiro número da *Revista HCPA*, em julho de 1981, seu editor, Prof. Nilo Galvão – escolhido pelo então presidente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Prof. Loreno Brentano, para coordenar o desafio de lançar o periódico – afirmou que a publicação nascia com a incumbência de “registrar para a história o saber científico daqueles que neste Hospital exercem suas funções”. Criar uma revista com tal espírito foi uma sábia e acertada visão das pessoas que, em uma instituição que contava apenas 10 anos de idade, perceberam o quanto o Clínicas tinha, e ainda mais teria, a contribuir para a produção e disseminação de conhecimentos em saúde.

Passou-se o tempo, e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre chega ao seu 35º aniversário consagrado como um dos melhores hospitais brasileiros, reconhecido pela qualidade dos serviços assistenciais e das atividades acadêmicas. A *Revista*, por sua vez, completa 25 anos, tendo percorrido igualmente uma trajetória de permanente aprimoramento. Hoje, é um periódico quadrimestral, que publica cerca de 40 artigos anualmente e está em fase de avaliação para admissão na coleção de periódicos SciELO.

Tudo isso tem sido possível graças ao cada vez maior envolvimento de professores, estudantes e pesquisadores, que reconhecem na publicação um veículo de grande importância para a visibilidade da produção científica gerada no Hospital. O êxito do empreendimento também é fruto da abnegação e dedicação dos professores que assumiram, ao longo dos anos, a responsabilidade de editar a revista: ao já citado Nilo Galvão seguiram-se Sérgio Menna Barreto, Luiz Lavinsky, Eduardo Pandolfi Passos e, na atualidade, Sandra Pinho Silveiro.

O fato de o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em parceria com a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, contar com uma revista de tal maturidade está em sintonia com a própria evolução da área da pesquisa na instituição, a qual se amplia, diversifica e qualifica a cada dia que passa. Hoje, nosso Hospital se destaca na pesquisa em saúde no Rio Grande do Sul, que, por sua vez, é o segundo maior pólo produtor de investigação científica nessa área no país. Plenamente integrada à assistência e ao ensino e contribuindo de forma decisiva para a qualificação de ambos, a pesquisa no Clínicas abrange um universo de mais de 1.000 pesquisadores e 600 novos projetos por ano, com 26 programas de pós-graduação da universidade desenvolvendo seus projetos aqui. Um Centro de Pesquisas – atualmente com 19 laboratórios temáticos e seis compartilhados – e uma Zona Ambulatorial de Pesquisa fazem parte desse quadro, que será completado, em breve, com o novo Centro de Pesquisa Clínica.

Trata-se, portanto, de uma área ampla, complexa e em expansão, que se complementa e se qualifica ainda mais ao contar com um periódico científico capaz de espelhar sistematicamente sua produção. A crescente profissionalização da *Revista HCPA*, as parcerias com as quais agora conta (em especial, a da Fundação Médica do Rio Grande do Sul) e sua busca por padrões de excelência, a exemplo da já citada tentativa de indexação junto ao SciELO, são fatores que nos permitem vislumbrar a continuidade da trajetória ascendente da publicação, lado a lado com a evolução da área da pesquisa no nosso Hospital.

A presente edição, comemorativa aos 25 anos da *Revista*, é uma demonstração prática dessas afirmações. A todos os responsáveis, não apenas pelo presente número, mas por toda a trajetória do periódico, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre agradece e parabeniza, reafirmando sua inestimável contribuição para a excelência de nossa instituição.

Tinha razão o Prof. Nilo Galvão. A publicação cumpre seu papel de fazer história, e eu convido a todos para que participem dessa história, desfrutando dos artigos publicados no número ora lançado e, nas próximas edições, candidatando-se a inserir suas próprias produções nas páginas da *Revista HCPA*.

Prof. Dr. Sérgio Pinto Machado
Presidente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ANEMIA E USO DE ERITROPOETINA NOS PACIENTES EM
HEMODIÁLISE NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

ANEMIA AND USE OF ERYTHROPOIETIN IN HEMODIALYSIS PATIENTS AT
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Suzane Cristina Milech Pribbernow¹, Mônica Vinhas de Souza², Carlos Alberto Prompt³, Paulo Dorneles Picon⁴

RESUMO

Anemia é freqüente em pacientes com insuficiência renal crônica e deve-se, principalmente, à diminuição da síntese endógena de eritropoetina. Desde a década de 1980, o uso da eritropoetina recombinante tornou-se o tratamento de escolha da anemia nesses pacientes.

Realizamos um estudo com os pacientes em hemodiálise na Unidade de Hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo encontrado uma porcentagem de 82,6% desses indivíduos em uso de eritropoetina recombinante (epoetina). A dose semanal média de epoetina observada foi de 10.260 UI. A hemoglobina média dos pacientes foi de 10,3 g/dL; quando avaliamos a variação entre os valores médios de Hb dos pacientes em uso dessa medicação, entre os meses de setembro de 2005 e fevereiro de 2006, não houve significância na mesma.

Unitermos: Anemia, eritropoetina, insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Anemia is a very common finding in the course of chronic renal failure; the main cause of this pathology is reduced production of endogenous erythropoietin. Since the 1980's, the use recombinant human erythropoietin has become the treatment of choice for anemia in this group of patients.

We conducted a study with hemodialysis patients in the Hemodialysis Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a university hospital in southern Brazil. We found that 82.6% of the patients were using recombinant erythropoietin (epoetin). The average weekly epoetin dose was 10,260 IU. Mean hemoglobin value was 10.3 g/dL and there was no significant difference between the mean hemoglobin values of the patients using this drug from September 2005 to February 2006.

Keywords: Anemia, erythropoietin, chronic renal failure.

¹ Médica nefrologista contratada, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Servidora, Secretaria Estadual de Saúde. Mestre em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médica internista contratada, HCPA, Porto Alegre, RS. Mestre em Ciências Médicas, UFRGS, Porto Alegre, RS. Mestre em Epidemiologia Clínica, Universidade de Erasmus, Roterdã, Holanda.

³ Médico nefrologista. Professor assistente, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Mestre e Doutor em Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Professor titular de Farmacologia, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS. Professor adjunto de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rua Santo Antonio, 618/403, Bom Fim, CEP 90220-010, Porto Alegre, RS. E-mail: spribbernow@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

Anemia é a manifestação clínica do decréscimo da massa de eritrócitos circulantes e, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, é definida, em adultos, como uma concentração de hemoglobina (Hb) abaixo de 15 g/dL em homens e de 12 g/dL em mulheres na pré-menopausa (1). No entanto, suas causas, tratamentos pertinentes e prognóstico variam largamente.

Em situações usuais, a medula óssea responde à redução dos eritrócitos promovendo o aumento de sua produção de forma compensatória. O córtex renal possui, junto aos túbulos proximais, células que estimulam a produção de eritropoetina quando ocorre redução na oxigenação tecidual, como na anemia (2,3). Esta glicoproteína se liga a receptores nas células progenitoras dos eritrócitos, promovendo o aumento na taxa de eritropoiese. Os rins produzem 90% da eritropoetina endógena (4).

Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), esse mecanismo de auto-regulação está comprometido, particularmente quanto à produção e liberação da eritropoetina, sendo esta a causa principal da sua anemia. A anemia surge precocemente no curso da doença renal crônica (DRC), sendo um achado universal em pacientes em seu estágio 5. Não corrigida, ela produz um estado hiperdinâmico, caracterizado por aumento do débito e da frequência cardíaca e diminuição da resistência vascular periférica (5). A massa ventricular esquerda e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo também aumentam em resposta à anemia (6).

A produção de eritropoetina sintética (EPO), na década de 1980, trouxe uma importante mudança no manejo da anemia de pacientes com insuficiência renal e praticamente eliminou a sua necessidade de transfusões sanguíneas (7,8). O uso da EPO melhora significativamente a qualidade de vida, a capacidade para o trabalho e a tolerância ao exercício; restaura, ainda, a função sexual e reduz a fadiga e a depressão (9-16). Há também evidências de que o tratamento com EPO diminui a velocidade de progressão da IRC (17,18). O objetivo terapêutico no tratamento com EPO, em pacientes com DRC, é manter a hemoglobina entre 11 e 12 g/dL (19-23).

O tratamento com EPO é um procedimento de alto custo, totalmente financiado pelo Governo no Brasil. A portaria nº 437 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, publicada em outubro de 2000 (24), regulamenta a disponibilidade de EPO e orienta seu uso clínico por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Anemia em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica (25).

No Rio Grande do Sul, segundo dados da Coorde-

nação de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde, são adquiridas pelo Estado, mensalmente, 46 mil frascos-ampola de eritropoetina, representando um gasto anual de cerca de 3 milhões de reais. Somente em Porto Alegre e Região Metropolitana, havia, em agosto de 2004, 929 pacientes usando epoetina. Não há, no entanto, dados sobre o perfil desses pacientes, sobre desfechos clínicos desse grupo ou, ainda, sobre aspectos de custo/efetividade do tratamento.

A implantação de um Centro de Referência para Tratamento da Anemia, em pacientes com DRC em uso de eritropoetina recombinante, foi proposta em 2004, a partir de uma iniciativa conjunta da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Seus objetivos são oferecer assistência farmacêutica aos pacientes e a criação de um banco de dados específico, que possibilite a avaliação e acompanhamento dos pacientes em uso de EPO, permitindo, ainda, o estudo do impacto fármaco-econômico dessas medidas no gerenciamento do programa público de EPO no Estado. O projeto de implantação de um centro de referência tem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Proc. 402562/05-4) (figura 1).

Neste artigo, descrevemos os pacientes com DRC, em tratamento com hemodiálise, acompanhados na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA, em uso de EPO, e que farão parte do primeiro Centro de Referência para Tratamento de Anemia em Insuficiência Renal Crônica com Eritropoetina Recombinante do Rio Grande do Sul.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo longitudinal, incluindo todos os pacientes adultos portadores de IRC que, em setembro de 2005, estavam em programa de hemodiálise há mais de 3 meses, na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA. Esses pacientes são submetidos mensalmente a exames laboratoriais de controle, que incluem hemograma, uréia, creatinina e eletrólitos, de acordo com rotina definida em norma específica do Ministério da Saúde (26). A avaliação laboratorial é complementada com avaliação e acompanhamento médico e de enfermagem quanto às medicações em uso e suas doses, incluindo EPO. Os pacientes são, ainda, avaliados através de entrevista e registros em prontuário quanto à ocorrência de possíveis efeitos adversos. Os dados referentes aos exames realizados e as informações sobre medicações, incluindo dosagem, via de administração e potenciais efeitos adversos, são armazenados em um banco de dados no Serviço de Nefrologia.

ANEMIA E ERITROPOETINA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

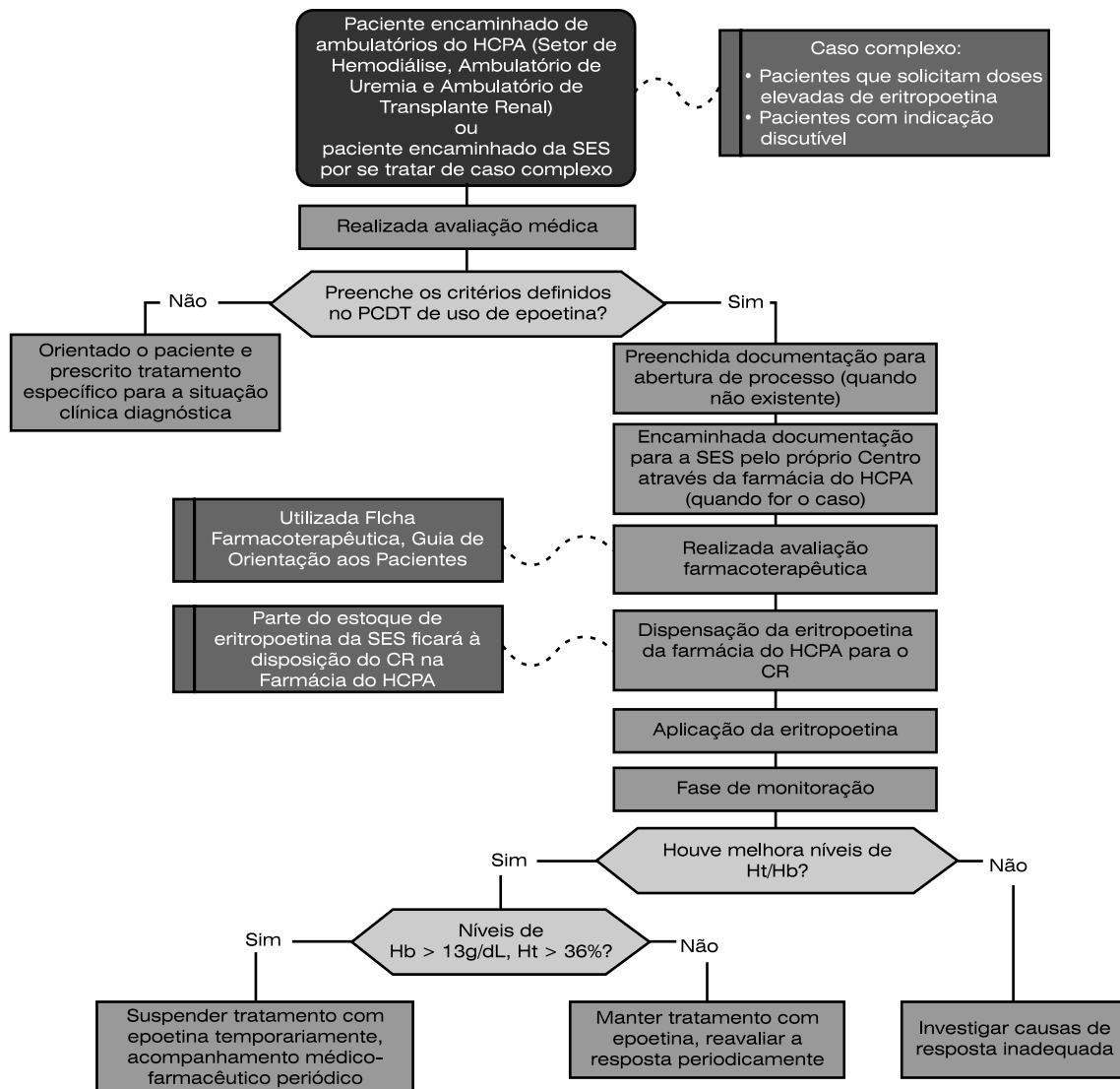


Figura 1. Fluxograma de Processos do Centro de Referência de Tratamento de Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica com Eritropoetina Recombinante (Epoetina)

CR = Centro de Referência; HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre; PCDT = Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SES = Secretaria Estadual da Saúde.

Foram incluídos, no estudo, todos os pacientes em programa crônico de hemodiálise, na Unidade de Hemodiálise do Serviço de Nefrologia do HCPA, que estavam ou iniciaram tratamento regular no mês de setembro. A variação nos níveis de Hb dos pacientes foi acompanhada até o mês de fevereiro de 2006. No caso daqueles pacientes com mais de um exame laboratorial num único mês, foi considerado apenas o primeiro. Os valores encontrados foram expressos em média e desvio padrão. Para comparação de médias entre os grupos, foi utilizado o teste *t* de Student, e para análise de variância, ANOVA.

RESULTADOS

Do total de pacientes, 58 se encontravam, em setembro de 2005, em tratamento hemodialítico. Destes, 50 (86,2%) recebiam EPO, quatro em frequência irregular. Dos oito pacientes (13,8%) com DRC em hemodiálise que não usavam EPO, dois já haviam usado a medicação no passado e tiveram a EPO suspensa por terem atingido níveis de Hb acima de 13 g/dL.

Apenas um paciente tinha como via de uso da droga a via endovenosa; os demais (98%) faziam uso

subcutâneo da mesma. Quase a totalidade dos pacientes (92%) fazia a aplicação da EPO na Unidade de Hemodiálise, e somente três a realizavam no domicílio.

A média de idade dos pacientes foi de 52,9 anos (tabela 1), e a razão entre mulheres e homens, de 24/34. A dose média individual de EPO foi de 10.260 UI por semana, e a média por peso, 159,9 UI/kg. O consumo mensal médio de eritropoetina por paciente foi de 41.040 UI. O consumo total médio de eritropoetina do setor, por mês, foi de 2.052.000 UI, correspondendo a um total de 513 ampolas de 4.000 UI cada.

A hemoglobina média dos pacientes foi de 10,3 g/dL. Analisando o grupo de pacientes que não vinha em uso da EPO, a Hb média foi de 12,2 g/dL, em comparação com 10,1 g/dL nos que vinham em uso do medicamento, havendo diferença estatística significativa ($p < 0,05$). Os valores médios da Hb, nos pacientes tratados com EPO entre os meses de setembro e fevereiro (figura 2), foram, respectivamente, 10,1 g/dL, 9,9 g/dL, 9,9 g/dL, 10,3 g/dL, 9,5 g/dL e 10,5 g/dL, não existindo variação estatisticamente significativa ao longo do período estudado.

Tabela 1. Características dos pacientes com IRC em hemodiálise no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (baseline, setembro/2005)

Pacientes em acompanhamento	n = 58
Características	
Gênero - F/M	24/34
Idade - anos (média, desvio padrão)	52,9-16,5
Idade - anos (máximo, mínimo)	19-77
Pacientes em uso de EPO (n)	50
EPO - dose/semana - UI (média, desvio padrão)	10.260-4.004
EPO - dose/semana (máximo, mínimo)	18.000-3.000
EPO - dose/kg/semana (média, desvio padrão)	155,9-69,3
EPO - dose/kg/semana (máximo, mínimo)	360-44
Hb - mg (média, desvio padrão)	10,3-1,5
Hb - mg (máximo, mínimo)	13,8-6,8
Hb - pacientes em uso de EPO - mg (média, desvio padrão)	10,1-1,4*
Hb - pacientes sem uso de EPO - mg (média, desvio padrão)	12,2-1,6*

*Comparando-se essas médias entre si, obtém-se $p < 0,05$. EPO = eritropoetina sintética; Hb = concentração de hemoglobina; IRC = insuficiência renal crônica.

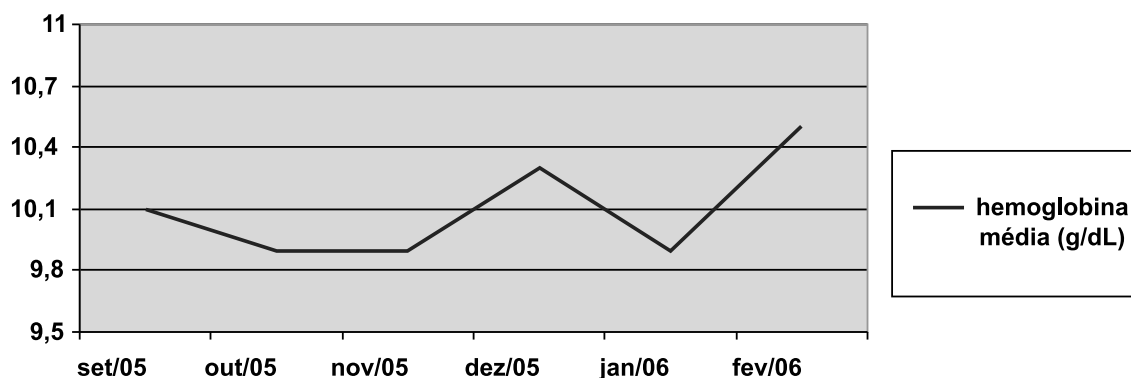


Figura 2. Evolução da Hb média (g/dL) nos pacientes em hemodiálise em uso de EPO.

EPO = eritropoetina sintética; Hb = concentração de hemoglobina. A variação observada entre os meses não é significativa.

DISCUSSÃO

A anemia, em pacientes com IRC, é um reconhecido fator de risco para desfechos clínicos adversos, como hospitalizações, doença cardiovascular, prejuízo cognitivo e mortalidade (20,27-34).

A anemia surge precocemente no curso da IRC e está universalmente presente nos pacientes em estágio

5 (35,36). Com o esgotamento da função renal e o início do tratamento dialítico, o hematócrito atinge um platô que varia pouco na ausência de complicações ou de tratamento específico com EPO. A maioria dos pacientes nessa situação tem hematócrito entre 15 e 25% (36). Uma pequena fração dos pacientes com IRC mantém a produção endógena de eritropoetina e consegue manter um nível de hematócrito acima de 35 (37). Os

pacientes com doença policística do adulto são exemplos clássicos dessa situação, mas outras condições são relatadas, como doença policística adquirida, condições paraneoplásicas e policitemia vera ou secundária (38-41). Em nosso estudo, 13,8% dos pacientes não recebiam EPO e apresentavam níveis médios de hemoglobina mais elevados que o grupo em tratamento.

No nosso estudo, os pacientes tinham hemoglobina entre 6,8 g/dL e 13,8 g/dL (tabela 1), com valores médios de 10,3 g/dL. Esses valores médios encontrados são inferiores aos recomendados (19). No nosso estudo, as causas para resposta inadequada à EPO não estão claras. A avaliação das causas de não-resposta é prejudicada pela limitada disponibilidade do medicamento para ajuste de doses e pelos períodos de interrupção do seu fornecimento pela Secretaria Estadual da Saúde no ano de 2005.

A resposta à eritropoetina é influenciada por vários fatores. É dose-dependente, embora exista uma variação individual na resposta, e é dependente das reservas de ferro do paciente (42). A existência de fibrose da medula óssea, diálise inadequada, desnutrição, deficiência de vitamina B12 e folato, hemólise e intoxicação por alumínio também limitam a resposta à eritropoetina (19).

Além disso, estudos recentes têm mostrado que uma grande variabilidade individual nas concentrações de hemoglobina pode ocorrer em curtos intervalos de tempo, durante o processo de ajuste de doses de EPO para atingir os estreitos limites recomendados pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* (43,44).

A hiporesponsividade à EPO foi um achado comum. Dados do *The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, um estudo prospectivo observacional que examinou práticas de diálise em unidades de hemodiálise de diversos países, mostraram que, mesmo nos serviços de hemodiálise de países com níveis médios de Hb maiores que 11,6 g/dL (Suécia, EUA, Bélgica e Canadá), 23 a 29% dos pacientes em hemodiálise apresentavam Hb abaixo de 11 g/dL (45).

A eritropoetina ou os agentes estimuladores de eritropoiese, como são denominados, atuam direta e indiretamente sobre o receptor de eritropoetina. Existem, atualmente, três agentes de eritropoiese disponíveis: a eritropoetina alfa, a eritropoetina beta e a darbepoetina alfa. Esses medicamentos têm eficácia semelhante em atingir e manter o nível de hemoglobina-alvo, mas diferem em aspectos de administração e meia-vida. As eritropoetinas alfa e a beta são consideradas de curta duração (administração usual de uma a três vezes por semana); por sua vez, a darbepoetina alfa, que possui meia-vida três vezes maior que as anteriores (permite administração de uma vez por semana a uma vez ao mês), é considerada de longa duração (46).

As eritropoetinas alfa e beta são os agentes estimuladores da eritropoiese mais utilizados em IRC e são as únicas disponibilizadas pela Secretaria Estadual de Saúde.

Nosso estudo mostra que cerca de 83% dos pacientes em hemodiálise no HCPA recebem eritropoetina, o que se assemelha aos dados disponíveis na literatura (47,48). O estudo DOPPS mostrou que 90% (variação de 83 a 94%) dos pacientes em programa crônico de hemodiálise por mais de 6 meses usavam EPO (48).

Nosso estudo apresenta limitações, devido ao seu caráter preliminar, que se relacionam a aspectos como: uma pequena amostra de pacientes, um curto período de seguimento e ao fato de não sermos capazes de avaliar, com os dados existentes, aspectos como mortalidade e qualidade de vida em relação aos níveis de anemia e ao uso de EPO. No entanto, a maior limitação diz respeito ao fato de não termos uma adequação entre a dose prescrita e necessária de EPO e a real disponibilidade do medicamento para os pacientes, o que compromete inclusive a avaliação da resposta clínica ao uso do mesmo. Um dos objetivos da implantação de um centro de referência para tratamento de anemia em pacientes com IRC com eritropoetina no HCPA é corrigir as deficiências de distribuição e adequação de prescrição do referido medicamento, para, a partir de então, gerar estudos com dados sobre benefícios, efeitos adversos, otimização de doses, correlação entre o efeito do medicamento e estoques de ferro, entre os níveis de hemoglobina e desfechos como mortalidade, além da qualidade de vida dos pacientes com IRC no nosso meio.

Outro aspecto promissor do Centro de Referência diz respeito ao início breve da produção nacional de EPO pelo Bio-Manguinhos Fiocruz, que será distribuída pelo Sistema Único de Saúde para atender às demandas desse medicamento no país. O Centro de Referência do HCPA participará do estudo de farmacovigilância desse produto, através de uma parceria entre Secretaria Estadual de Saúde, HCPA e Bio-Manguinhos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Geneva, Switzerland, WHO, 2001. Disponível em: http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf.
2. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):415-25.
3. Metzén E, Ratcliffe PJ. HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing. *Biol Chem.* 2004;385(3-4):223-30.

4. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood*. 1991;77(3):419-34.
5. Duke M, Abelmann WH. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*. 1969;39(4):503-15.
6. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant. *Can J Cardiol*. 1990;6(1):1-14.
7. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-8.
8. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;2(8517):1175-8.
9. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 3:14-8.
10. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(3):347-54.
11. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med*. 1979;93(3):449-58.
12. Eschbach JW. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI. *Semin Nephrol*. 2000;20(4):320-9.
13. Delano BG. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(2 Suppl 1):14-8.
14. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(6):486-95.
15. Rahman SN, Heifner KJ, Fadem SZ, et al. HRQOL improvements in anemic CKD patients treated with darbepoetin alfa (Aranesp™). National Kidney Foundation Clinical Nephrology Meeting, Chicago (IL), USA, April 17-21, 2002.
16. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, et al. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1182-7.
17. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):307-12.
18. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*. 1997;77(2):176-85.
19. National Kidney Foundation-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney 865 Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
20. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure (REBPG) Section I. Anaemia Evaluation. *Nephrol. Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 2):ii2-5.
21. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Suppl 1):26-8.
22. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2000;22(Suppl 5):1-3.
23. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/JBN/26-31/v26e3s1p001.pdf>.
24. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência a Saúde. Portaria N ° 154, de 8 de outubro de 2001.
25. Picon PD, Amaral KM, Thomé FS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica: eritropoietina humana recombinante. In: Picon PD, Beltrame A. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Porto Alegre: Pallotti; 2002. Pp. 55-8.
26. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, VISALEGIS. Legislação em vigilância sanitária Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N ° 154, de 15 de junho de 2004.
27. Levin A. How should anaemia be managed in predialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 2:66-74.
28. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1153-61.
29. Parfrey PF, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors

- for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(7):1277-85.
30. Levin A, Foley R. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6 Suppl 3):S24-30.
 31. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6 Suppl 3):S39-51.
 32. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity- the experience of Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1642-4.
 33. Muirhead N. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between human recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ*. 1990;300:573-8.
 34. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-9.
 35. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*. 1985;28(1):1-5.
 36. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood*. 1979;54(4):877-84.
 37. Charles G, Lundin AP 3rd, Delano BG, Brown C, Friedman EA. Absence of anemia in maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1981;4(6):277-9.
 38. Besarb A, Biederman J. Hematologic aspects of chronic kidney diseases. In: Nissenson AR, Fine RN. *Clinical dialysis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 691-739.
 39. Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, et al. Association between rising haemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long term regular dialysis treatment. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;19:313-8.
 40. Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD. Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):686-90.
 41. Ono K, Kikawa K, Okamoto T, Matsuo H. Normalization of hematocrit in regular hemodialysis patients: the role of renal cyst formation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985;31:639-43.
 42. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(6):1166-74.
 43. Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(4):1514-21.
 44. Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):111-24.
 45. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):94-111.
 46. Nissenson AR, Anand S. Darbepoetin alfa for the management of anemia in chronic renal failure. 2006. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
 47. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6 Suppl 5):1-230.
 48. Locatelli F, Pisoni RL, Akisawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):27-33.

INTERPRETAÇÃO E USO CLÍNICO DA PESQUISA DE DISMORFISMO ERITROCITÁRIO NO SEDIMENTO URINÁRIO

CLINICAL UTILITY AND INTERPRETATION OF SCREENING FOR URINARY ERYTHROCYTE DYSMORPHISM

Liriane Comerlato, Francisco José Veríssimo Veronese, André Aozani Prochnow, Luiz Felipe Santos Gonçalves

RESUMO

Introdução: O dismorfismo eritrocitário urinário foi descrito há vários anos e tem sido usado para identificar os sangramentos glomerulares e para orientar a investigação subsequente. Este estudo avalia a variabilidade na análise do dismorfismo eritrocitário por diferentes observadores, verificando a correlação entre as observações e sua associação com o diagnóstico etiológico das hematúrias.

Métodos: Foram selecionadas 18 amostras de sedimento urinário de pacientes com hematúria glomerular e não-glomerular, cujas imagens foram capturadas por um programa de análise de imagens e gravadas em meio magnético. Essas imagens foram analisadas por doze observadores treinados na análise de dismorfismo eritrocitário que atuam em laboratórios de análises clínicas de Porto Alegre. Os observadores, cegos em relação ao diagnóstico etiológico da hematúria, classificaram as amostras pela presença ou ausência de dismorfismo e estimaram a porcentagem de hemácias dismórficas em relação ao seu número total.

Resultados: Utilizando o ponto de corte de 75% de hemácias dismórficas como diagnóstico de hematúria glomerular, o diagnóstico correto foi obtido em 79% das observações. A sensibilidade foi de 76%, e a especificidade de 82%, com valores preditivos positivo e negativo de 80% e 78% respectivamente. A correlação entre as observações foi calculada com o uso de coeficiente kappa, observando-se uma concordância moderada ($kappa = 0,58$).

Conclusões: Este estudo demonstrou que, a despeito da ausência de critérios rígidos de avaliação e classificação do dismorfismo, sua realização por profissionais capacitados apresenta um nível aceitável de acurácia e concordância, justificando seu uso na avaliação de pacientes com hematúria.

Unitermos: Dismorfismo eritrocitário, hematúria, variabilidade interobservador.

ABSTRACT

Introduction: Urinary erythrocyte dysmorphism was described long ago and has been used to identify glomerular bleeding and to guide subsequent investigation. The aim of this study was to analyze the variability of erythrocyte dysmorphism observation performed by several observers, evaluating the correlation between the observations and their association with etiologic diagnosis of hematuria.

Methods: Eighteen urinary sediment samples from patients with glomerular and non-glomerular hematuria were studied. Their images were captured by phase-contrast microscopy and saved for later analysis. These images were analyzed by 12 observers experienced in

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Correspondência: Luiz Felipe Santos Gonçalves, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Nefrologia, Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2030, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. Fax: (51) 2101.8121. E-mail: lfgoncalves@hcpa.ufrgs.br.

erythrocyte dysmorphism evaluation who work in clinical laboratories in Porto Alegre, Brazil. The observers, who were blinded to the etiologic diagnosis of hematuria, classified the samples according to the presence or absence of erythrocyte dysmorphism and estimated the percentage of dysmorphic erythrocytes in relation to total number.

Results: Correct diagnoses were obtained in 79% of the observations, considering 75% as the cut-off point of dysmorphic erythrocytes for the diagnosis of glomerular hematuria. Sensitivity and specificity were 76 and 82%, respectively; positive predictive value was 80% and negative predictive value was 78%. Agreement among observers was calculated using the kappa coefficient, which showed a moderate agreement (kappa = 0.58).

Conclusions: Our study demonstrated that, despite the absence of strict criteria for assessing and classifying dysmorphism, the performance of urinary erythrocyte dysmorphism test by skilled professionals presents an acceptable level of accuracy and agreement, which supports its use in the evaluation of patients with hematuria.

Keywords: Erythrocyte dysmorphism, hematuria, interobserver variability.

INTRODUÇÃO

Desde a sua introdução na prática clínica, a partir da publicação de Birch & Fairley em 1979 (1), a observação do dismorfismo das hemácias no sedimento urinário tem sido um importante recurso na avaliação diagnóstica de pacientes com microhematúria assintomática. Essa simples observação microscópica pode auxiliar no direcionamento subsequente da investigação da hematúria para doenças parenquimatosas renais (essencialmente glomerulares) mediante exame positivo para dismorfismo ou do trato urinário em caso contrário. Tal importância adquire maior magnitude se considerarmos a prevalência de hematúria microscópica assintomática, que varia de 3 a 22% em diferentes estudos (2,3), e a ausência de outros sinais ou sintomas que possam auxiliar na investigação. Entretanto, a pesquisa do dismorfismo das hemácias se apóia em uma observação subjetiva e propensa a variações na avaliação por diferentes indivíduos. Além disso, os critérios que definem a presença de dismorfismo e a forma de caracterizá-lo também apresentam grande variabilidade na literatura. Assim, a maioria dos estudos publicados e grande parte dos laboratórios de análises clínicas no nosso meio descrevem a presença de dismorfismo em contagens percentuais, sendo os pontos de corte que definem dismorfismo amplamente variáveis nos estudos publicados. Em 13 desses estudos selecionados, o ponto de corte mínimo de células dismórficas necessário para o diagnóstico de hematúria glomerular variou de 10 a 90% (4-17). Outros autores têm utilizado como critério diagnóstico de dismorfismo a presença de uma forma específica de hemácias: os acantócitos (9). Adicionalmente, o seu uso na prática assistencial, quando realizado pelos laboratórios de análises clínicas, não permite o

estabelecimento de pontos de corte, da sensibilidade, especificidade e de valores preditivos negativos e positivos, desejáveis em qualquer teste diagnóstico. Dois relatos na literatura avaliaram a variabilidade entre dois diferentes observadores na pesquisa de hemácias dismórficas. Nessas séries, houve boa correlação na interpretação do dismorfismo, porém a avaliação desses resultados fica limitada pelo pequeno número de observadores (11,18). O objetivo deste estudo foi avaliar o real impacto da variação interobservador na análise do dismorfismo e sua correlação com o diagnóstico da fonte do sangramento e discutir a interpretação dessa observação na prática clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados 18 pacientes dos Ambulatórios de Urologia e Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de julho a dezembro de 2002. Desses pacientes, nove apresentavam sangramento de origem glomerular, com diagnóstico confirmado por biópsia renal, e nove apresentavam hematúria não-glomerular, com diagnóstico estabelecido por urografia excretora, ecografia do aparelho urinário, exame anatomopatológico ou urocultura com crescimento bacteriano superior a 100.000 unidades formadoras de colônia por mL. Os pacientes com mais de uma possível causa para o sangramento foram excluídos da análise. As amostras de urina foram coletadas por micção espontânea, na segunda micção da manhã, e armazenadas em frascos estéreis. A presença de hematúria foi confirmada por exame de fita-teste. O exame do sedimento urinário foi realizado de forma padronizada, com microscopia de contraste de fase por um único pesqui-

sador. As imagens das hemácias em aumento de 400x foram selecionadas, e a captura digital das mesmas foi obtida através de programa de captura e análise de imagens (Image-Pro Plus 4.0, Maryland, USA). As imagens relativas a cada exame foram editadas e gravadas em meio magnético, sendo organizadas em diferentes pastas relativas a cada exame. O número de imagens de cada pasta variou de acordo com a intensidade da hematúria, observando-se o critério do número mínimo de cem hemácias por amostra.

Foram convidados a participar do estudo 12 observadores com experiência na avaliação de dismorfismo eritrocitário, responsáveis pela realização desse exame em laboratórios de análises clínicas de Porto Alegre. Os observadores que concordaram em participar do estudo analisaram as imagens, supervisionados por um dos investigadores, cegos em relação ao diagnóstico definitivo dos pacientes. Cada exame foi classificado pela presença ou ausência de dismorfismo eritrocitário e pela porcentagem estimada de hemácias dismórficas em relação ao número total de hemácias. A idade, o tempo de experiência e a experiência prévia com microscopia de contraste de fase de cada observador também foram avaliados. Os dados foram analisados utilizando testes para avaliar a proporção de acertos diagnósticos, bem como os falsos positivos e negativos. Os erros padrão e amostral foram calculados considerando um nível de confiança de 95%, e as análises de correlação foram rea-

lizadas utilizando os coeficientes de Pearson, kappa e Phi. Valores de kappa superiores a 0,8 expressam uma concordância excelente; entre 0,61 e 0,8, concordância boa; entre 0,41 e 0,60, concordância moderada; e um kappa igual ou inferior a 0,4 expressa uma concordância medíocre a pobre. O valor de $p < 0,05$ foi adotado para significância estatística.

RESULTADOS

Foram obtidos 216 diagnósticos dicotômicos sobre 18 exames de pesquisa de dismorfismo eritrocitário por 12 observadores. Dois diagnósticos não foram dados pelos observadores entrevistados. Os resultados dos 18 exames eram previamente conhecidos, sendo utilizados como padrão ouro para a comparação de acertos diagnósticos.

Sobre os 216 diagnósticos, foi realizada uma análise técnica de consistência dos diagnósticos, com base no padrão de análise da literatura, considerando como ponto de corte para o diagnóstico de patologias glomerulares a presença de valores superiores a 75% de dismorfismo. Com base nessa análise, foram considerados inválidos 34 diagnósticos. Considerados os dois diagnósticos ausentes, a amostra restante constou de 180 observações. As características dos observadores e seus respectivos acertos estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e do número de acertos por observador

Observadores	Tempo de experiência (anos)	EXPCF	TEXPCF	Acertos
1	22	1	22	9
2	25	2	0	3
3	11	2	0	4
4	39	2	0	7
5	17	1	17	14
6	3	1	1,5	17
7	31	1	31	18
8	13	1	13	15
9	25	1	NI	12
10	5	2	0	15
11	26	2	0	15
12	10	2	0	14
Total de acertos				143

EXPCF = experiência com contraste de fase: sim 1, não 2; TEXPCF = tempo de experiência com contraste de fase (em anos); NI = não informado.

Segundo os dados apresentados na tabela 1, o tempo médio de experiência na avaliação de dismorfismo eritrocitário foi de 18 ± 10 anos. O tempo médio de experiência com o uso de contraste de fase foi de $7,7 \pm 11$ anos (um dos observadores não informou o tempo de experiência).

O diagnóstico correto foi obtido em 79% das observações consideradas válidas. Os resultados falsos negativos e falsos positivos foram, respectivamente, de 11,7% e 8,9%.

A análise do erro-padrão e do erro amostral, com nível de confiança de 95%, está demonstrada na tabela 2.

A análise do dismorfismo eritrocitário pelo conjunto de observadores mostra uma sensibilidade de 76%, especificidade de 82%, valores preditivos positivo e negativo de 80% e 78%, respectivamente, e acurácia de 79% para o diagnóstico da origem da hematúria.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre número de acertos por observador e idade, tempo de experiência e experiência com microscopia de contraste de fase. O coeficiente de correlação de Pearson foi de $r = -0,25$ ($p = 0,42$) para a idade do observador; $r =$

$-0,28$ ($p = 0,35$) para o tempo de experiência com análise de dismorfismo; e $r = 0,35$ ($p = 0,23$) para o tempo de experiência com microscopia de contraste de fase.

Para avaliar o grau de concordância no diagnóstico de dismorfismo eritrocitário entre os 12 observadores, foram aplicadas análises de coeficientes de correlação kappa, corrigindo a proporção de ocorrência devida ao acaso, à tendenciosidade e à prevalência, conforme a tabela 3. O grau de concordância entre os observadores foi moderado ($kappa = 0,58$).

DISCUSSÃO

A avaliação de pacientes com hematúria continua sendo um desafio diagnóstico. Desde a descrição inicial de Birch & Fairley sobre a ocorrência de alterações morfológicas nas hemácias provenientes de sangramentos glomerulares, esse dado vem sendo investigado e utilizado na orientação da investigação subsequente dos pacientes. Indivíduos com evidência de sangramento glomerular devem ser investigados com

Tabela 2 - Cálculo do erro-padrão e do erro amostral

Categorias	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Erro-padrão	Erro amostral*
Acertos (0)	143	79	2,8	5,4
Falsos negativos (1)	21	11,7	2,2	4,3
Falsos positivos (-1)	16	8,9	1,9	3,8
Total	180	100,00		

* Considerando um nível de confiança de 95%, valores em percentual.

Tabela 3 - Resultados da análise de concordância: coeficientes kappa e Phi

Medida	Valor	Descrição
Kappa de Cohen	0,5882	Índice de concordância entre diagnósticos e ocorrência de dismorfismo, corrigida relativamente à concordância casual.*
Kappa de Scott	0,5879	Índice de concordância entre diagnósticos e ocorrência de dismorfismo, corrigida relativamente à concordância casual, ajustado para tendenciosidade.*
Kappa de Bennet	0,5889	Índice de concordância entre diagnósticos e ocorrência de dismorfismo, corrigida relativamente à concordância casual, ajustado para tendenciosidade e para prevalência.*
Índice de Tendenciosidade	-0,0278	Medida da tendenciosidade na concordância.
Índice de Prevalência	-0,0500	Medida da prevalência na concordância.
Coefficiente Phi	0,5891	Grau de associação entre diagnósticos e ocorrência de dismorfismo.

* Pressupõe independência entre os observadores.

ênfase nas doenças renais glomerulares, evitando submeter esses pacientes à investigação do trato urinário, diminuindo o ônus e os potenciais para-efeitos da investigação.

Apesar de bem descrita, muitos pontos não estão elucidados na literatura quanto à utilidade do dismorfismo eritrocitário na avaliação de pacientes com hematúria. O principal ponto de divergência é o número mínimo de hemácias dismórficas necessário para diagnosticar o sangramento glomerular. Nesta série, foi utilizado um número mínimo de 75% de hemácias com morfologia distorcida como ponto de corte para o diagnóstico de hematúria glomerular (9,10). Os entrevistados escolheram, com base na literatura e em seus conhecimentos prévios, esse valor mínimo de alterações eritrocitárias, e utilizaram esse critério na avaliação das amostras (9,10,13). Algumas observações, por não terem sido quantificadas, foram excluídas da análise final, resultando em 180 observações válidas por preencherem esse pré-requisito.

Os acantócitos são descritos na literatura como a deformidade eritrocitária mais característica de sangramento glomerular (9,14). A ocorrência de acantócitos, nesta série, foi avaliada em conjunto com as demais observações, não sendo utilizada como critério isolado de dismorfismo. A ocorrência desse fato se justifica uma vez que os observadores tinham total liberdade de julgamento e avaliação das amostras.

Das 180 observações válidas, o diagnóstico correto foi obtido em 143 observações (79%), com sensibilidade de 76%, especificidade de 82% e valor preditivo positivo e negativo de 80% e 78%, respectivamente. As diferentes séries descritas na literatura apresentam variações de sensibilidade de 52 a 100% e de especificidade de 60 a 100%, utilizando critérios variáveis e pontos de corte de 10 a 80% de células com morfologia alterada para diagnosticar dismorfismo (5,9,11,13,14). Um dos objetivos deste estudo foi o de avaliar o desempenho de profissionais envolvidos em atividades assistenciais, testando a acurácia do exame de dismorfismo eritrocitário nesse contexto. A acurácia estimada nesta série foi de 79%, que é compatível com a descrita na literatura (8,9,14).

Ao contrário do que se esperava, não ficou evidenciada significância estatística ao correlacionarmos as observações com o tempo de experiência ou com a experiência dos observadores com o uso de microscopia de contraste de fase. Essa ausência de correlação é um achado controverso, uma vez que a literatura cita que a experiência do observador pode ser um fator limitante na avaliação do dismorfismo. Entretanto, os achados do presente estudo sugerem que a avaliação cuidadosa do sedimento urinário por observadores capacitados é útil

e relevante na prática clínica, independentemente do seu tempo de experiência.

A experiência prévia com microscopia de contraste de fase, apesar de não ter apresentado significância estatística, demonstrou correlação positiva com o número de acertos dos observadores. O método de microscopia de contraste de fase é citado na literatura como superior à microscopia óptica convencional (19), e seu uso, embora não amplamente difundido na prática clínica, pode representar um incremento na avaliação do dismorfismo.

Este estudo foi o primeiro a avaliar o grau de concordância na investigação de dismorfismo por múltiplos observadores. Os relatos até agora publicados correlacionam somente dois observadores independentes na análise de dismorfismo (11,18,20). Nesses estudos, foi demonstrado um coeficiente de correlação substancial entre os observadores ($kappa > 0,60$), porém seus resultados são limitados pelo pequeno número dos observadores avaliados. Nesta série, a concordância entre os 12 observadores foi estimada com um coeficiente kappa de 0,58, denotando uma concordância moderada entre as observações (21).

Permanece a questão de como interpretar o resultado da pesquisa de dismorfismo eritrocitário fornecido por laboratórios de análises clínicas que não definem previamente pontos de corte e que não avaliam a eficácia e acurácia de seus testes. Nosso estudo demonstra que, apesar da subjetividade e das limitações pela ausência de critérios estritos de avaliação e quantificação, a realização do dismorfismo por profissionais envolvidos na prática assistencial apresentou um nível de acurácia e de concordância bastante aceitáveis. Esses dados reforçam a importância desse exame na avaliação e investigação de pacientes com hematúria, sendo sugerido pelos autores que a sua interpretação se apóie no percentual de hemácias dismórficas apresentadas. Assim, quanto maior esse percentual, maior será a probabilidade do diagnóstico correto de hematúria glomerular. A incerteza quanto a esse diagnóstico exige a investigação do aparelho urinário, com o objetivo de afastar causas urológicas de hematúria potencialmente tratáveis como litíase e neoplasias.

REFERÊNCIAS

1. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population-based study. *JAMA*. 1986;256(2):224-9.
2. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I.

- Hematuria and proteinuria. JAMA. 1989;262(9):1214-9.
3. Birch DF, Fairley KF. Haematuria: glomerular or non glomerular? Lancet. 1979;2(8147):845-6.
 4. Georgopoulos M, Schuster FX, Porpaczy P, Schramek P. Evaluation of asymptomatic microscopic haematuria – influence and clinical relevance of osmolality and pH on urinary erythrocyte morphology. Br J Urol. 1996;78(2):192-6.
 5. De Santo NG, Nuzzi F, Capodicasa G, et al. Phase contrast microscopy of urine sediment for diagnosis of glomerular and nonglomerular bleeding-data in children and adults with normal creatinine clearance. Nephron. 1987;45(1):35-9.
 6. Chang BS. Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria. JAMA. 1984;252(13):1747-9.
 7. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. Lancet. 1982;1(8287):1432-4.
 8. Birch DF, Fairley KF, Whitworth JA, et al. Urinary erythrocyte morphology in diagnosis of glomerular hematuria. Clin Nephrol. 1983;20(2):78-84.
 9. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int. 1991;40(1):115-20.
 10. Pollock C, Liu PL, Gyory AZ, et al. Dymorphism of urinary red blood cell – value in diagnosis. Kidney Int. 1989;36(6):1045-9.
 11. van der Snoek BE, Hoitsma AJ, van Weel C, Koene RA. Dymorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria. Ned Tijdschr Geneesk. 1994;138(14):721-6.
 12. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. J Paediatr. 1983;103(3):370-4.
 13. Gonçalves LF, Rauber L, Fiori AM, Kopstein J. Morfologia das hemácias no sedimento urinário: técnica de detecção de hematúria glomerular. Rev AMRIGS. 1986;30(3):185-90.
 14. Catala Lopez JL, Fabregas Brouard M. Acanthocyturia is more efficient to differentiate glomerular from non-glomerular hematuria than dysmorphic erythrocytes. Arch Esp Urol. 2002;55(2):164-6.
 15. Thiel G, Biemann D, Wegmann W, Brunner FP. Glomeruläre Erythrozyten im Urin: Erkennung und Bedeutung. Schweiz Med Wochenschr. 1986;116(24):790-7.
 16. Obrońiecka I. Values of phase-contrast microscopy in the etiological diagnosis of hematuria in adults. Part I. Establishing individual norms for glomerular hematuria. Pol Merkur Lekarski. 1998;5(29):277-9.
 17. Stapleton FB. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of haematuria. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):562-9.
 18. Venkat Raman G, Pead L, Lee HA, Maskell R. A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. Nephron. 1986;44(4):304-8.
 19. Mehta K, Tirthani D, Ali U. Urinary red cell morphology to detect site of hematuria. Indian Pediatr. 1994;31(9):1039-45.
 20. Crompton CH, Ward PB, Hewitt IK. The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. Clin Nephrol. 1993;39(1):44-9.
 21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;S3:159-74.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM SÍNDROME HELLP

ACUTE RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH HELLP SYNDROME

Silvia Maria Dorigoni¹, José Geraldo Lopes Ramos², Sérgio Martins Costa², Joana Prestes Garcez³, Elvino Barros⁴

RESUMO

A síndrome HELLP ocorre em gestantes ou puérperas e é caracterizada pelo surgimento de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia. Desenvolve-se em aproximadamente 10% das gestantes com pré-eclâmpsia, sendo mais freqüente entre a 22^a e a 36^a semana de gestação. Insuficiência renal aguda é uma complicação freqüente e grave nessas pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes com síndrome HELLP, a prevalência de insuficiência renal aguda e estudar fatores a ela associados. Foram estudadas 49 gestantes com síndrome HELLP, internadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000. A elevação da creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL foi o critério utilizado para definir insuficiência renal aguda. As pacientes foram divididas em dois grupos: grupo 1 – pacientes que apresentaram insuficiência renal aguda; e grupo 2 – pacientes que não apresentaram alteração da função renal. O grupo 1 foi constituído de 23 pacientes (46,9%), dos quais 13 (26,6%) recuperaram gradualmente a função renal, e 10 (20,4%) necessitaram de tratamento dialítico. Dos pacientes submetidos à diálise, três recuperaram função renal, e três permaneceram em hemodiálise crônica (6,1%) por danos renais irreversíveis. Ocorreram seis óbitos (12,2%): cinco deles (10,2%) nas pacientes do grupo que desenvolveu insuficiência renal. Concluímos que a insuficiência renal aguda e crônica foi uma complicação freqüente e grave da síndrome HELLP nas gestantes estudadas. As pacientes submetidas à diálise apresentaram maior morbimortalidade e pior prognóstico. Essa situação pode levar à insuficiência renal terminal, com necessidade de diálise crônica indefinidamente, com graves repercussões clínicas, econômicas e sociais.

Unitermos: Síndrome HELLP, gestantes, insuficiência renal.

ABSTRACT

HELLP syndrome occurs in pregnant and puerperal women and is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. It is present in approximately 10% of pregnant women with pre-eclampsia, being more frequent between the 22nd and 36th weeks of pregnancy. Acute renal failure is a severe and relatively common complication associated with this syndrome. The objective of this study was to evaluate, in patients with HELLP syndrome, the prevalence of and factors associated with acute renal failure. We studied 49 pregnant women with HELLP syndrome admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January 1990 and February 2000. Increased serum creatinine levels higher than 1.5 mg/dL were the standard

¹ Médica nefrologista. Mestre em Nefrologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor adjunto, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

³ Médica. Ex-bolsista, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Elvino Barros, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: ebarros@hcpa.ufrgs.br.

used to define acute renal failure. The patients were divided into two groups: group 1 – patients who developed acute renal failure; group 2 – patients who did not present changes in renal function. Group 1 was composed of 23 (46.9%) patients, of which 13 (26.6%) gradually recovered renal function, but 10 patients (20.4%) required hemodialysis. Among patients requiring dialysis, three recovered renal function and three remained in chronic hemodialysis (6.1%) due to irreversible renal damage. There were six deaths (12.2%), five (10.2%) of them in patients belonging to the group that developed renal failure. We concluded that acute and chronic renal failure was a frequent and severe complication of HELLP syndrome in the pregnant patients under investigation. The patients requiring dialysis presented a worse prognostic with higher morbidity and mortality rates. That situation can lead to terminal renal failure with need of chronic dialysis indefinitely, resulting in serious clinical, social and economic consequences.

Keywords: HELLP syndrome, pregnant women, renal failure.

INTRODUÇÃO

A síndrome HELLP (sigla oriunda de *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*) é uma doença multissistêmica, caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (1-3). Ocorre em 10 a 20% das mulheres com pré-eclampsia, a maioria entre a 22^a e a 36^a semana de gestação (4,5). A severidade da síndrome HELLP está inversamente relacionada à idade gestacional (6) e associada à alta morbimortalidade materno-fetal, sendo responsável por 3 a 5% das mortes maternas (7,8).

A patogênese da síndrome HELLP ainda não está totalmente elucidada. Provavelmente, assim como na pré-eclampsia, está relacionada à lesão celular endotelial, vasoconstrição difusa, depósitos de microtrombos e obstrução de microvasculatura que predispõe à agregação plaquetária e trombocitopenia (8). As complicações da síndrome HELLP envolvem principalmente os sistemas renal, hepático e hematopoiético.

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente, grave e acomete aproximadamente uma em cada cinco gestantes portadoras de síndrome HELLP (4). Essa complicação tem amplo espectro: vai desde episódios assintomáticos, diagnosticados por pequenas elevações de uréia e creatinina e situações reversíveis, como necrose tubular aguda, até lesões mais graves, como necrose cortical bilateral (9).

A prevalência de IRA em pacientes com HELLP é variável nas diversas séries publicadas (5). Estudos realizados em hospital terciário de grande porte, no México, relatam desenvolvimento de IRA em 20% das pacientes com síndrome HELLP (10). Na Turquia, 15,7% dos casos de IRA, no período de 1983 a 1997, ocorreram em pacientes com síndrome HELLP (11). Em países mais desenvolvidos, os índices variam de 2 a 7,3%, com necessidade de tratamento dialítico em 31% das pacientes acometidas (12).

A necrose tubular aguda é a principal causa de IRA em pacientes com síndrome HELLP (9). Ocorre devido a fatores isquêmicos e tóxicos que levam a lesão e morte das células tubulares renais (10,13,14). Indiscutivelmente, a hipovolemia é o principal fator associado à isquemia tubular e à necrose tubular aguda (15,16). A hipovolemia é o principal ponto de intervenção médica no sentido de evitar a IRA. Além disso, eventos como falência hepática, hiperbilirrubinemia, infecções, sepse e uso de antibióticos agravam a insuficiência renal (12).

Este estudo tem como objetivo avaliar o desenvolvimento de IRA, necessidade de tratamento dialítico e evolução para insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes com síndrome HELLP.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo de casos de pacientes com diagnóstico de síndrome HELLP, através do qual se avaliou, como principais desfechos, o desenvolvimento de IRA, IRC e mortalidade.

Foram selecionadas pacientes atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que apresentaram síndrome HELLP, no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000.

As pacientes foram divididas em dois grupos: pacientes com síndrome HELLP que desenvolveram IRA (grupo 1) e pacientes com síndrome HELLP sem desenvolvimento de IRA (grupo 2). O diagnóstico de IRA foi baseado nos níveis de creatinina sérica. Consideramos IRA quando os valores eram maiores ou iguais a 1,5 mg/dL em pacientes sem história de alteração prévia da função renal.

Os critérios de inclusão foram a presença de três ou mais dos seguintes exames alterados: (1)

trombocitopenia: contagem plaquetária < 150.000 células/mm³; (2) evidência de disfunção hepática: transaminase glutâmica oxalacética (TGO) ≥ 36 UI/L e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) ≥ 36 UI/L (valores de referência do HCPA); (3) bilirrubinas totais acima de 1,2 mg/dL; (4) evidência de hemólise: anemia progressiva, desidrogenase láctica (LDH) ≥ 600 UI/L, presença de esquizócitos em sangue periférico.

Foram excluídas pacientes com perda de seguimento após alta hospitalar e pacientes com insuficiência renal prévia à gestação, definidas como aquelas com creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL.

As pacientes foram avaliadas quanto às variáveis: idade materna (em anos); idade gestacional (em semanas); raça (branca ou negra); paridade (nuliparidade ou não); presença de pressão arterial elevada, na admissão; história de hipertensão arterial sistêmica (HAS); realização de pré-natal; tipo de parto; sintomas apresentados hematócrito (%); leucócitos (células/mm³); contagem plaquetária (células/mm³); LDH sérica (UI/L); fibrinogênio sérico (mg/dL); aspartato aminotransferase (AST) sérica (UI/L); alanina aminotransferase (ALT) sérica (UI/L); bilirrubina total sérica (mg/dL); bilirrubina direta (mg/dL); uréia sérica (mg/dL); creatinina sérica (mg/dL); proteínas urinárias em 24 horas (mg); ácido úrico sérico (mg/dL); necessidade de transfusão sangüínea; uso de sulfato de magnésio; uso de anti-hipertensivo; uso de antibióticos; desenvolvimento de IRA; necessidade de tratamento dialítico; desenvolvimento de IRC; óbito; peso do recém-nascido (gramas); Apgar do recém-nascido; morte fetal.

Análise estatística

Na análise estatística, a descrição das variáveis quantitativas foi realizada através da média e desvio padrão e mediana (amplitude interquartil) na presença de assimetria. Para os dados categóricos, utilizamos a frequência absoluta e a percentual. As médias foram comparadas através do teste *t* de Student para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (com correção de Yates) e pelo teste exato de Fisher, quando necessário. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram analisados pelos programas Epi Info versão 6.04c e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 10.0.

RESULTADOS

Foram selecionadas 49 gestantes com diagnóstico de síndrome HELLP, sendo que 45 preencheram, pelo

menos, três critérios para o diagnóstico, e quatro apresentaram dois critérios, sendo consideradas portadoras de HELLP incompleto (HELL ou ELLP). Todas as pacientes apresentaram plaquetopenia.

Do total de gestações, 47 foram únicas, e em duas houve fetos gemelares, totalizando 51 fetos. Nenhuma paciente da amostra apresentou mais de uma gestação incluída no estudo.

Entre as gestantes, 39 eram brancas (79,6%) e 10 eram negras (20,4%).

Do total de pacientes, 23 foram encaminhadas de cidades do interior, devido à gravidade dos casos, sendo oito delas transferidas no pós-parto.

As características gerais das pacientes podem ser observadas na tabela 1.

Os dados clínicos e laboratoriais relacionados ao diagnóstico de síndrome HELLP estão expostos nas tabelas 2 e 3 e na figura 1.

Tabela 1. Características gerais das gestantes com síndrome HELLP*

Idade (anos)	26,98 ± 7,01
Idade gestacional (semanas)	31,6 ± 5,73
Hipertensão prévia, n (%)	5 (10,2%)
Raça branca, n (%)	39 (79,6%)
Hipertensão na admissão, n (%)	41 (83,7%)
Com acompanhamento pré-natal, n (%)	36 (73,5%)
Gestantes nulíparas, n (%)	23 (46,9%)

* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± desvio padrão.

Tabela 2. Sinais e sintomas em gestantes com síndrome HELLP*

Sinais e sintomas	n (%)
Edema	33 (67,3%)
Náuseas e vômitos	28 (57%)
Cefaléia	26 (53,1%)
Dor epigástrica	25 (51%)
Escotomas	11 (22,4%)
Sangramentos	10 (20,4%)
Tonturas	5 (10,2%)
Convulsões	2 (4,1%)
Icterícia	1 (2%)

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

* Os valores são apresentados como números absolutos (percentual).

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E SÍNDROME HELLP

Tabela 3. Dados laboratoriais das gestantes com síndrome HELLP

Hematócrito (%)	26,3 ± 7,2*
Leucócitos (células/mm ³)	16.489 ± 6.952
Plaquetas (células/mm ³)	59.551 ± 31.383
LDH (UI/L)	1.797 ± 1.299
Tempo de protrombina (%)	71,7 ± 27,4
Fibrinogênio (mg/dL)	349 ± 163
AST (UI/L)	425 ± 445
ALT (UI/L)	246 ± 241
Uréia (mg/dL)	83 ± 67
Creatinina (mg/dL)	3,2 ± 3,4
Proteinúria (mg/24 h)	3.280 ± 4.469
Ácido úrico (mg/dL)	7,0 ± 2,2
Bilirrubina total (mg/dL)	4,9 ± 5,6
Bilirrubina direta (mg/dL)	2,8 ± 3,7

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; LDH = desidrogenase láctica.

* Valores são apresentados como média ± desvio padrão.

Entre as 49 pacientes, 23 apresentaram IRA (46,9%). Nesse grupo, três (6,1%) pacientes não recuperaram a função renal, evoluindo para IRC. A média de idade entre as gestantes do grupo 1 foi de 26,7 ± 7,3 anos, valores discretamente maiores do que os das pacientes que não desenvolveram complicações renais – 26,4 ± 6,8 anos ($p = 0,560$). A idade gestacional nas pacientes que desenvolveram IRA foi de 32,8 ± 5,7 semanas, enquanto que, nas pacientes do grupo 2, a idade gestacional foi discretamente menor – 30,5 ± 5,6 semanas ($p = 0,159$). Do total de pacientes, 15 (65,2%) do grupo 1 foram submetidas à cesariana, enquanto oito (34,8%) tiveram parto vaginal. Nas pacientes sem comprometimento renal (grupo 2), oito (30,8%) tiveram parto vaginal, e 18 (69,2%) foram submetidas à cesariana. O número de pacientes que fizeram acompanhamento pré-natal foi semelhante nos dois grupos, isto é, 17 (73,9%) no grupo 1 e 19 (73,1%) no grupo 2 ($p = 0,734$). Em nenhuma paciente que teve acompanhamento pré-natal houve registro de perda de função renal ou doença renal prévia. Somente uma gestante com hipertensão arterial sistêmica prévia apresentou IRA, porém sem comprometimento renal prévio. O uso de sulfato de magnésio foi mais fre-

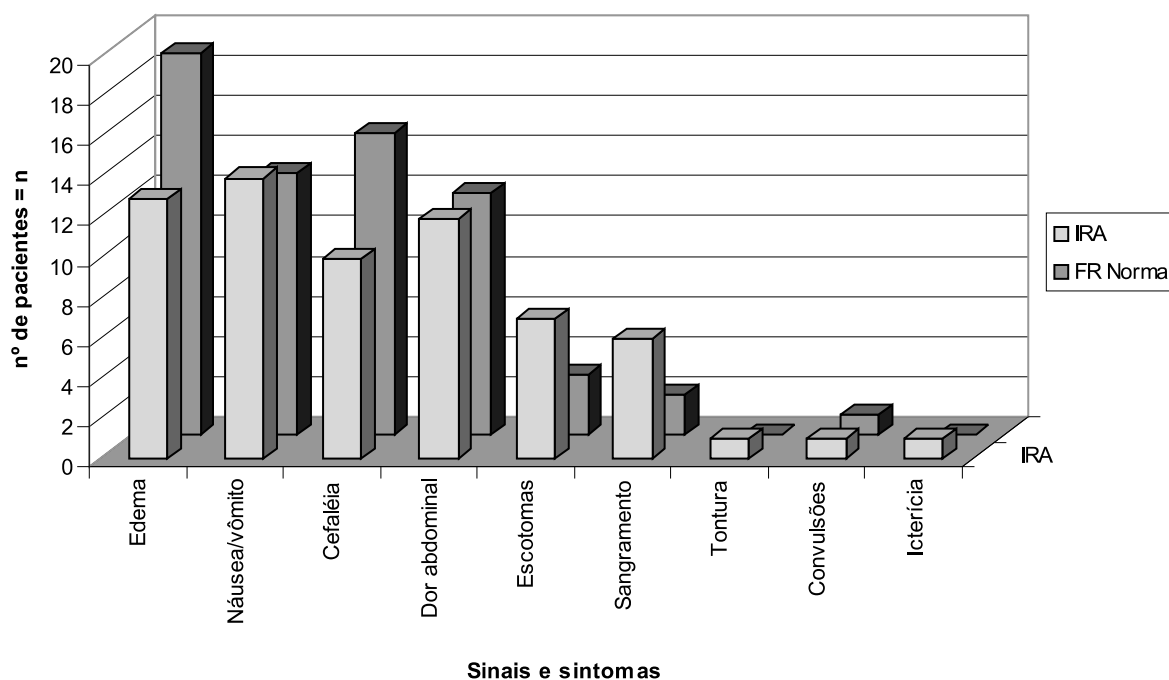


Figura 1. Sinais e sintomas em pacientes dos grupos 1 e 2.

FR = frequência respiratória; IRA = insuficiência renal aguda.

qüente entre as pacientes do grupo 2 – 23 gestantes (92%). No grupo 1, 17 (77,3%) pacientes utilizaram a referida medicação ($p = 0,227$) (tabela 4).

O fator de risco estudado que relacionamos ao desenvolvimento de IRA foi o número de transfusões (tabela 5). A pré-existência de hipertensão arterial sistêmica, o uso de anti-hipertensivos e o uso de antibióticos não apresentaram diferença estatística significativa entre as pacientes com e sem IRA (tabela 5).

O uso de antibióticos foi restrito a 12 pacientes em ambos os grupos, perfazendo 52,2% das pacientes do grupo 1 e 46,2% das pacientes do grupo 2. Os antibióticos mais usados foram: gentamicina, ampicilina, cefalotina, ampicacina, ceftriaxona, ceftazidima e clindamicina. Houve associações de antibióticos, mas a frequência do seu uso nos dois grupos não apresentou significância estatística.

A média dos níveis de **hematócrito** encontrados em ambos os grupos foi consideravelmente inferior ao da população em geral. A queda mais acentuada ocorreu nas pacientes do grupo 1 ($p < 0,001$). O número médio de leucócitos estava elevado nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa.

A plaquetopenia é o principal critério para o diagnóstico de síndrome HELLP. Todas as pacientes do estudo apresentaram número de plaquetas inferior a 150.000 células/mm³. No entanto, os valores médios do grupo de pacientes que desenvolveram IRA foram mais baixos ($p = 0,147$).

Tabela 4. Características gerais das gestantes dos grupos 1 e 2*

Características	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
Idade das gestantes (anos)	26,7 ± 7,3	26,4 ± 6,8	0,56
Idade gestacional (semanas)	32,8 ± 5,7	30,5 ± 5,6	0,159
Raça branca, n (%)	18 (78,3)	21 (80,8)	≅ 0,999
Raça negra, n (%)	5 (21,7)	5 (19,2)	≅ 0,999
HAS na admissão, n (%)	17 (73,9)	24 (92,3)	0,124
Acompanhamento PN, n (%)	17 (73,9)	19 (73,1)	0,734
Parto vaginal, n (%)	8 (34,8)	8 (30,8)	≅ 0,999
Cesariana, n (%)	15 (65,2)	18 (69,2)	0,995
Uso de magnésio, n (%)	17 (77,3)	23 (92)	0,227

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IRA = insuficiência renal aguda; PN = pré-natal.

* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± desvio padrão.

O tempo de protrombina encontrava-se alterado, principalmente nos casos mais graves, isto é, nas pacientes do grupo 1. Essa diferença foi estatisticamente significativa. A ALT e a AST encontravam-se muito elevadas nas pacientes com síndrome HELLP, especialmente no grupo 1 (tabela 6). Elevações significativas dos níveis de bilirrubina total e sua fração direta foram observadas em ambos os grupos. Os resultados foram distribuídos por faixas (tabela 7).

As elevações de LDH encontradas no estudo foram estatisticamente significativas para o grupo de pacientes com alterações renais (grupo 1). Apesar dos distúrbios hemorrágicos da síndrome HELLP, não encontramos redução dos níveis de fibrinogênio abaixo dos níveis aceitos como normais na população em geral, nos dois grupos estudados (tabela 6).

Os níveis de uréia e creatinina, obviamente, elevaram-se de maneira significativa entre as pacientes com IRA (tabela 6).

A principal alteração encontrada no exame qualitativo de urina foi a presença de proteinúria. Nas 30 pacientes que tiveram amostras de urina analisadas, 27 apresentaram proteinúria de pelo menos duas ++. Nas pacientes do grupo 1, que desenvolveram IRA, 12 apresentaram perda protéica. As 15 pacientes do grupo 2 apresentaram proteinúria no exame qualitativo de urina. Em 19 pacientes, não foi realizado o exame qualitativo de urina (EQU). A dosagem de proteinúria na urina de 24 horas foi possível em apenas 14 pacientes. Nas pacientes do grupo 1, apenas em uma foi feita a dosa-

Tabela 5. Fatores associados ao desenvolvimento de IRA

Fatores	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
HAS prévia, n (%)	1 (4,3)*	4 (15,4)	0,353
Transfusões, n (%)	19 (82,6)	12 (45,2)	0,019
Uso de antibiótico, n (%)	12 (52,2)	12 (46,2)	0,893
Não usou anti-HAS, n (%)	7 (30,4)	10 (43,5)	0,773
Uso de nifedipina, n (%)	8 (36,4)	6 (24)	0,556
Uso de captopril, n (%)	0	1 (4)	≅ 0,999
Uso de metildopa, n (%)	2 (9,1)	1 (4)	0,594
Uso de hidralazina, n (%)	5 (22,7)	7 (28)	0,893

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IRA = insuficiência renal aguda.

* Valores são apresentados com números absolutos (percentual).

gem, com proteinúria de 2 gramas. No grupo 2, em 13 pacientes, a proteinúria oscilou de 162 mg até 16.718 mg, sendo a mediana 2.258 mg.

Os níveis de ácido úrico encontraram-se discretamente elevados, de maneira uniforme, nos dois grupos, não atingindo significância estatística (tabela 6).

O diagnóstico de IRA foi caracterizado através do aumento de uréia e creatinina. Do total de pacientes, 23 (46,9%) apresentaram elevação dos níveis de creatinina acima de 1,5 mg/dL e uréia acima de 40 mg/dL, e 13 apresentaram IRA, com níveis máximos de creatinina de 8,2 mg/dL e uréia de 191 mg/dL, sem necessidade de diálise. Todas recuperaram função renal apenas com medidas conservadoras.

Um total de 10 pacientes preencheu critérios para tratamento dialítico, que foram: oligoanúria e/ou congestão circulatória, hiperpotassemia e acidose metabólica severa. Os níveis máximos de creatinina e uréia nessas gestantes foram de 17,7 mg/dL e 256 mg/dL, respectivamente, sendo todas as pacientes submetidas à hemodiálise, com exceção de uma paciente, que iniciou o tratamento substitutivo por diálise peritoneal intermitente por 48 horas e, após, foi submetida à hemodiálise (tabela 8).

Entre as pacientes que desenvolveram IRA e necessitaram diálise, observamos quatro casos de perda prolongada de função renal e necessidade de manutenção do tratamento dialítico. Dessas, uma paciente oligúrica em hemodiálise recuperou função renal após 1 mês, sendo retirada do tratamento substitutivo quando a creatinina atingiu 1,6 mg/dL. Três pacientes permaneceram em hemodiálise crônica, e uma delas foi a óbito durante o período dialítico por acidente vascular cerebral hemorrágico.

Seis pacientes (12,2%) evoluíram para o óbito em nosso estudo. As causas foram: choque séptico, coagulação intravascular disseminada, falência de múltiplos órgãos, síndrome da angústia respiratória do adulto e choque hipovolêmico. Ocorreram cinco (21,7%) óbitos entre as gestantes com IRA, dois entre as pacientes que dialisaram e apenas um (3,8%) no grupo sem alterações renais (tabela 8).

Das 49 gestações, nasceram 51 fetos. Duas gestações foram de fetos gemelares. A média de peso entre os fetos foi de 1.663 gramas. A média de peso dos recém-nascidos de mães com síndrome HELLP do grupo 1 foi discretamente maior do que nos recém-nascidos de mães que não apresentaram alterações na função renal, sendo 2.052 gramas no grupo 1 e 1.438 gramas no grupo 2 (tabela 9).

Tabela 6. Perfil laboratorial dos pacientes com síndrome HELLP*

Exames laboratoriais	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
Hematócrito (%)	22,0 ± 5,1	30,1 ± 5,6	< 0,001
Leucócitos (n/mm ³)	18.389 ± 9.375	15.100 ± 4.127	0,118
Plaquetas (n/mm ³)	52.609 ± 31.241	65.692 ± 30.798	0,147
TP (%)	57,8 ± 25,2	84,6 ± 22,9	< 0,001
LDH (UI/L)	2.511 ± 1.521	1.220 ± 692	< 0,001
Fibrinogênio (mg/dL)	358 ± 180	339 ± 147	0,741
AST (UI/L)	577 ± 560	290 ± 253	0,031
ALT (UI/L)	330 ± 295	172 ± 150	0,027
Uréia (mg/dL)	133 ± 68	38 ± 13	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	5,7 ± 3,6	0,9 ± 0,3	< 0,001
Ácido úrico (mg/dL)	7,7 ± 2,3	6,5 ± 1,9	0,078
Bilirrubina total (mg/dL)	7,4 ± 6,7	2,7 ± 2,9	0,004
Bilirrubina direta (mg/dL)	4,4±4,4	1,4±2,3	0,006

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; IRA = insuficiência renal aguda; LDH = desidrogenase láctica; TP = tempo de protrombina.

* Valores são apresentados como em média ± desvio padrão.

Os valores de Apgar do 1º e do 5º minuto dos recém-nascidos foram, em média, baixos, mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 9).

Tabela 7. Estratificação dos níveis de bilirrubina nas gestantes dos grupos 1 e 2

Bilirrubina (mg/dL)	IRA (grupo 1) (n = 23)		Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	
	Total n (%)	Direta n (%)	Total n (%)	Direta n (%)
0,1 → 1,2	1 (4,3)*	6 (26,1)	10 (38,5)	17 (73,1)
1,3 → 5	10 (43,5)	10 (43,5)	13 (50)	7 (26,9)
5,1 → 10	5 (21,7)	4 (17,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
10,1 → 20	6 (26,1)	3 (13)	2 (7,7)	1 (3,8)
20,1 → 26,6	1 (4,3)	0	0	0

IRA = insuficiência renal aguda.

* Valores são apresentados como números absolutos (percentual).

Tabela 8. Evolução das gestantes com IRA (grupo 1) submetidas à hemodiálise

Paciente	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Díálise	IRC	Óbito
1	17,7	223	HD	Sim	Não
2	9,9	237	HD	Sim	Não
3	7	200	HD	?*	Sim
4	3,4	95	HD	?*	Sim
5	8,1	157	HD	Não	Não
6	9,1	256	HD	Não	Não
7	7,7	117	HD	Não	Não
8	17,5	216	HD	Não**	Não
9	7,4	156	HD	Não	Não
10	7,7	190	DPI + HD	Sim	Não

DPI = diálise peritoneal intermitente; HD = hemodiálise; IRA = insuficiência renal aguda; IRC = insuficiência renal crônica.

* Pacientes 3 e 4 evoluíram ao óbito precocemente, tornando impossível a avaliação da função renal.

** Paciente 8 recuperou função renal após 1 mês, sendo suspenso o programa dialítico.

DISCUSSÃO

Apenas recentemente os pesquisadores têm se preocupado com alterações laboratoriais que definem com mais exatidão as pacientes com síndrome HELLP e que estariam propensas a maior risco, necessitando acompanhamento rigoroso e cuidados intensivos (17). O ponto de corte de alguns parâmetros laboratoriais ainda não é consenso entre os autores que tentam definir síndrome HELLP (17). Além disso, vários estudos publicados apresentam diferentes resultados em relação à incidência e à mortalidade causada por essa síndrome. Essa análise é tarefa difícil, pois os referidos estudos foram realizados em diferentes centros e com critérios diagnósticos distintos (18-22).

Utilizamos, para diagnóstico, em nosso estudo, os critérios definidos por Martin Jr. et al. (19). São eles: plaquetopenia inferior a 150.000 células/mm³; ALT acima de 40 UI/L; AST acima de 40 UI/L; LDH acima de 600 UI/L; evidência de hemólise ou anemia progressiva (19). Do total de gestantes, 45 preencheram três ou mais critérios para síndrome HELLP, e apenas quatro apresentaram dois critérios, sendo consideradas portadoras da forma incompleta. As gestantes que compreendem o grupo denominado HELLP incompleto ou parcial (ou ELLP ou HELL) têm complicações mais graves que pacientes com pré-eclampsia e, portanto, também merecem destaque (13,23).

Em relação à idade, idade gestacional, raça e número de gestações prévias, podemos considerar que o grupo de gestantes que compõem nosso estudo é semelhante ao das gestantes com síndrome HELLP descritas na literatura. Um dos estudos com maior número de pacientes, realizado por Sibai et al., demonstrou uma média de idade materna de 24,4 ± 5,6 anos. A idade gestacional na faixa da 27ª à 36ª semana foi a mais encontrada (71%), e as pacientes negras foram mais frequentes que as de

Tabela 9. Características dos recém-nascidos das gestantes dos grupos 1 e 2

Característica	Gestantes (grupo 1) (n = 24)	Gestantes (grupo 2) (n = 27)	p
Peso (gramas)*	2.052 ± 1.000	1.438 ± 790	0,32
Natimorto, n (%)	6 (25%)	5 (18,5%)	0,825
Apgar 1º min*	4,2 ± 3,9	4,8 ± 3,3	0,578
Apgar 5º min*	5,7 ± 4	7,1 ± 3,1	0,218

* Os valores são apresentados como média ± desvio padrão.

raça branca (55%). Em 13% das gestantes, havia história de hipertensão arterial prévia (24). Nesse estudo, 55% das pacientes foram transferidas de hospitais menores ou clínicas, dados semelhantes aos encontrados em nossa série, segundo os quais 46,9% das pacientes procederam de outros locais (24). Em nosso estudo, a idade média das pacientes foi de 27 ± 7 anos, a idade gestacional foi de $31,6 \pm 5,7$ semanas, e 67,3% das gestantes foram submetidas à cesariana. Esses resultados são semelhantes às grandes séries da literatura. Comparativamente, podemos observar que apenas a questão da raça diferiu de forma significativa do estudo de Sibai et al. Entre nossas pacientes, apenas 20,4% são negras. A diferença discrepante entre gestantes brancas e negras em nosso estudo, quando comparado a estudos internacionais, pode ser devida a uma coleta de dados imprecisa. As pacientes foram classificadas em relação à raça em brancas e negras, o que, na prática, é irreal. O Brasil é um país miscigenado, onde grande parte dos indivíduos advém de casamentos interraciais e, portanto, não podem ser classificados apenas em dois grupos. Apesar de vários autores descreverem a maior incidência de síndrome HELLP em pacientes previamente hipertensas (25), em nosso estudo, apenas cinco gestantes (10,2%) apresentavam HAS, e somente uma desenvolveu insuficiência renal.

O acompanhamento pré-natal é considerado, por muitos autores, como decisivo para a redução da morbimortalidade da síndrome HELLP. Em nosso estudo, 78,3% das gestantes realizaram pelo menos duas consultas médicas de avaliação pré-natal. Nas gestantes que apresentaram insuficiência renal, 73,9% foram acompanhadas na gravidez, e, das três que desenvolveram IRC, duas fizeram visitas médicas regulares antes do parto.

A IRA é uma complicação grave, com alta taxa de morbimortalidade, mais freqüente em países em desenvolvimento (26).

Em séries de diferentes países, os índices de IRA em síndrome HELLP são heterogêneos, pois é considerada uma complicação rara nos países desenvolvidos, de onde advém a maioria dos estudos. Em nosso meio, inexistem relatos de IRA e IRC relacionados à síndrome HELLP.

Em nosso estudo, 47% das gestantes hospitalizadas no HCPA com diagnóstico de síndrome HELLP desenvolveram IRA, e 20% foram submetidas à hemodiálise. Complicações obstétricas, como descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento intra-uterino, prematuridade e morte fetal, são comuns em gestantes com síndrome HELLP. Essas complicações aumentam os riscos de IRA e necrose tubular aguda, porque podem estar associadas a complicações hemorrágicas e hipovolemia.

Anemia foi um achado laboratorial significativamente mais freqüente nas pacientes com insuficiência renal. Esse achado é explicável pela hemólise e pelas hemorragias que acompanham a síndrome, devido aos distúrbios de coagulação. Apesar de não ter sido realizada em nossas gestantes, a dosagem de haptoglobina tem sido proposta como um eficiente método auxiliar no diagnóstico de hemólise (27). A redução dos níveis séricos de haptoglobina é um marcador de fragmentação hemática em doenças hipertensivas da gestação que, associado à elevação de LDH, torna mais fácil e rápido o diagnóstico de hemólise intravascular (28,29). É também útil como indicador de regressão do processo hemolítico (27). A LDH, apesar de ser uma enzima pouco específica, é de extrema importância no diagnóstico de síndrome HELLP, por elevar-se em consequência de dano hepatocelular, além da hemólise já citada. Nas pacientes com IRA estudadas, a elevação de LDH foi maior quando comparadas às pacientes sem IRA, sugerindo uma correlação entre a gravidade da lesão hepática e da anemia hemolítica com o desenvolvimento de complicações renais.

As pacientes que desenvolveram IRA receberam mais transfusões sanguíneas do que as pacientes sem alterações da função renal. Os principais produtos transfundidos foram concentrado de hemácias, sangue total, plasma fresco, concentrado de plaquetas e crioprecipitado. Pelo número elevado e estatisticamente significativo de transfusões nas gestantes do grupo 1, quando comparadas às do grupo 2, é possível que a hipovolemia tenha sido um importante fator etiológico de IRA em nosso estudo.

O comprometimento hepático, nas pacientes com síndrome HELLP, ocorre pelo depósito de material fibrinóide nos sinusóides hepáticos com necrose periportal e hemorragias intra-hepáticas. A necrose do tecido hepático é acompanhada de elevação das transaminases, de LDH e das bilirrubinas (23,29). A hiperbilirrubinemia, em níveis acima de 1,2 mg/dL, da mesma forma que a elevação de LDH, ocorre também em consequência da hemólise. É um importante critério para o diagnóstico de síndrome HELLP, apresentando-se freqüentemente de forma subclínica. O surgimento de icterícia é raro, ocorrendo somente nos casos mais severos (30). Nas pacientes estudadas, 37 apresentaram elevações de bilirrubina total, sendo que, em 24 destas, os níveis atingiram 3 mg/dL ao longo da internação. A elevação das bilirrubinas, em nosso estudo, foi significativamente maior nas pacientes do grupo que apresentou IRA. É possível que, além da gravidade do comprometimento hepático como fator etiológico, a hiperbilirrubinemia possa ser co-fator de lesão renal (31).

Em estudos de países em desenvolvimento, como o México, os índices de IRA em pacientes com síndrome HELLP se assemelham aos nossos. González et al. relataram, numa série de 70 pacientes, o desenvolvimento de IRA em 30 gestantes (42,8%) e óbito em seis (8,6%). Em duas pacientes, ocorreram danos renais permanentes, com a necessidade de hemodiálise crônica (10). Em outro estudo, do mesmo autor, em uma série de 15 pacientes, 12 (80%) apresentaram IRA (26). No estudo mexicano com maior número de gestantes, das 173 pacientes com síndrome HELLP, 34 (20%) apresentaram IRA (16). Na Irlanda, numa série de 13 pacientes, os índices de IRA relacionados à síndrome HELLP, incluindo pacientes com HELLP incompleto ou parcial, foram de 46,2%. No entanto, nenhuma paciente necessitou diálise (1).

Insuficiência renal prolongada foi observada em quatro pacientes no nosso estudo. Uma paciente permaneceu em hemodiálise por cateter de duplo lúmen, durante 1 mês, recuperando função após esse período. As outras três pacientes não recuperaram função renal. Uma delas permaneceu em hemodiálise por 3 anos, falecendo devido a acidente vascular cerebral hemorrágico. As outras duas pacientes permanecem em hemodiálise.

Observamos uma mortalidade de 12,2% (seis gestantes) em decorrência das complicações da síndrome HELLP. As causas de óbito foram: sepse, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, choque hipovolêmico, falência de múltiplos órgãos e síndrome de angústia respiratória do adulto. Sibai et al. avaliaram 442 gestações com síndrome HELLP, nas quais ocorreram cinco (1,1%) óbitos maternos, um deles por causa cardíaca, não-relacionada à síndrome HELLP. Três pacientes faleceram por encefalopatia anóxica, e uma, em consequência da ruptura de um hematoma hepático (24). Haddad et al., em outro estudo, avaliaram retrospectivamente 183 gestantes com síndrome HELLP, encontrando apenas dois óbitos: um por hemorragia intracraniana e outro por complicações respiratórias infecciosas (32). Em estudo multicêntrico europeu, em andamento, Faridi et al. descrevem uma gestante com hemorragia hepática que deve ter evoluído satisfatoriamente, pois não há registro de óbito nas 149 pacientes estudadas (33). Nos estudos mexicanos de Gonzalez et al., abrangendo 70 pacientes, ocorreram seis óbitos (8,6%), cujas causas foram hemorragia cerebral, choque hipovolêmico e falência de múltiplos órgãos (10). Para Helguera-Martínez et al., numa série de 102 gestantes com síndrome HELLP, a principal causa dos 14 óbitos (13,7%) foi hemorragia cerebral (nove casos), com um óbito por ruptura de hematoma hepático (4).

Em nosso estudo, o número de óbitos foi maior no grupo 1, com IRA (cinco pacientes), do que no grupo 2

(uma paciente). Essa diferença não atingiu significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de casos em cada grupo.

Nos fetos, as complicações da síndrome HELLP são responsáveis por prematuridade e morbimortalidade. A idade gestacional média do grupo 1 foi de 33 semanas, e o peso médio dos fetos, de 2.052 gramas, havendo seis natimortos (25%). Uma paciente nulípara, de 31 anos, com gestação gemelar, apresentou síndrome HELLP e insuficiência renal na 27ª semana. Através de cesariana, nasceram dois fetos com 480 e 545 gramas, ambos natimortos. No grupo 2, a idade gestacional média foi de 30 semanas, e o peso médio dos fetos, de 1.438 gramas, com cinco natimortos entre os 27 totais (18,5%). Nesse grupo, houve também uma gestação gemelar, interrompida na 27ª semana por parto vaginal, sem complicações renais. Os fetos nasceram com vida e com 1.150 e 700 gramas de peso. Nos dois grupos de gestantes, o escore Apgar dos recém-nascidos vivos foi semelhante: no 1º minuto, a média foi de 4,2 e 4,8 nos grupos 1 e 2, respectivamente, com mediana 2 e 5; no 5º minuto, a média foi de 5,7 e 7,1 nos grupos 1 e 2, respectivamente, mediana 8 nos dois grupos. Quando comparados, observamos que a idade gestacional e o peso dos fetos do HCPA foram semelhantes aos resultados de outras publicações (34). O índice dos óbitos fetais, no entanto, foi inferior a 28,9% e 33%, encontrados por Isler et al. e Zuniga et al., respectivamente (5,34). Este último estudo possui uma série de pacientes com HELLP, avaliadas retrospectivamente a partir da mortalidade materna, fato que pode ter elevado o índice de óbitos fetais. No estudo de Magann et al., a maioria dos partos ocorreu antes de 30 semanas, e 87% das gestantes foram submetidas à cesariana (35). O peso dos fetos desse estudo foi inferior ao observado nos recém-nascidos no HCPA (1.300 gramas nos fetos nascidos entre 30 e 33 semanas de gestação), com índices Apgar semelhantes no 5º minuto. Não houve diferenças significativas entre os pesos, Apgar e número de óbitos entre os fetos nascidos de gestantes dos grupos 1 e 2. No entanto, esses resultados podem estar comprometidos, devido ao pequeno número de casos de cada grupo. Mais recentemente, Faridi et al. encontraram índices significativamente menores de óbitos fetais (5,8 e 7,9%) em dois grupos estratificados para realização mais breve do parto (até 48 horas) ou retardo deste (em torno de 5 dias), respectivamente. O objetivo do maior período seria possibilitar adequada estabilização das condições maternas (33).

Mesmo com os significativos avanços da medicina moderna, a IRA persiste como importante patologia em pacientes com síndrome HELLP, contribuindo para aumento da morbimortalidade (36-41). As medidas mais importantes e mais enfatizadas atualmente são o diag-

nóstico precoce e a interrupção da gestação o mais breve possível, com o objetivo de diminuir a incidência de complicações como IRA.

REFERÊNCIAS

1. Abraham KA, Connolly G, Walshe JJ. Clinical profile and outcome of the HELLP syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):A125.
2. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460-4.
3. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(6):1820-5; discussion 1825-7.
4. Helguera-Martínez AM, Tenorio-Marañón R, Vigil-De-Gracia PE, García-Cáceres E. Síndrome de HELLP. Análisis de 102 casos. *Ginec Obst Mex.* 1996;64:528-33.
5. Zúñiga MA, Méndez CN, Plascencia JL, Ibarguengoitia F, Juárez MEV. Síndrome Hellp. Siete años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginec Obst Mex.* 1995;63(5):217-21.
6. Martin JN Jr, Magann EF, Blake PG, Martin RW, Perry KG Jr., Roberts WE. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia hellp syndrome using the 3 class system of classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:386.
7. Martin JN Jr, Perry KG Jr., Blake PG, Magann EF, Roberts WE, Martin RW. The presence of hellp syndrome in the eclamptic parturient is a major maternal and perinatal risk indicator. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:386.
8. Onrust S, Santema JG, Aarnoudse JG. Preeclampsia and the Hellp syndrome still cause maternal mortality in the Netherlands and other developed countries; can we reduce it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82(1):41-6.
9. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy – pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):777-83.
10. Gonzáles DR, Gallardo MG, Chávez AH, Garcia AR, Camarena RH. Preeclampsia severa síndrome HELLP e insuficiencia renal. *Ginec Obst Mex.* 1998;66(2):48-51.
11. Utas C, Yalcindag C, Taskapan H, Güven M, Oymak O, Yücesoy M. Acute renal failure in Central Anatolia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):152-5.
12. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6 Pt 1):1682-7; discussion 1687-90.
13. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(2):381-9.
14. Turney JH, Ellis CM, Parsons FM. Obstetric acute renal failure 1956-1987. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(6):679-87.
15. Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1993;43(5):1160-78.
16. Martínez de Ita AL, Cáceres EG, Martínez AMH, Carranza EC. Insuficiencia renal aguda em el síndrome de HELLP. *Ginec Obst Mex.* 1998;66(11):462-8.
17. Hohlagschwandtner M, Bancher-Todesca D, Strohmer H. HELLP (Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) needs help. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1271.
18. Dams ET, de Vleeschouwer MH, van Dongen PW. Acute HELLP postpartum with renal failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62(1):127-30.
19. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme level, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1373-84.
20. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
21. Visser W, Wallenburg, HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(2):111-7.
22. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(2):159-67.
23. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA.* 1998;280(6):559-62.
24. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-6.
25. Briner VA, Schrier RW. Hypertension of pregnancy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds.

- Diseases of the kidney. 6th ed. Boston: Little, Brown; 1997. Pp. 1427-54.
26. González DR, Ibarra RV. Preclampsia severa y síndrome de HELLP. *Ginec Obstet Mex.* 1995;63:325-9.
 27. Schröcksnadel H, Sitte B, Steckel-Berger G, Dapunt O. Hemolysis in hypertensive disorders of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(4):211-6.
 28. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(8):887-91.
 29. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):532-50.
 30. Ellison J, Sattar N, Greer I. HELLP syndrome: mechanisms and management. *Hosp Med.* 1999;60(4):243-9.
 31. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60.
 32. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):444-8.
 33. Faridi A, Heyl W, Rath W. Preliminary results of the international HELLP-Multicenter Study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;69(3):279-80.
 34. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):924-8.
 35. Magann EF, Roberts WE, Perry KG Jr, Chauhan SP, Blake PG, Martin JN Jr. Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1828-32.
 36. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538-43.
 37. de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(1):42-7.
 38. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996;335(4):257-65.
 39. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MI, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28(4):447-55.
 40. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(4):519-22.
 41. Ramos JG, Costa SM, Rosa Jr. A, Jiuliani RP, Corso MA. Mortalidade materna geral e por hipertensão arterial no estado do Rio Grande do Sul: uma análise de 11 anos (1978-1988). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1995;17(2):123-9.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA: REVISÃO

ACUTE RENAL FAILURE: REVIEW

Claus Dieter Dummer¹, Elvino José G. de Barros²

RESUMO

A insuficiência renal aguda é um problema clínico freqüente em pacientes hospitalizados (5%), principalmente em unidades de terapia intensiva. Apesar dos avanços na medicina, a insuficiência renal aguda ainda está associada a uma mortalidade que pode variar de 50 a 80%. Esta revisão aborda os aspectos relevantes quanto ao diagnóstico, patogênese, prevenção e tratamento da insuficiência renal aguda.

Unitermos: Insuficiência renal aguda, patogênese, tratamento.

ABSTRACT

Acute renal failure is a common clinical problem in hospitalized patients (5%), particularly in intensive care units. Despite the advances in medical care, acute renal failure is still associated with a mortality rate ranging from 50 to 80%. This review discusses diagnosis, pathogenesis, prevention and treatment of acute renal failure.

Keywords: Acute renal failure, pathogenesis, therapy.

¹ Aluno, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Correspondência: Elvino J. Barros, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. E-mail:elvino@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela deterioração da função renal em um período que pode variar de horas a dias, resultando na incapacidade do rim de excretar os resíduos nitrogenados e de manter o balanço hidro-eletrolítico e ácido-básico (1).

Nas últimas décadas, grandes avanços foram obtidos no entendimento da fisiopatologia da IRA, que envolve uma complexa relação entre fatores hemodinâmicos renais, danos tubulares e processos inflamatórios.

Contudo, a heterogeneidade entre os pacientes e os processos patológicos que levam à IRA e a falta de controles e modelos experimentais adequados são barreiras para o desenvolvimento de estudos clínicos representativos (2).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Durante a Segunda Guerra Mundial, Baywaters & Beal descreveram o quadro clínico de pacientes que apresentaram perda aguda da função renal em consequência dos graves ferimentos de guerra (3). A perda de função renal, em geral reversível, era caracterizada por uma fase oligúrica, seguida de uma fase diurética 1 a 2 semanas após, até a recuperação completa da função renal (4). O termo utilizado para definir essa entidade foi o de necrose tubular aguda (NTA), devido às evidências histológicas encontradas nas autópsias.

Na clínica, os termos “necrose tubular aguda” e “insuficiência renal aguda” são freqüentemente usados como sinônimos. Contudo, em algumas circunstâncias, o uso de NTA para descrever a síndrome clínica da IRA é impróprio. Especificamente na IRA estabelecida, a presença de necrose tubular renal histologicamente ava-

liada é vista somente em algumas células tubulares renais e muitas vezes nem é detectada (5). Assim, NTA é um diagnóstico histológico (1).

A mortalidade pela IRA, naquela época, aproximava-se de 100%, pois a hemodiálise ainda não estava disponível. Esta foi utilizada pela primeira vez para tratamento da IRA em 1950, durante a Guerra da Coréia, levando a uma redução da mortalidade de 90 para 50% (6,7).

A incidência de IRA relacionada a ferimentos graves apresentou redução progressiva entre a Segunda Guerra Mundial, a Guerra da Coréia e a Guerra do Vietnã. Essa diferença foi atribuída, principalmente, à rápida recuperação da volemia desses pacientes (3).

EPIDEMIOLOGIA

A IRA ocorre em aproximadamente 5% das admissões hospitalares e em até 30% das admissões em unidades de terapia intensiva (UTI) (8). Ela é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade desses pacientes.

A porcentagem de pacientes com IRA que necessitam de diálise varia de 20 a 60% (9,10). Destes, menos de 25% necessitam de diálise por períodos prolongados, mostrando o caráter de reversibilidade dessa síndrome (11,12).

Esses elevados índices se dão não somente pela incidência de patologias agudas e por tratamentos agressivos em uma população com idade mais avançada, mas também pelo impacto de novas drogas nefrotóxicas, procedimentos e testes diagnósticos (13).

A mortalidade é de aproximadamente 7% nos pacientes admitidos nos hospitais com IRA pré-renal (14) e pode chegar a 80% nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos que evoluem com IRA (15,16). Na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, a mortalidade varia entre 80 e 90%.

Apesar dos avanços na terapia intensiva e nos métodos dialíticos, a mortalidade dos pacientes com IRA severa (principalmente de origem isquêmica) não apresentou uma redução nos últimos 50 anos (1). Isso se deve ao fato de que, atualmente, os pacientes em UTI apresentam uma IRA grave e, como já mencionado, formam uma população mais velha, que apresenta múltiplas comorbidades (13).

DEFINIÇÃO

Existe uma grande diversidade quanto à definição de IRA. Para exemplificar, em uma revisão de 26 estu-

dos sobre IRA em pós-operatórios, nenhum estudo usou a mesma definição de IRA (15).

Dessa forma, as definições comumente utilizadas incluem um aumento na creatinina sérica de $\geq 0,5$ mg/dL acima do valor basal, um aumento de mais de 50% acima do valor basal, uma redução do *clearance* de creatinina de 50% ou uma redução na função renal que resulta na necessidade de procedimento dialítico (16,17).

ETIOLOGIA

As causas de IRA podem ser categorizadas como pré-renais, intrínsecas e pós-renais. Das causas intrínsecas, que estão associadas à elevada morbimortalidade, 5% se devem a glomerulonefrites agudas, 10%, à nefrite intersticial, e 85%, à necrose tubular (50% isquêmica e 35% tóxica) (1).

O foco da atenção dessa revisão será a causa intrínseca (necrose tubular isquêmica ou tóxica), já que representa a maior porcentagem.

Considerando a etiologia isquêmica, os mecanismos de agressão envolvem fatores tubulares e vasculares (18). O que se sabe, nesse contexto, é que o glomérulo é morfológicamente normal (19). Tanto uma redução no fluxo sanguíneo renal, com conseqüente redução do suporte de oxigênio às células tubulares renais, quanto um aumento na demanda de oxigênio pelos túbulos renais são importantes fatores isquêmicos (19).

Anormalidades vasculares renais

Uma agressão isquêmica foi associada à perda de auto-regulação renal em modelos experimentais (20). Ao invés de ocorrer uma vasodilatação compensatória em decorrência da redução da pressão de perfusão renal, evidências apontam para uma vasoconstrição renal no rim isquêmico, associada a um aumento na resposta aos estímulos nervosos renais (20).

As anormalidades vasculares observadas no rim isquêmico estão relacionadas ao aumento citoplasmático do cálcio nas arteríolas aferentes do glomérulo (19). A observação de que os bloqueadores dos canais de cálcio intra-renal podem reverter a perda dessa auto-regulação dá suporte à função patogênica do aumento do cálcio citoplasmático. O acúmulo do cálcio mitocondrial também foi reduzido com a administração de bloqueadores dos canais de cálcio (21,22). A toxicidade e disfunção do enxerto renal cadavérico, associadas ao uso da ciclosporina, também foram atenuadas com o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio (23).

A congestão da medular externa renal é outra marca da isquemia renal aguda (19). Essa congestão

pode piorar a hipóxia relativa na medular externa, no segmento S3 dos túbulos proximais e no ramo ascendente espesso da alça de Henle (24). *Upregulation* de moléculas de adesão foram implicadas nesta congestão medular.

A isquemia renal aguda também está associada a dano endotelial, em parte pelo aumento da agressão oxidante. Essa possibilidade encontra suporte na observação de que leucócitos ativados pioram a agressão isquêmica. Essa agressão oxidante leva a uma redução na óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e nas prostaglandinas vasodilatadoras, aumentando, com isso, os efeitos de agentes vasopressores presentes na IRA sobre a vasoconstrição renal (25,26).

Vasodilatadores renais, que fazem com que o fluxo sanguíneo renal volte ao normal, em modelos experimentais e humanos com IRA estabelecida, não mostraram aumento na taxa de filtração glomerular (TFG).

Nos últimos anos, a atenção maior está sendo dada aos túbulos renais (19).

ANORMALIDADES TUBULARES

A IRA é caracterizada pela disfunção tubular com redução na reabsorção de água e sódio, associada com a descamação e excreção de células proximais tubulares (borda em escova) e de células epiteliais tubulares (1).

A membrana basolateral dos túbulos proximais contém as subunidades da Na^+/K^+ -ATPase, que estão ligadas ao citoesqueleto de actina pela anquirina e espectrina. Isso forma um complexo metabolicamente estável (27). Essas duas últimas servem de substrato para as proteases da cisteína (calpains), ativadas pelo cálcio citoplasmático livre elevado, decorrente da isquemia. As calpains também são ativadas pela redução da calpastatina, que é um inibidor celular endógeno da ativação das calpains, através da ação da caspase-3 (envolvida com apoptose) (28). Essas calpains são responsáveis pelo rompimento do citoesqueleto, isto é, pela destruição do ancoramento da Na^+/K^+ -ATPase na membrana basocelular. Estudos *in vitro* usando anoxia química revelaram anormalidades no citoesqueleto dos túbulos proximais, acarretando a translocação da bomba Na^+/K^+ -ATPase da membrana basolateral para a apical (29). Essa translocação pode explicar a redução na reabsorção tubular de sódio e o aumento na fração de excreção de sódio na IRA.

Pela agressão isquêmica, as células tubulares morrem através de duas maneiras: apoptose e necrose.

A apoptose é a morte celular através de um caminho bioquímico, geneticamente determinado, caracterizado morfológicamente por contração celular, mem-

brana plasmática com vesículas, cromatina condensada e fragmentação nuclear (30,31). Nos estágios finais, a célula se desintegra em múltiplos corpos apoptóticos, que são fragmentos de cromatina circundados por algum citoplasma (30,31). As células e corpos apoptóticos são rapidamente fagocitados e destruídos por células vizinhas, sem induzir inflamação ou dano tecidual aos tecidos circunjacentes (32,33).

A necrose ocorre somente em resposta a eventos patológicos, sendo caracterizada por perda precoce da integridade da membrana plasmática, liberação de componentes citoplasmáticos e inflamação nos tecidos vizinhos (31).

Ainda não é possível determinar a contribuição relativa de cada uma dessas formas de perda das células tubulares renais na IRA, especialmente na NTA (34).

Nos exames patológicos de rins pós-isquêmicos, as células necróticas são mais proeminentes que as apoptóticas. As razões para esse achado podem ser: primeiro, o tamanho menor das células e dos fragmentos apoptóticos pode contribuir, pois, sendo menores, são facilmente removidos por fagocitose (1-3 h) (34). As células necróticas podem estar presentes por dias (34). Segundo, para a apoptose, a célula necessita gastar energia, sendo que a adenosina trifosfato (ATP) está reduzida à agressão isquêmica celular. Por último, o ATP mantém estável um canal na membrana celular sensível à glicina, chamado "canal da morte", que, quando aberto, está relacionado ao processo de necrose celular.

A apoptose passa a ser mais importante após algum tempo da agressão inicial, através da expressão de elementos pró-apoptóticos, como, por exemplo, as caspases.

Estudos demonstram que mudanças na guanosina trifosfato (GTP) celular, bem como nas reservas de ATP, apresentam importante papel na maneira como a célula morre. Primeiramente, Dagher (35,36) demonstrou que a isquemia causa depleção de GTP e ATP em cultura de células tubulares. Após, o mesmo autor (36) mostrou que a depleção seletiva do ATP causa necrose, enquanto a GTP, sem depleção significativa do ATP, induz apoptose nas células tubulares renais. Os mecanismos presentes nos diferentes tipos de morte celular envolvendo ATP e GTP ainda necessitam ser elucidados.

As caspases, já citadas anteriormente, são proteases da cisteína e fazem parte da cascata apoptótica (30,37,38). São ativadas por insultos isquêmicos e tóxicos, demonstrados em cultura de células tubulares renais (39-42) e *in vivo* (28,43,44). A inibição das caspases melhora a lesão renal decorrente da isquemia-reperfusão (45). Isso foi demonstrado também em outros órgãos, como coração, fígado e cérebro (46,47).

Os assim chamados "receptores da morte", repre-

sentados principalmente pelo CD95 (Fas) e pelo receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR-1), além do seu papel na regulação normal de sistema imune (48), podem levar à apoptose no rim e outros órgãos, pela ligação do FasL e TNF- α aos respectivos receptores citados acima, ativando uma das caspases, no caso, a 8 (49,50). Os túbulos renais constitucionalmente expressam o Fas e o TNFR-1 (51,52) e, normalmente, são resistentes à indução da apoptose pelo FasL e TNF- α . Contudo, quando os túbulos renais são expostos a citocinas inflamatórias (51) ou à depleção de ATP, as células tubulares tornam-se suscetíveis à apoptose mediada pelo Fas e pelo TNF- α .

OBSTRUÇÃO TUBULAR

As células da membrana da borda em escova e os debris celulares podem ser responsáveis pela obstrução da porção distal dos néfrons. A dissecação de néfrons mostrou cilindros obstrutivos nos túbulos distais e ductos coletores (53). Isso pode explicar os túbulos renais proximais dilatados encontrados nas biópsias de rins com IRA. Esses cilindros são compostos pela proteína de Tamm-Horsfall (PTH). A PTH é secretada nos fluidos tubulares como um monômero, mas transformada posteriormente em um polímero com a textura de um gel, devido à elevada concentração de sódio nos néfrons distais (54). Assim, cria-se um ambiente propício para a formação de cilindros distais constituídos por células viáveis, apoptóticas, necróticas e matriz extracelular (54). Não está claro que, isoladamente, a obstrução por cilindros pode ser responsável pela redução da TFG (19).

BACKLEAK

Com a redução da reabsorção do sódio nos túbulos proximais, este será oferecido em maior quantidade à mácula densa, e, dessa forma, será ativado um mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular, reduzindo a TFG (55).

A perda da barreira celular túbulo-epitelial e/ou das junções entre as células viáveis (56) na IRA pode levar a um escape de filtrado glomerular de volta à circulação.

Vale lembrar que o extenso grau de dano tubular nos modelos experimentais que demonstram *backleak* de fluido tubular raramente é observado em humanos com IRA (57).

A combinação desses dois últimos fatores (obstrução tubular e *backleak*) pode explicar a drástica redução na TGF na IRA (19).

INFLAMAÇÃO

Existe evidência substancial para o envolvimento inflamatório na patogênese da redução da TFG na agressão isquêmica renal aguda. A óxido nítrico sintase induzível (iNOS) contribui para a agressão tubular na IRA. A hipóxia nos túbulos proximais leva a um aumento da liberação do óxido nítrico (ON) (58) e da expressão da iNOS (59). Também se mostrou que o ON, quando ligado à espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS), produz peroxinitrito, que causa dano tubular durante a isquemia (60,61). O efeito da eNOS na arteríola aferente do glomérulo é protetor contra a agressão isquêmica. Além disso, a função protetora de eNOS vascular pode ser mais importante que a ação deletéria da iNOS no nível tubular durante a isquemia renal (19). A base dessa conclusão está em estudo experimental com ratos (62).

NEFROTOXICIDADE

Antiinflamatórios

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) podem induzir dois tipos de IRA: hemodinamicamente mediada e nefrite intersticial.

A primeira está diretamente relacionada à redução da síntese de prostaglandina induzida pelos AINE. As prostaglandinas renais (prostaciclina e prostaglandina E2) são vasodilatadoras. Contudo, não desempenham um papel principal na regulação hemodinâmica em indivíduos normais. Em determinadas circunstâncias, como idade avançada e suas comorbidades associadas (63), doenças glomerulares, insuficiência renal, hipercalemia, insuficiência cardíaca, cirrose e hipovolemia, a secreção desses hormônios está aumentada, na tentativa de preservar o fluxo sanguíneo renal e a TFG. Dessa forma, a inibição da síntese dessas prostaglandinas pelos AINE pode levar a uma isquemia renal reversível, redução da pressão hidráulica glomerular e IRA (64-66). A elevação da creatinina ocorre de 3 a 7 dias após o início do tratamento. Os inibidores seletivos COX-2 também podem precipitar IRA em certos pacientes (67,68). A frequência com que isso ocorre, quando comparados com AINE não-seletivos, é desconhecida.

Já a nefrite intersticial aguda induzida pelos AINE, seletivos ou não, tem como possível causa a inibição da ciclooxigenase. Essa inibição resulta na conversão do ácido araquidônico em leucotrienos, que podem ativar as células T *helper*. A recuperação espontânea geralmente ocorre em semanas a meses após o tratamento ser

suspensão (69,70). Não há evidência significativa de que o uso de corticoesteróides é benéfico nesses casos.

Pode ocorrer, ainda, um quadro de síndrome nefrótica por lesão mínima (69-71). A provável causa é a liberação de linfocinas tóxicas das células T ativadas.

Aminoglicosídeos

Antibióticos como os aminoglicosídeos são freqüentemente utilizados no tratamento das infecções graves por bactérias gram-negativas. Contudo, esses antibióticos causam lesão às células tubulares renais. O acúmulo nos túbulos leva à concentração renal excessivamente maior quando comparado no nível sérico e tecidual. Os fatores de risco para a nefrotoxicidade incluem altas doses, cursos prolongados, repetidos, idade avançada, sexo feminino, hipovolemia, hipocalcemia, insuficiências renal e hepática prévias (17).

Um estudo, bem conduzido, comparando dose única com três doses diárias de gentamicina, mostrou que ambos os esquemas foram semelhantes quanto à eficácia. Contudo, no esquema de dose única diária, a nefrotoxicidade foi menor (72).

Contraste radiológico

A nefropatia do contraste é uma causa comum de IRA em pacientes hospitalizados que são submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos com uso de contraste radiológico endovenoso (73). A incidência depende muito da população em questão. Os pacientes de maior risco são os diabéticos e os que apresentam perda de função renal prévia. A IRA relacionada ao uso do contraste radiológico endovenoso está associada com elevada morbimortalidade (74).

Nos últimos três anos, o interesse pelo uso da N-acetilcisteína (NAC) na prevenção da nefropatia do contraste vem crescendo (75). Estudos iniciais mostraram redução na incidência de nefropatia com o uso da NAC (76). Estudos subseqüentes mostraram resultados variados (77). Recentemente, um grande estudo confirmou o efeito benéfico do uso desse agente (78). Atualmente, a NAC está sendo recomendada rotineiramente como terapia preventiva, juntamente com contraste de baixa osmolaridade e hidratação endovenosa, em pacientes com função renal reduzida (79).

Contudo, os achados de uma recente meta-análise não suportam o uso rotineiro da NAC na prevenção da nefropatia do contraste (80). Outra revisão sistemática encontrou resultados estatísticos fracamente significativos e recomenda novos estudos randomizados (81).

Anfotericina B

A anfotericina B há muito vem sendo utilizada como agente de primeira escolha para tratamento de infecções fúngicas graves. Contudo, é uma substância com potencial risco nefrotóxico (82). A sua nefrotoxicidade é caracterizada por uma IRA não-oligúrica devido à NTA. Frequentemente, é acompanhada de hipocalcemia e hipomagnesemia (82). Alguns estudos estão disponíveis, avaliando os fatores de risco envolvidos na IRA pela anfotericina (83). Um estudo recente, realizado por Luber (83), indicou que fatores de risco independentes são a dose cumulativa e outras substâncias nefrotóxicas (ciclosporina) usadas concomitantemente com a anfotericina. Em outro estudo, conduzido por Fisher (84), os fatores de risco independentes para a nefrotoxicidade da anfotericina incluíam dose, peso do paciente, uso de diuréticos e creatinina anormal. Drogas menos nefrotóxicas, como as preparações lipossomais da anfotericina (85), apresentam um limitador, que é seu elevado custo.

Diagnóstico

A história e o exame físico muitas vezes revelam a causa da IRA. A revisão do prontuário do paciente pode fornecer informações esclarecedoras, auxiliando o diagnóstico, como episódios de hipotensão, uso de drogas nefrotóxicas e contrastes radiológicos.

Porém, uma questão fundamental reside no diagnóstico precoce da vasoconstrição renal, antes da ocorrência da disfunção tubular, para prevenir a progressão para a IRA estabelecida.

Dessa forma, vários testes têm sido utilizados, como o desafio hídrico, que nesses pacientes pode acarretar sobrecarga de volume, congestão pulmonar, hipóxia, necessidade prematura de ventilação mecânica e hemodiálise; a avaliação do sedimento e da bioquímica urinária, com a pesquisa de cilindros granulosos, eosinofilia, osmolaridade urinária e fração de excreção de sódio; e, ainda, a relação uréia/creatinina plasmática e o eco-Doppler renal.

Muitos desses testes podem sofrer a interferência do uso de drogas, do estado nutricional, da idade e de outras patologias associadas.

Marcadores radiológicos/não-radiológicos e a ressonância nuclear magnética vêm sendo utilizados como novas técnicas para o diagnóstico e estudo da IRA. Ainda, a microscopia fluorescente com dois fótons vem surgindo como uma ferramenta poderosa para descrever vários processos fisiológicos e patológicos em animais vivos no nível subcelular (86), como na apoptose. Tais processos foram bem documentados por Dagher (2).

Diversos biomarcadores têm sido propostos para o diagnóstico precoce da IRA, e muitos ainda estão sob investigação (19). Como menciona Bonventre (87), no momento, não existe marcador equivalente à troponina para a cardiopatia isquêmica na IRA. Podemos citar como exemplos a *kidney injury molecule-1* (KIM-1) (88), a interleucina 8 (89) e as enzimas tubulares (89). Aqui, fatores como custo/benefício e disponibilidade de marcadores sensíveis para monitoramento de sua efetividade são os maiores entraves.

A KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana tipo 1 que está supra-regulada na regeneração pós-isquêmica de rins de ratos (87). Outros estudos mostraram que a KIM-1 também é um indicador de IRA por cisplatina, ácido fólico e S-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-L-cisteína (TFEC). É encontrada em níveis elevados na urina de pacientes com IRA de etiologia isquêmica, quando comparada a outras causas de IRA e doença renal crônica. Está expressa nas células epiteliais tubulares proximais de pacientes com NTA. Não há sua expressão em rins humanos normais, o que leva a concluir que esta glicoproteína é um marcador de dano aos tecidos renais (87).

Fica claro que se faz necessário o desenvolvimento de processos para a detecção precoce da IRA, que sejam baratos e facilmente aplicáveis e, dessa forma, possibilitem intervenções efetivas, capazes de prevenir ou reduzir o curso da lesão renal aguda.

Prevenção e tratamento

Fluidos, hematócrito e saturação venosa de O₂

É de grande importância a otimização hemodinâmica (pressão arterial média acima de 65 mmHg) e do volume intravascular efetivo na prevenção e tratamento da IRA. Contudo, a natureza dos fluidos (cristalóides ou colóides) e os alvos ideais a serem alcançados para a recuperação volumétrica continuam sendo um capítulo a ser solucionado.

Apesar de não existirem estudos com suficiente poder estatístico comparando cristalóides e colóides sintéticos, duas meta-análises avaliando o risco absoluto de morte evidenciaram ausência de diferença em uma e aumento de 4% na mortalidade com o uso de colóides em outra.

Outra meta-análise (Cochrane) não evidenciou redução no risco de morte com o uso de colóides (sintéticos e albumina), quando comparado com o de cristalóides (90).

Uma meta-análise feita pelo Cochrane Injuries Group encontrou uma mortalidade 64% maior associada ao uso de albumina em pacientes de UTI, quando comparado com o uso de cristalóides (91). Contudo,

outro estudo, também comparando o uso de cristalóides e albumina, após 28 dias, não encontrou diferença no desfecho entre os pacientes (92).

Ambos, cristalóides e albumina, podem ser usados. Contudo, considerando que a albumina tem alto custo de produção e pode desencadear reações de hipersensibilidade e possibilitar a transmissão viral, os cristalóides devem ser a primeira opção na reposição de volume dos pacientes criticamente enfermos (4).

Quanto à saturação venosa de oxigênio, esta deve atingir valores acima de 70%. A manutenção de um hematócrito acima de 30% contribuiu para esse objetivo (93).

Glicocorticóides

Um recente estudo, avaliando o uso de hidrocortisona (50 mg 6/6 h) em pacientes com choque séptico, mostrou uma redução na mortalidade quando comparado com o uso de placebo (94). Não foram relatados os resultados quanto à função renal, mas chamam a atenção quanto à associação da IRA com o choque séptico (38% em pacientes com culturas negativas e 51% em pacientes com culturas positivas) (95).

Vasopressores

O uso da norepinefrina é preferível ao da dopamina na tentativa de restaurar a pressão arterial e o fluxo sanguíneo renal sem comprometimento da função renal, principalmente em pacientes sépticos, caracterizados por uma vasodilatação sistêmica e por uma perda da auto-regulação renal (96).

Contudo, recente artigo (93) publicado discorda quanto ao uso da norepinefrina, sendo favorável ao uso da vasopressina. Justifica pelo fato da vasopressina promover uma vasoconstrição da arteríola aferente e, conseqüentemente, aumentar a pressão de filtração e a TFG.

Uma revisão sistemática conduzida por Katz (8) mostrou não existirem evidências suficientes na literatura que suportem o uso rotineiro da dopamina em baixas doses (dopa renal) como opção para a proteção da função renal na sépsis grave ou choque séptico. Ainda, a dopamina pode precipitar complicações metabólicas e cardiovasculares sérias nos pacientes criticamente enfermos (96).

Diuréticos

Apesar do seu uso disseminado, apenas alguns pequenos estudos avaliaram o papel dos diuréticos de alça na IRA estabelecida (96). Na ausência de estudos

multicêntricos e randomizados, doses elevadas de diuréticos de alça devem ser usadas com cautela em pacientes graves com IRA (96). Nos pacientes com oligúria sustentada e em uso de altas doses de diuréticos, o mesmo deve ser retirado. Nos pacientes que respondem ao uso de diuréticos, estes devem ser usados de forma contínua, devido à sua maior efetividade e menor toxicidade, quando comparados com as doses em *bolus* (97).

Tratamentos específicos

Entre os tratamentos específicos com anti-TNF- α , inibidores do fator de ativação plaquetário, inibidores da óxido nítrico sintase, antagonistas endoteliais, inibidores do metabolismo do ácido araquidônico, peptídeo natriurético, inibidores da adesão leucocitária e inibidores da coagulação, somente este último, representado pela proteína C ativada, mostrou sucesso terapêutico. Isso se deve à combinação de efeitos na coagulação, fibrinólise e inflamação. Ela pode reduzir a coagulação intravascular disseminada e os trombos microvasculares (93). A proteína C ativada é o primeiro agente biológico aprovado pelo Food and Drug Administration para o tratamento da sépsis (98) em pacientes com APACHE ≥ 25 .

A regeneração das células tubulares renais após a IRA está na dependência da participação dos fatores de crescimento. Destes, podemos citar o *epidermal growth factor* e o *insulin-like growth factor*. Em modelos experimentais de lesão renal, a expressão desses fatores e o número de seus receptores estão aumentados. Sua administração em ratos com isquemia renal sustentou a recuperação da função renal e reduziu a mortalidade (99-101). Contudo, estudos clínicos não conseguiram reproduzir esses achados (102,103).

Os potenciais tratamentos para a IRA são desanimadores no momento. Isso se deve provavelmente a três fatores: primeiro, os modelos animais (oclusão das artérias renais) não são adequados para estudo da NTA em humanos, superestimando-se o fator hemodinâmico; segundo, a IRA é multifatorial em pacientes gravemente enfermos, resultando da combinação de isquemia, sépsis, drogas e contrastes nefrotóxicos; terceiro, os modelos experimentais administram as drogas antes da agressão renal, uma conveniência raramente possível nos pacientes graves (96).

Insulinoterapia

O controle rigoroso da glicemia resulta em uma significativa redução da mortalidade e da necessidade de diálise na IRA. Essa afirmação foi confirmada por

um estudo randomizado com 1.485 pacientes, comparando uso da insulina para o rígido controle da glicemia (80-110 mg/dL) com tratamento convencional, isto é, uso da insulina somente se a glicemia exceder 215 mg/dL, na tentativa de manter a glicemia entre 180 e 220 mg/dL. O grupo com o controle rigoroso apresentou menor mortalidade (4,6 *versus* 8%, $p < 0,04$), e a necessidade de hemodiálise foi 41% menor (104).

Novos estudos sugerem a manutenção de uma glicemia até 145 mg/dL (105).

Tratamento dialítico

Apesar da preferência de muitos médicos pela hemodiálise contínua ao invés da intermitente, em pacientes graves, com sobrecarga de volume e instabilidade cardiovascular, não há evidência conclusiva que sustente a superioridade de uma das técnicas (96,106). Os estudos comparativos têm se mostrado metodologicamente falhos ou não mostram diferença significativa nos desfechos (96).

Atualmente, uma opção razoável é a escolha do método de acordo com a disponibilidade técnica e os recursos humanos, bem como as características individuais do paciente. Muitos consideram as técnicas como complementares e não como competitivas (96).

A diálise peritoneal deve ser utilizada somente se outros métodos dialíticos não estiverem disponíveis (4).

Remoção extracorpórea de mediadores inflamatórios

Muitos estudos têm relatado a retirada de mediadores inflamatórios através da hemodiálise contínua (107). As citocinas são removidas principalmente por adsorção, que é limitada pela rápida saturação das membranas do dialisador (108). A maioria dos estudos não demonstra uma redução sustentada na concentração plasmática das citocinas com a hemodiálise contínua (107). Além disso, há uma remoção equivalente de inibidores inflamatórios (108). O fato de a eliminação simultânea de citocinas antiinflamatórias poder anular o efeito benéfico da remoção dos mediadores inflamatórios segue controverso. Muitas estratégias, incluindo a combinação de filtração plasmática com adsorção, vêm sendo testadas com a finalidade de melhorar a remoção dos mediadores inflamatórios, através do uso de membranas altamente permeáveis e elevada taxa de ultrafiltração (> 2 L/h). No momento, não fica claro quais os mediadores devem ser removidos e em que momento e condições esse processo pode trazer vantagens para os pacientes. Ainda, qualquer tentativa de

aumentar substancialmente a remoção não-específica de mediadores pode depletar o paciente de nutrientes valiosos, como a albumina, hormônios, vitaminas e antibióticos, ocasionando efeitos deletérios.

CONCLUSÃO

Nesses últimos anos, apesar dos conhecimentos adquiridos sobre a IRA, a incidência nos pacientes hospitalizados e a mortalidade relacionada permanecem elevadas. Contudo, o futuro mostra-se promissor quanto à possibilidade de diagnósticos precoces e intervenções efetivas. Dessa forma, seremos capazes de prevenir ou abreviar o curso da IRA e, conseqüentemente, reduzir sua mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60.
2. Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2188-98.
3. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J.* 1941;1:427-32.
4. Dudley C. Maximizing renal preservation in acute renal failure. *BJU Int.* 2004;94(8):1202-6.
5. Racusen LC, Nast CC. Renal histopathology, urine cytology, and cytopathology in acute renal failure. In: Schrier RW, editor. *Atlas of diseases of the kidney.* Philadelphia: Blackwell Science. 1999. Pp. 1-9, 12.
6. Teschan PE, Post RS, Smith LH Jr, et al. Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. I. Clinical characteristics. *Am J Med.* 1955;18(2):172-86.
7. Smith LH Jr, Post RS, Teschan PE, et al. Post-traumatic renal insufficiency in military casualties. II. Management, use of an artificial kidney, prognosis. *Am J Med.* 1955;18(2):187-98.
8. Katz DV, Troster EJ, Vaz FA. [Dopamine and kidney in sepsis: a systematic review]. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(3):317-25.
9. Liano F, Garcia-Martin F, Gallego A, et al. Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: a forward analysis of 228 cases. *Nephron.* 1989;51(3):307-13.
10. Pascual J, Orofino L, Liano F, et al. Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(1):25-30.
11. Spurney RF, Fulkerson WJ, Schwab SJ. Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med.* 1991;19(1):8-11.
12. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
13. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA.* 2003;289(6):747-51.
14. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(2):191-8.
15. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg.* 1994;78(1):143-9.
16. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1489-95.
17. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med.* 1984;100(3):352-7.
18. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *J Nephrol.* 1999;12 Suppl 2:S142-51.
19. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004;114(1):5-14.
20. Conger JD, Robinette JB, Schrier RW. Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest.* 1988;82(2):532-7.
21. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Doby DC, Schrier RW. Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. Functional, morphological, and mitochondrial studies. *J Clin Invest.* 1984;74(5):1830-41.
22. Arnold PE, Van Putten VJ, Lumlertgul D, Burke TJ, Schrier RW. Adenine nucleotide metabolism and mitochondrial Ca²⁺ transport following renal ischemia. *Am J Physiol.* 1986;250(2 Pt 2):F357-63.
23. Neumayer HH, Wagner K. Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem: outcome of two prospective, randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 10:S170-7.
24. Mason J, Torhorst J, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int.* 1984;26(3):283-93.

25. Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl):S235-40.
26. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest.* 1989;83(1):336-42.
27. Edelstein C, Schrier R. The role of calpain in renal proximal tubular and hepatocyte injury. In: Wang KKW, Yuen PW, editor. *Calpain: pharmacology and toxicology of calcium-dependent protease.* Philadelphia: Taylor & Francis; 1999. Pp. 307-29.
28. Shi Y, Melnikov VY, Schrier RW, Edelstein CL. Downregulation of the calpain inhibitor protein calpastatin by caspases during renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;279(3):F509-17.
29. Molitoris BA, Chan LK, Shapiro JI, Conger JD, Falk SA. Loss of epithelial polarity: a novel hypothesis for reduced proximal tubule Na⁺ transport following ischemic injury. *J Membr Biol.* 1989;107(2):119-27.
30. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000;407(6805):770-6.
31. Levine JS, Lieberthal W. Terminal pathways to cell death. In: Molitoris BA, Finn WF, editors. *Acute renal failure.* 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. Pp. 30-59.
32. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.* 2000;407(6805):784-8.
33. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest.* 2002;109(1):41-50.
34. Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(3):301-8.
35. Kelly KJ, Plotkin Z, Dagher PC. Guanosine supplementation reduces apoptosis and protects renal function in the setting of ischemic injury. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1291-8.
36. Dagher PC. Modeling ischemia in vitro: selective depletion of adenine and guanine nucleotide pools. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(4):C1270-7.
37. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science.* 1998;281(5381):1312-6.
38. Garcia-Calvo M, Peterson EP, Leiting B, Ruel R, Nicholson DW, Thornberry NA. Inhibition of human caspases by peptide-based and macromolecular inhibitors. *J Biol Chem.* 1998;273(49):32608-13.
39. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int.* 1999;56(4):1295-8.
40. Hortelano S, Castilla M, Torres AM, Tejedor A, Bosca L. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(12):2315-23.
41. van de Water B, Tijdens IB, Verbrugge A, et al. Cleavage of the actin-capping protein alpha -adducin at Asp-Asp-Ser-Asp633-Ala by caspase-3 is preceded by its phosphorylation on serine 726 in cisplatin-induced apoptosis of renal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2000;275(33):25805-13.
42. Kaushal GP, Kaushal V, Hong X, Shah SV. Role and regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to renal tubular epithelial cells. *Kidney Int.* 2001;60(5):1726-36.
43. Daemen MA, de Vries B, van't Veer C, Wolfs TG, Buurman WA. Apoptosis and chemokine induction after renal ischemia-reperfusion. *Transplantation.* 2001;71(7):1007-11.
44. Sano K, Fujigaki Y, Miyaji T, et al. Role of apoptosis in uranyl acetate-induced acute renal failure and acquired resistance to uranyl acetate. *Kidney Int.* 2000;57(4):1560-70.
45. Daemen MA, van 't Veer C, Denecker G, et al. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest.* 1999;104(5):541-9.
46. Mocanu MM, Baxter GF, Yellon DM. Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *Br J Pharmacol.* 2000;130(2):197-200.
47. Cursio R, Gugenheim J, Ricci JE, et al. A caspase inhibitor fully protects rats against lethal normothermic liver ischemia by inhibition of liver apoptosis. *Faseb J.* 1999;13(2):253-61.
48. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:217-45.
49. Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature.* 2000;407(6805):789-95.
50. Chou JJ, Li H, Salvesen GS, Yuan J, Wagner G. Solution structure of BID, an intracellular amplifier of apoptotic signaling. *Cell.* 1999;96(5):615-24.
51. Lorz C, Ortiz A, Justo P, et al. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(7):1266-77.
52. Meldrum KK, Meldrum DR, Hile KL, et al. p38 MAPK mediates renal tubular cell TNF-alpha production and TNF-alpha-dependent apoptosis during simulated ischemia. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(2):C563-70.

53. Oliver J, MacDowell M, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest.* 1951;30(12:1):1307-439.
54. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Edelstein CL, Schrier RW. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. *Kidney Int.* 2001;59(3):932-40.
55. Schnermann J, Homer W. Smith Award lecture. The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiological relevance. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1681-94.
56. Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH. Ischemia-induced loss of epithelial polarity. Role of the tight junction. *J Clin Invest.* 1989;84(4):1334-9.
57. Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of ischemic acute renal failure. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 1041-70.
58. Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(5):1691-5.
59. Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS. In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest.* 1996;97(10):2377-83.
60. Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(13):6770-4.
61. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Nemenoff RA, Ling H, Edelstein CL, Schrier RW. Effect of nitric oxide donors on renal tubular epithelial cell-matrix adhesion. *Kidney Int.* 1999;55(6):2281-8.
62. Atanasova I, Burke TJ, McMurtry IF, Schrier RW. Nitric oxide synthase inhibition and acute renal ischemia: effect on systemic hemodynamics and mortality. *Ren Fail.* 1995;17(4):389-403.
63. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7:25-9.
64. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ, 2nd. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation (1). *N Engl J Med.* 1988;319(11):689-98.
65. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987;32(1):1-12.
66. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
67. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):937-40.
68. Dunn MJ. Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):976-7.
69. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol.* 1984;4(1):1-6.
70. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563-72.
71. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis.* 1989;13(2):127-30.
72. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet.* 1993;341(8841):335-9.
73. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):177-82.
74. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103(5):368-75.
75. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug. *N Engl J Med.* 2000;343(3):210-2.
76. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343(3):180-4.
77. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62(6):2202-7.
78. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(5):553-8.
79. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA.* 2003;289(5):606-8.
80. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):761-9.
81. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic

- review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(4):1366-74.
82. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis.* 1998;26(2):334-8.
 83. Lubner AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(2):267-71.
 84. Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, McKeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for Amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med.* 1989;87(5):547-52.
 85. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs.* 1998;55(4):585-612.
 86. Denk W, Strickler JH, Webb WW. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science.* 1990;248(4951):73-6.
 87. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2199-210.
 88. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
 89. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):405-14.
 90. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000567.
 91. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ.* 1998;317(7153):235-40.
 92. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
 93. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004;351(2):159-69.
 94. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7):862-71.
 95. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-23.
 96. De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(3):792-805.
 97. Martin SJ, Danziger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med.* 1994;22(8):1323-9.
 98. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1027-30.
 99. Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, Messina JM, Galvao C. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 1989;84(6):1757-61.
 100. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2281-7.
 101. Hirschberg R, Ding H. Mechanisms of insulin-like growth factor-I-induced accelerated recovery in experimental ischemic acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24(4):211-9.
 102. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(6):2423-32.
 103. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, Hammerman MR, Miller SB. Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol.* 1997;272(2 Pt 2):F257-9.
 104. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
 105. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290(15):2041-7.
 106. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):875-85.
 107. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med.* 1999;25(9):903-10.
 108. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):846-53.

PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS MACROSCÓPICAS DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR

MAJOR MACROSCOPIC CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE UPPER URINARY TRACT

Daniela Copetti Santos, Daiana Benck Porsch, Liana Bertolin Rossato, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes

RESUMO

Praticamente um terço de todas as malformações congênicas é encontrado no sistema urogenital. A grande maioria das anormalidades do trato urinário tem pouco efeito no feto dentro do útero. Mesmo malformações letais para os neonatos não comprometem os fetos, uma vez que a placenta e a mãe administram a função hidrostática renal. As principais malformações do trato urogenital são: agenesia renal, persistência de lobação fetal, fusão renal ou rim em ferradura, duplicação de ureter, obstrução ureteral ou ectopia dos ureteres, rim supranumerário e rim ectópico. Em termos de clínica médica, as ferramentas mais usadas na investigação das malformações do trato urinário são os exames de imagem. A identificação desses distúrbios é importante para a manutenção dos pacientes. Esta revisão busca descrever as principais malformações renais, contribuindo para o desenvolvimento da nefrogenética.

Unitermos: Malformações congênicas, trato urinário superior, anomalias renais.

ABSTRACT

Almost 1/3 of all congenital malformations are found in the urogenital tract. Most urinary tract abnormalities have little impact on fetus development. Even newborn lethal malformations do not represent a difficulty for the fetus, since the placenta and the mother manage the renal hydrostatic function. Major urogenital tract anomalies are renal agenesis, persistent fetal lobation, horseshoe kidney, ureteral duplication, ureteral obstruction or ectopic ureter, supernumerary kidney and ectopic kidney. Imaging examinations are the most common tools used in the clinical investigation of urinary tract malformations. The identification of these disorders is important for patient maintenance. This review reports the major renal anomalies, thus contributing to the development of nephrogenetics.

Keywords: Congenital malformation, upper urinary tract, renal anomalies.

Grupo de Estudos em Nefrogenética (GEN), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Ane Nunes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Hemodiálise, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295, Fax: (51) 2101-8121. E-mail: ane.nunes@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O aparelho urinário é o terceiro sistema mais afetado por malformações congênicas, precedido pelo sistema nervoso central e pelo sistema cardiovascular. As malformações podem variar desde anomalias de pouca importância clínica até alterações dismórficas severas e potencialmente letais, como a agenesia renal (1).

As malformações renais podem ser classificadas em macroscópicas e microscópicas, sendo que o somatório de lesões microscópicas pode alterar as características macroscópicas. Tais alterações podem comprometer a superfície (rim lobular), o volume (hipoplasia e hipertrofia), o número (agenesia renal, rim duplo fundido, rim supranumerário), a migração (ectopia simples, cruzada sem fusão e cruza-

da com fusão) ou a rotação dos rins (reversa e super-rotação).

Malformações microscópicas são anomalias que afetam os diversos segmentos dos néfrons e/ou túbulos coletores intra-renais, podendo comprometer os rins setorial, universal, uni ou bilateralmente, e causar prejuízo funcional, dependendo da gravidade e extensão das lesões. Por afetarem estruturas microscópicas, não têm interesse cirúrgico, pois é impossível corrigi-las. O somatório de malformações microscópicas pode comprometer a superfície e o volume dos rins.

Praticamente um terço de todas as malformações congênitas é encontrado no sistema urogenital. A grande maioria das anormalidades do trato urinário tem pouco efeito no feto dentro do útero. Mesmo malformações letais para os neonatos não comprometem os fetos, uma vez que a placenta e a mãe administram a função hidrostática renal (1).

Agenesia renal

A agenesia renal unilateral é relativamente comum e ocorre aproximadamente uma vez em cada 1.000 recém-nascidos. Os homens são afetados com maior frequência do que as mulheres, e, geralmente, é o rim esquerdo que está ausente (figura 1). Frequentemente, a

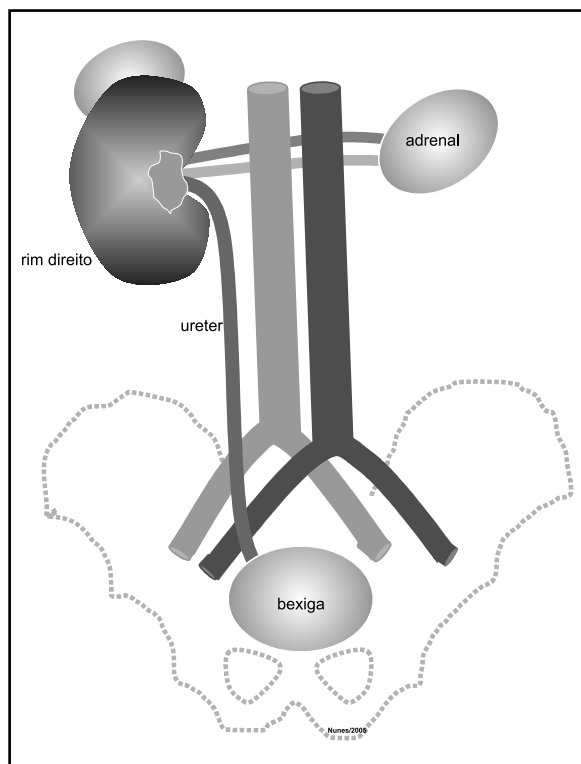


Figura 1. Agenesia do rim esquerdo com respectiva agenesia ureteral.

ausência unilateral de um rim não causa nenhum sintoma e, usualmente, não é descoberta durante a infância, pois, em geral, o outro rim apresenta uma hipertrofia compensatória e executa as funções do rim que falta. Deve-se suspeitar de agenesia renal unilateral em crianças com somente uma artéria umbilical. Quando a agenesia é descoberta na infância, normalmente é detectada durante a avaliação de outras anomalias congênitas ou por causa de sintomatologia urinária.

A agenesia renal bilateral está associada ao oligodramnio, pois pouca ou nenhuma urina é excretada para a cavidade amniótica. Com um volume de fluido amniótico diminuído, na ausência de outros fatores causais, tais como ruptura das membranas fetais, geralmente existem anomalias do trato urinário. A ausência bilateral dos rins ocorre em 1:3.000 nascimentos e é incompatível com a vida pós-natal. Essas crianças têm um aspecto facial característico: olhos muito separados e pregas epicânticas, orelhas em posição baixa, nariz largo e achatado, queixo recuado e defeitos nos membros. A estabilidade dos eletrólitos fetais não está prejudicada, pois ela é controlada pelas trocas através da membrana placentária. A maioria das crianças com agenesia renal bilateral morre pouco depois do nascimento ou durante os primeiros meses de vida.

A ausência dos rins ocorre quando os divertículos metanéfricos não se desenvolvem, ou quando os primórdios dos ureteres degeneram. Quando o divertículo metanéfrico não penetra no mesoderma, há ausência do desenvolvimento renal, pois os túbulos coletores não induzem a formação dos néfrons pela massa de mesoderma metanéfrico. A agenesia renal, provavelmente, tem uma etiologia multifatorial (2).

Persistência de lobação fetal

Os segmentos terminais dos brotos induzem a diferenciação de áreas adjacentes dos blastemas. Nas fases mais precoces do desenvolvimento, os rins primitivos apresentam superfície irregular, que lembra um cacho de uvas. Com o crescimento, essa superfície deve regularizar-se de maneira a não deixar vestígios. Se houver uma parada no processo de regularização, o rim, uni ou bilateralmente, exibirá um aspecto lobular de grau muito variável – o “rim lobulado” ou “fetal” (figura 2). Essa anormalidade, habitualmente, não acarreta qualquer repercussão funcional, exceto se for acompanhada de malformações dos néfrons e/ou dos ductos coletores intra-renais (3).

Normalmente, a lobulação está presente até os 4 ou 5 anos de idade e persiste além do tempo considerado, devido a uma inconseqüência anatômica variável. Embora muitos autores acreditem que a persistência da lobação fetal represente uma relativa imaturidade do desenvolvimento renal, todas as funções renais estuda-

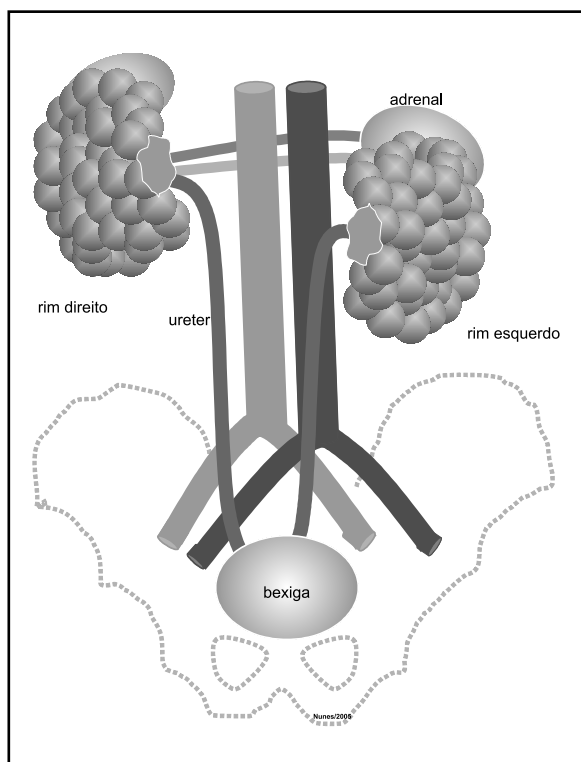


Figura 2. Persistência de lobação fetal bilateral.

das indicam maturidade normal. Ocasionalmente, o diagnóstico de disgenesias císticas é feito por solicitação. Quando a lobulação é apalpada ou examinada clinicamente, solicita-se um raio X para a observação da forma anormal do rim (4).

Fusão renal (rim em ferradura)

É conseqüência da fusão dos segmentos mais inferiores dos blastemas. Como decorrência, há um desvio do eixo bipolar de cada unidade renal. O ponto de convergência desses eixos situa-se na linha média abaixo do nível dos rins, e não acima, como seria o normal. A subida normal dos rins fundidos é impedida, pois ficam presos à raiz da artéria mesentérica inferior. O grau de fusão renal é muito variável, desde uma pequena faixa de tecido fibroso até o parênquima com características normais. O tecido que os une é chamado istmo, e quando este é parenquimatoso, há cálices nessa região. Os cálices situam-se medialmente aos bacinetes respectivos, e não lateralmente, como seria o normal. Assim, sempre que se encontrar inversão do ponto de convergência dos eixos bipolares e cálices medialmente aos bacinetes, impõe-se o diagnóstico de rim em ferradura. Usualmente, um rim em ferradura

não apresenta sintomas, porque seu sistema coletor se desenvolve normalmente, e os ureteres abrem-se na bexiga (3). Ocorre em 1:500 pessoas. Cerca de 7% das pessoas com a síndrome de Turner têm rim em ferradura. Geralmente, o grande rim em U fica no hipogástrico, anterior às vértebras lombares inferiores (figura 3).

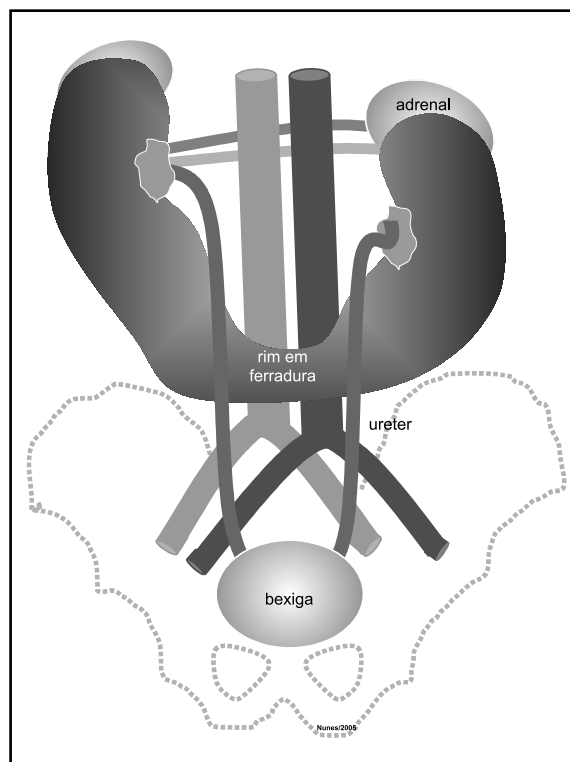


Figura 3. Rim em ferradura.

Quando o fluxo urinário é impedido, podem aparecer sinais e sintomas de obstrução e/ou infecção. Os tumores de Wilms são duas a oito vezes mais freqüentes em crianças com rim em ferradura do que na população em geral (2).

Mais raramente, a fusão se faz pelos pólos superiores, pelos dois pólos ou pelo meio. A fusão pode ocorrer também na ectopia cruzada, em geral entre o pólo inferior do rim normal e o superior do ectópico. Com grande freqüência, coexistem anomalias da pelve, dos ureteres e, sobretudo, vasculares. Assim, a fusão predispõe o rim a várias afecções (5).

A fusão renal é a mais freqüente das anomalias de fusão, e o istmo e os vasos anômalos não criam, obrigatoriamente, dificuldade para uma boa drenagem pilouretal (3).

Duplicação de ureter

São comuns as duplicações da parte abdominal do ureter e pelve renal. Essas anomalias resultam da divisão do divertículo metanéfrico (broto do ureter). A extensão da duplicação depende de quão completa for a divisão do divertículo. A divisão incompleta do primórdio do ureter resulta em um rim dividido com um ureter bífido (figura 4). A divisão completa resulta em um rim duplo com ureter bífido ou em ureteres separados. Um rim supranumerário, com seu próprio ureter, provavelmente resulta da formação de dois divertículos do ureter.

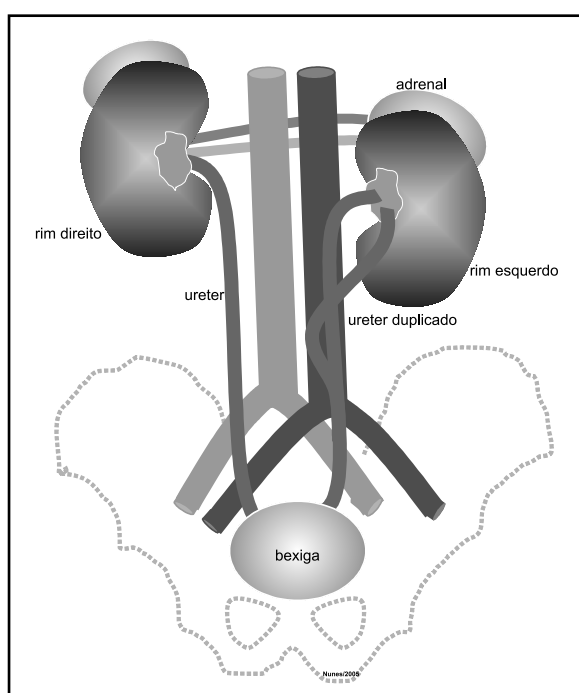


Figura 4. Duplicação do ureter incompleta.

O ureter duplo não é uma anormalidade incomum, e a duplicação pode ser parcial ou completa (figura 5). Se dois ureteres completamente separados existem de um lado, os dois orifícios dos ureteres estão geralmente presentes sobre a mesma borda ureteral (2).

Obstrução ureteral (ureter ectópico)

O ureter ectópico pode abrir-se em qualquer lugar, exceto na bexiga. Em 70% dos casos, associa-se com duplicação do ureter; nos demais, com outras anomalias (5). Nos homens, geralmente os ureteres ectópicos abrem-se no colo da bexiga ou na parte prostática da uretra, mas podem desembocar no ducto deferente,

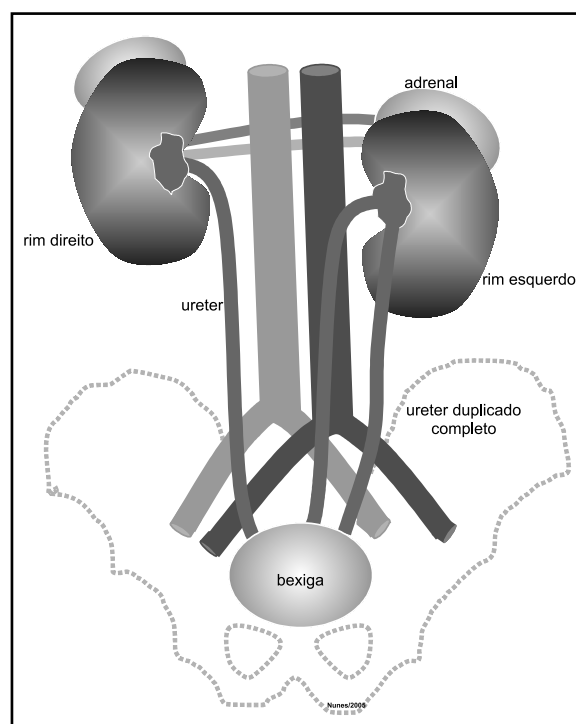


Figura 5. Duplicação completa do ureter.

utrículo prostático ou vesícula seminal. Nas mulheres, os orifícios de ureteres ectópicos podem estar no colo da bexiga, uretra, vagina ou vestibulo da vagina. A incontinência é a queixa comum resultante de um orifício ectópico do ureter, pois a urina que flui por esse orifício não vai para a bexiga; em vez disso, ela goteja continuamente da uretra, nos homens, e/ou da vagina, nas mulheres (2). Além disso, em ambos os sexos, a abertura pode se fazer no ápice do trígono vesical, colo da bexiga, reto, parede abdominal anterior ou em "cloaca". É mais diagnosticada na mulher, pois no homem é geralmente assintomática (5).

A ectopia do ureter ocorre quando o mesmo não é incorporado pela parte posterior da bexiga. Em vez disso, ele é carregado, caudalmente, com o ducto mesonéfrico e é incorporado pela porção caudal da parte vesical do seio urogenital. Como essa parte do seio torna-se a uretra prostática nos homens e a uretra nas mulheres, é compreensível a localização comum dos orifícios dos ureteres ectópicos. Quando dois ureteres se formam de um lado, usualmente eles se abrem na bexiga. Em alguns homens, o ureter extraordinário é levado caudalmente e drena no colo da bexiga ou na parte prostática da uretra (2).

Além de anomalias congênitas, cicatrizes, cálculos e tumores, a obstrução ureteral pode ser causada por complicação cirúrgica, gravidez, câncer da próstata e do colo uterino, hematomas retroperitoneais, etc. Sua im-

portância decorre do fato de provocar hidronefrose e facilitar infecções no sistema urinário (5).

Rim supranumerário

É raro e de diagnóstico praticamente impossível. A pessoa apresenta pelve própria, que se abre quase sempre no ureter normal do mesmo lado. Raras vezes, tem ureter independente, que pode desaguar em sede anômala (5).

Geralmente, ocorre por uma duplicação completa de rins, pelve e ureter, causada por uma divisão do blastema nefrogênico à frente, ou pelo tempo de união dos brotos uretéricos (figura 6). Ocorre uma condição igual em qualquer um dos dois lados, e poderá também ser bilateral. O rim supranumerário é geralmente mais estreito e situa-se inferiormente. O ureter do rim supranumerário usualmente liga-se ao ureter do rim superior; assim, é um ureter comum aberto dentro da bexiga no lado afetado. Ocasionalmente, seja como for, o ureter do rim supranumerário é separado do orifício da bexiga.

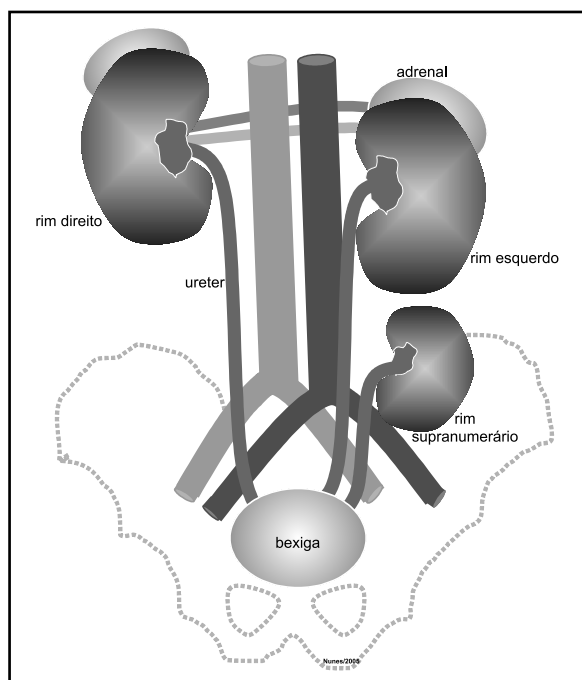


Figura 6. Rim supranumerário com duplicação completa do rim esquerdo.

Diferentemente da situação da duplicação parcial, a cápsula que fornece sangue dos rins supranumerários é inteiramente separada da parte do rim regular do mesmo lado. O diagnóstico de rim supranumerário é feito por pielografia intravenosa, mas, freqüentemente, fun-

ções acessórias dos rins adoentados e pielogramas retrógrados são necessários para demonstrar sua presença (4).

Rim ectópico

Está entre as anomalias mais comuns. Deriva da falta de migração (“subida”) do rim, na vida embrionária, da pelve até sua posição definitiva, e da falta da rotação lateromedial que acompanha a ascensão. Como conseqüências: 1) o rim se encontra em situação baixa (lombar, ilíaca ou pélvica); 2) a forma do rim é alterada, pois o órgão se torna reniforme durante a rotação – o ectópico é quase sempre discóide, com pelve e ureter em posição anterior; 3) o ureter é sempre mais curto que o normal, porém retilíneo; 4) a artéria renal nasce em ponto mais baixo da aorta, correspondente à posição do rim. A vascularização do rim ectópico é quase sempre anômala, com os vasos arteriais emergindo principalmente das aortas distal, ilíaca, mesentérica ou sacral média.

A ectopia congênita deve ser distinguida da ectopia renal torácica, que ocorre na hérnia diafragmática (rim na cavidade pleural ou no mediastino posterior). Deve ser distinguida também na ptose renal, que é o deslocamento do rim após o nascimento. Esta é mais comum no rim direito, em mulheres após gerações repetidas ou em obesos depois de emagrecimento rápido.

A ectopia pode ser unilateral (é a mais comum e mais freqüente no rim esquerdo – figura 7) ou bilateral,

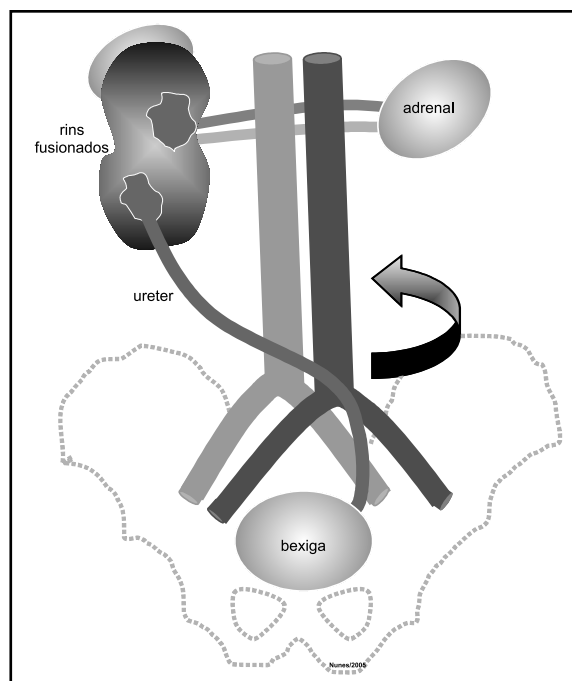


Figura 7. Ectopia do rim esquerdo com fusão.

simples (os dois rins se encontram do lado normal) ou cruzada (quando um rim migra para o lado oposto, e seu ureter cruza a linha média antes de atingir a bexiga). O rim ectópico é sede freqüente de infecção e litíase; além disso, pode comprimir estruturas vizinhas, especialmente vasos e nervos. Essas complicações e a própria anomalia de posição explicam a possibilidade de o rim ectópico simular outras entidades mórbidas, particularmente tumores e inflamações de outros órgãos da região (apendicite, tuberculose ileocecal, tumores do intestino grosso, cistos do ovário, etc.). As anomalias de rotação, isoladas, são raras em rins ectópicos (5).

CONCLUSÕES

Em termos de clínica médica, as ferramentas mais usadas na investigação das malformações do trato urinário são os exames de imagem. A identificação desses distúrbios é importante para a manutenção dos pacientes. Novas ferramentas, principalmente aquelas relacionadas à biologia molecular, deverão contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese renal. Esse breve levantamento sobre as malformações do trato urinário mais comuns serve de base para os es-

tudos relacionados à nefrogenética, uma área que procura compreender a origem fisiomolecular das mais variadas nefropatias, quer sejam congênicas, genéticas ou adquiridas.

REFERÊNCIAS

1. Noronha L, Reichert A, Martins VDM, Sampaio GA, Cat I, Serapião MJ. Estudos das malformações congênicas do aparelho urinário: análise de 6.245 necrópsias pediátricas. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(3):237-43.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic pathology.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
3. Pinheiro M, Macedo A Jr, Srougi M. Retrocaval ureter in children: a rare cause of antenatal hydronephrosis. *Braz J Urol.* 2000;26(2):196-8.
4. Brenner BM, Levine SA. *The kidney.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
5. Kenneth I, Glassberg M. Renal dysplasia and cystic disease of the kidney. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's urology.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. Pp. 2283-323.

CISTOGÊNESE E A EXPRESSÃO DAS POLICISTINAS NOS RINS POLICÍSTICOS

CYSTOGENESIS AND POLYCYSTIN EXPRESSION IN POLYCYSTIC KIDNEYS

Vagner Milani, Cristiane Mattos, Daiana Porsch, Liana Rossato, Elvino Barros, Ane Nunes

RESUMO

A doença renal policística do adulto é uma desordem genética de caráter autossômico dominante, caracterizada pelo progressivo desenvolvimento e crescimento de cistos renais, que podem levar à doença renal terminal durante a fase adulta do indivíduo. Outras manifestações clínicas associadas incluem cistos hepáticos e pancreáticos, hipertensão, aneurismas cerebrais e alterações cardiovasculares. Aspectos celulares e moleculares dos mecanismos de cistogênese envolvem proliferação e apoptose celular, remodelamento da matriz extracelular, secreção e acúmulo de líquidos. Geneticamente heterogênea, na maioria dos casos (~ 85%) são mutações no gene PKD1, localizado no cromossomo 16p13.3, com o segundo gene, PKD2, localizado nos intervalos do cromossomo 4q13-q23, respondendo por 15% de mutações, ambos já seqüenciados e caracterizados, ocorrendo ainda um terceiro gene, PKD3, porém ainda pouco estudado. Existem evidências da interação comum das proteínas policistinas 1 e 2, associadas com proteínas ciliares em rotas de eventos de adesões extracelulares e transportes iônicos, possibilitando a regulação do fluxo de Cl⁻ e Ca²⁺ transmembrana.

Unitermos: Doença renal policística do adulto, biologia molecular, gene PKD1.

ABSTRACT

Adult polycystic kidney disease is an autosomal dominant genetic disorder, characterized by progressive development and growth of renal cysts, which may lead to terminal renal failure during adulthood. Other associated clinical manifestations include hepatic and pancreatic cysts, hypertension, cerebral aneurysms and cardiovascular disorders. Cellular and mononuclear aspects of the mechanisms of cytogenesis comprehend cellular proliferation and apoptosis, remodeling of the extracellular matrix, secretion and accumulation of fluids. This disease is genetically heterogeneous; in most cases (approximately 85%), the gene involved is PKD1, which is located on chromosome 16p13.3. In the remaining cases (15%), the disease is caused by mutational changes in another gene (PKD2), which is located at chromosome intervals 4q13-q23. Both genes have been sequenced and characterized. There is also a third gene, PKD3, which has been little studied. There is evidence of the common interaction of polycystins 1 and 2, associated with ciliary proteins in pathways of extracellular adhesion and ionic transportation events, which promotes the regulation of Cl⁻ and transmembrane Ca²⁺ flow.

Keywords: Adult polycystic kidney disease, molecular biology, PKD1 gene.

INTRODUÇÃO

Os rins policísticos podem ter diversas etiopatogenias. O distúrbio mais conhecido é a doença renal policística autossômica dominante – *autosomal dominant polycystic kidney disease* (ADPKD) –, que tem uma prevalência de 1/600 a 1/1.000. Nos EUA, são mais de 600.000 pacientes, sendo considerada a quarta causa de doença renal terminal, levando 5% dessa população à diálise e ao transplante renal. Estima-se que a ADPKD seja responsável por 6 a 9% de casos de doença renal em estágio terminal na América do Norte e Europa (1-3).

No Brasil, mais especificamente em Porto Alegre, foi realizado um estudo em 975 pacientes de diferentes unidades de hemodiálise. Dos pacientes investigados, 7,6% apresentavam ADPKD como primeira causa de insuficiência renal (4).

A ADPKD se caracteriza basicamente pelo crescimento e desenvolvimento progressivo de cistos renais. Pode manifestar-se também no fígado e pâncreas, além de estar intimamente associada à hipertensão, defeitos cardiovasculares e aneurismas aórticos e cerebrais. Outras manifestações clínicas incluem infecções do trato urinário, hematuria, litíase renal e diverticulose intestinal. Dores abdominais são os sintomas mais comuns nesses pacientes, podendo ser contínuas ou intermitentes, além de cefaléia, devido à hipertensão, onde a atividade do sistema renina-angiotensina representa um papel crucial na sua regulação (5).

Geneticamente heterogênea, na maioria dos casos (80-85%) envolve mutações no gene PKD1, localizado no cromossomo 16p13.3, com o segundo gene, PKD2, localizado nos intervalos do cromossomo 4q13-q23, respondendo por 15% de mutações, ambos já seqüenciados e caracterizados, ocorrendo ainda um terceiro gene, PKD3, ainda pouco estudado (6).

Não existem testes laboratoriais ou achados clínicos para o diagnóstico da doença renal policística, especialmente em sujeitos assintomáticos até a meia idade. A ultra-sonografia, como exame de imagem, tem sido utilizada preferencialmente pelo fato de não necessitar agentes de contraste nem envolver radiação, aliado à facilidade e segurança. A tomografia computadorizada e as imagens por ressonância magnética do abdômen também são técnicas rotineiramente empregadas para a detecção dos cistos renais. Outras possibilidades incluem análises de ligação genética de famílias que apresentam históricos da doença, e, ultimamente, inúmeros trabalhos procuram utilizar marcadores moleculares como ferramentas no diagnóstico precoce da ADPKD (7).

ASPECTOS CELULARES DA CISTOGÊNESE

Na evolução clínica da ADPKD, há a dilatação progressiva de segmentos tubulares e glomerulares. A perda da morfogênese tubular normal em pacientes com ADPKD necessita da atividade coordenada de diferentes elementos, a maioria deles envolvida no crescimento celular, remodelamento da matriz extracelular e secreção de fluidos. A combinação desses mecanismos potenciais da cistogênese leva aos diferentes estágios da doença. A proliferação celular e mudanças extracelulares são, provavelmente, as causas de predisposição, dando início à dilatação das estruturas tubulares. Sem a secreção de fluidos, a proliferação celular dá origem, preferencialmente, à formação de tumores sólidos, nos quais cistos e carcinomas renais coexistem. Por outro lado, mudanças na composição da matriz extracelular resultaram no bloqueio da cistogênese *in vitro*, sugerindo uma interação célula/célula e/ou célula/matriz extracelular. Interações célula/matriz extracelular também são vitais em funções regulatórias e na manutenção da integridade tecidual (8,9).

Estudos da proliferação celular sustentam o conceito de que a predisposição de transformação do epitélio tubular é coordenada pela atividade de outros fatores ambientais necessários para o processo inicial da cistogênese, além de fatores genéticos intrínsecos, como mutações somáticas adicionais ou perda de heterozigossidade.

Aparentemente, o metabolismo da adenosina monofosfato cíclico (cAMP) é o componente central da formação, estimulação de secreção e acúmulo de fluidos císticos. Nas células renais normais, a proliferação celular é inibida pela cAMP; diferentemente, nas células ADPKD, ocorre estimulação de proliferação celular. Há evidências de que a cAMP e fatores de crescimento epiteliais atuam como efeitos complementares na progressão da doença (10).

Níveis consideráveis de RNA mensageiro para colágeno e laminina foram encontrados em rins de camundongos CPK/CPK (CPK = *congenital polycystic kidney*), o modelo animal para PKD recessivo. Em analogia, células PKD em cultura produziram níveis elevados de compostos de colágeno, sugerindo que células epiteliais em matrizes de colágeno podem mudar sua orientação e tipos de formas de interações celulares, envolvendo a polaridade e localização de transportadores de solutos e água.

Outro potencial mediador de secreção de fluidos e solutos em cistos no paciente ADPKD é a Na,K ATPase. O monitoramento dessa enzima nos diferentes estágios de cistogênese em camundongos CPK/CPK

mostrou um aumento circunstancial durante o desenvolvimento de cistos (11).

EXPRESSÃO GÊNICA DAS POLICISTINAS

Os produtos protéicos produzidos pelos genes PKD, policistina-1 e policistina-2, apresentam semelhanças em domínios transmembrana e adesão extracelular, possuindo uma ligação heterodimérica entre ambas através de uma região α -hélice, localizada na porção C-terminal das proteínas. Existem evidências da interação comum em rotas de eventos de adesão extracelular e transporte iônico, possibilitando a regulação do fluxo de Ca^{2+} transmembrana (12).

Ensaio realizado a partir do DNA complementar de toda a extensão do gene PKD1 demonstraram a expressão da policistina *in vitro*. Anticorpos policlonais direcionados contra domínios específicos, extra e intracelulares, precipitaram a policistina-1, permitindo o uso desse grupo de anticorpos para determinar a localização dessa proteína no epitélio renal e em células endoteliais, além de tecidos fetais, adultos e de origem cística. Em rins adultos e néfrons fetais maduros normais, a expressão de policistina é restrita às células epiteliais do néfron distal e células endoteliais vasculares. A expressão no néfron proximal foi observada apenas quando a injúria na proliferação celular foi induzida. Em outros órgãos, a expressão da policistina-1 é limitada ao ducto epitelial no fígado, pâncreas, coração e células específicas do cérebro. Estes indicam que a policistina-1 também desempenha funções de diferenciação epitelial e maturação celular (13).

Um ponto bastante interessante é o fato de a policistina-1 ser menos abundante em tecidos adultos do que em epitélio fetal e sua expressão ser significativamente maior em cistos ADPKD, sugerindo um *feedback* positivo devido a compostos alterados.

Existe uma hipótese de consenso de que as diferentes expressões da doença envolvem os genes PKD1, PKD2 e PKD3 (apesar de este último ainda ter sido alvo de poucos estudos) e resultam de defeitos na interação de fatores envolvidos em uma mesma rota metabólica, provavelmente atuando como cascatas de sinalização na morfogênese tubular. Qian et al. descreveram um domínio *coiled-coil* na porção C-terminal da policistina-1 que se liga especificamente com a porção C-terminal da policistina-2. Quando alguma mutação patogênica ocorre em um dos genes, essa associação física *in vivo* é comprometida (14).

ADPKD tem sido considerada como uma desordem recessiva em nível celular, sendo ambos os alelos PKD1

necessários para sua inativação, onde o primeiro mecanismo desencadeador seria uma mutação germinativa, seguida, então, por uma mutação somática (12).

Atualmente, muitos estudos têm se concentrado na sinalização mecanossensitiva através de cílios primários. A conexão entre estruturas ciliares e ADPKD foi observada a partir de dois modelos animais com rins policísticos de caráter autossômico recessivo, conhecidos como *Oak Ridge polycystic kidney* (ORPK) e CPK. Nos camundongos ORPK homocigotos para uma mutação no gene *Inv*, que codifica a proteína inversina, foi observada a expressão acentuada de cílios primários no epitélio renal (15). Camundongos ORPK afetados por mutação em outro gene, o *Tg737*, codificam uma nova proteína chamada *polaris*, localizada em corpos ciliares basais e no axonema, que apresentam defeitos no desenvolvimento e assimetria ciliar (16). No segundo modelo animal estudado, mutações no gene CPK deram origem à proteína cistina, co-localizada com as proteínas *polaris* e tubulina em células epiteliais renais (17,18).

Trabalhos mais recentes sugerem que o canal policistina-1/policistina-2 está ligado à associação de proteínas microtubulares em cílios primários. A função sensociliar atuaria como evento sinalizador que leva à proliferação e à ativação para transporte de íons. Sinais intracelulares mediados pelas policistinas também incluem regulação de proteínas *G-protein-coupled-receptor proteolysis site* e cascatas de ativação de quinases. Ainda que sejam hipóteses e inferências, parece essencial a presença de proteínas ciliares no mecanismo sensitivo das policistinas (19).

Chaveut et al. relatam rotas alternativas e/ou paralelas atuando a partir de estímulos ciliares e que, através de eventos proteolíticos, clivam as porções N-terminal extracelular e C-terminal intracelular. Esse fragmento de cerca de 200 aminoácidos se transloca ao núcleo, ativando rotas de sinalização celular (quinases e fosfatases) e atuando como modulador de expressão gênica (20,21).

De fato, as policistinas possuem uma ampla atividade relacionada com sinalização de moléculas e rotas metabólicas, assim como vasta distribuição em organismos de todo o reino animal, com exceção apenas de seres unicelulares. Classificadas quanto à estrutura molecular, as chamadas PKD1Like (PKD1, PKD1L1-3 e PKDREJ) possuem uma extensa porção extracelular, 11 domínios transmembrana e curta porção intracelular. A porção REJ (*receptor for egg-jelly*) tem papel crucial nos eventos de sinalização celular e, paralelamente, como pré-requisito na exocitose da vesícula acrossomal por processos de concentração Na^+/Ca^{2+} (22,23).

Outros estudos com o nematódeo *Caenorhabditis elegans* revelaram a expressão da *lov-1* (*location of vulva*),

proteína homóloga às policistinas 1 e 2 na diferenciação e comportamento sexual dessa espécie. Cílios primários neurais localizados na cabeça e na cauda desempenham ainda funções tácteis do ambiente e resposta ao meio. Correlacionando-se com fenótipos císticos renais em mamíferos, esse verme parece ser mais um bom modelo para a ADPKD, além dos murinos, caninos e felinos já estudados (24-28).

Evidências apontam cada vez mais a associação das policistinas 1 e 2 com a formação do canal iônico e a participação de subunidades protéicas na sinalização para o acoplamento estrutural e ativação de rotas metabólicas. Essas ativações, por sua vez, determinam eventos como crescimento, diferenciação, apoptose e remodelamento tecidual, em especial durante a cistogênese (29).

CONCLUSÕES

As terapias propostas se baseiam em protocolos para neoplasias, a partir dos estudos com modelos animais. Até o momento, busca-se a associação de uma mutação genotípica e os processos celulares ocorridos a um quadro clínico e, conseqüentemente, a novos tratamentos com agentes específicos.

Trabalhos experimentais sustentam essa hipótese também durante a progressão da doença, observando as respostas de inibição envolvendo modulação de dieta, suplementação de sódio e potássio, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, *receptores ErbB* e *inibidores da tirosina-quinase*, taxol (paclitaxel), agentes antiinflamatórios, *inibidores MMP* (enzimas zinco-dependentes), modulação da expressão do protooncogene *c-myc* e drogas como lovastatina, inibidor da hidroximetilglutaril-CoA redutase e OPC31260, um receptor antagonista da vasopressina-2 (30,31).

REFERÊNCIAS

1. Afzal AR, Hand M, Ternes-Pereira E, Sagar-Malik A, Taylor R, Jeffery S. Novel mutations in the 3' region of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene. *Hum Genet.* 1999;105(6):648-53.
2. Polycystic Kidney Disease Foundation. Disponível em: <http://www.pkdcure.org>.
3. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990;323(16):1085-90.
4. Nunes A, Roisenberg I, Picolli E, et al. Adult polycystic kidney disease in patients on haemodialysis in the south of Brazil. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2686-7.
5. Calvet JP, Grantham JJ. The genetics and physiology of polycystic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2001;21(2):107-23.
6. Rossetti S, Chauveau D, Walker D, et al. A complete mutation screen of the ADPKD genes by DHPLC. *Kidney Int.* 2002;61(5):1588-99.
7. Gabow PA, Grantham JJ. Polycystic kidney disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Disease of the kidney.* Boston: Little Brown; 1997. Pp. 521-60.
8. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic disease. *Kidney Int.* 1987;31(5):1145-52.
9. Sessa A, Ghiggeri GM, Turco AE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and genetic aspects. *J Nephrol.* 1997;10(6):295-310.
10. Grantham JJ. The Jeremiah Metzger Lecture. Polycystic kidney disease: old disease in a new context. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2002;113:211-24; discussion 224-6.
11. Candiano G, Gusmano R, Altieri P, et al. Extracellular matrix formation by epithelial cells from human polycystic kidney cysts in culture. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1992;63(1):1-9.
12. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(6):788-803.
13. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(12):6397-402.
14. Qian F, Germino FJ, Cai Y, Zhang X, Somlo S, Germino GG. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. *Nat Genet.* 1997;16(2):179-83.
15. Morgan, D, Turnpenny L, Goodship J, et al. Inversin, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the inv mouse. *Nat Genet.* 1998;20(2):149-56.
16. Pazour GJ, San Agustin JT, Follit JA, Rosenbaum JL, Witman GB. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr Biol.* 2002;12(11):R378-80.
17. Hou X, Mrug M, Yoder BK, et al. Cystin, a novel cilia-associated protein, is disrupted in the cpk mouse model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest.* 2002;109(4):533-40.

18. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2508-16.
19. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*. 2003;33(2):129-37.
20. Guay-Woodford LM. RIP-ed and ready to dance: new mechanisms for polycystin-1 signaling. *J Clin Invest*. 2004;114(10):1404-6.
21. Chauvet V, Tian X, Husson H, et al. Mechanical stimuli induce cleavage and nuclear translocation of the polycystin-1 C terminus. *J Clin Invest*. 2004;114(10):1433-43.
22. Qian F, Boletta A, Bhunia AK, et al. Cleavage of polycystin-1 requires the receptor for egg jelly domain and is disrupted by human autosomal-dominant polycystic kidney disease 1-associated mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(26):16981-6.
23. Mengerink KJ, Moy GW, Vacquier VD. suREJ proteins: new signalling molecules in sea urchin spermatozoa. *Zygote*. 2000;8 Suppl 1:S28-30.
24. Jauregui AR, Barr MM. Functional characterization of the *C. elegans* nephrocystins NPHP-1 and NPHP-4 and their role in cilia and male sensory behaviors. *Exp Cell Res*. 2005;305(2):333-42.
25. Hou X, Mrug M, Yoder BK, et al. Cystin, a novel cilia-associated protein, is disrupted in the cpk mouse model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest*. 2002;109(4):533-40.
26. Young AE, Biller DS, Herrgesell EJ, Roberts HR, Lyons LA. Feline polycystic kidney disease is linked to the PKD1 region. *Mamm Genome*. 2005;16(1):59-65.
27. Ong AC, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet*. 2003;361(9359):774-6.
28. Zhang Q, Taulman PD, Yoder BK. Cystic kidney diseases: all roads lead to the cilium. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:225-30.
29. Delmas P, Padilla F, Osorio N, Coste B, Raoux M, Crest M. Polycystins, calcium signaling, and human diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(4):1374-83.
30. Guay-Woodford LM. Murine models of polycystic kidney disease: molecular and therapeutic insights. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(6):1034-49.
31. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int*. 2005;67(4):1234-47.

GENES ENVOLVIDOS NO CONTROLE DO DESENVOLVIMENTO INICIAL DO RIM

GENES INVOLVED IN THE CONTROL OF EARLY KIDNEY DEVELOPMENT

Liana Bertolin Rossato, Daniela Copetti Santos, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Daiana Benck Porsch, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes

RESUMO

As doenças renais humanas são uns dos maiores problemas de saúde, e vários genes que controlam a nefrogênese estão associados com essas doenças. Os principais genes envolvidos no desenvolvimento inicial do rim são PAX2, EYA1, SIX1 E 2, SALL1, FOXC1, WT1, HOX11, e a maioria dos fatores transcricionais desses genes é importante na regulação do gene GDNF. Esses genes interagem uns com os outros, formando uma espécie de rede genética. O estudo dessas interações genéticas é essencial para o entendimento das bases moleculares das malformações do desenvolvimento renal, que é necessário para a prevenção e tratamento dessas desordens.

Unitermos: Expressão gênica, desenvolvimento renal, biologia molecular.

ABSTRACT

Renal human diseases are among the leading health problems and many genes that control nephrogenesis are associated with these diseases. The main genes involved in early kidney development are PAX2, EYA1, SIX1 and 2, SALL1, FOXC1, WT1, HOX11, and the majority of their transcriptional factors are relevant to the regulation of GDNF. Those genes interact with one another to create a genetic network. The study of such genetic interactions is crucial for understanding the molecular basis of kidney development malformations, which is necessary for the prevention and treatment of these disorders.

Keywords: Genic expression, kidney development, molecular biology.

Grupo de Estudos em Nefrogenética (GEN), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Ane Nunes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Hemodiálise, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295, Fax: (51) 2101.8121. E-mail: ane.nunes@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O rim é composto, inicialmente, por dois tecidos primários, o mesênquima metanéfrico e o epitélio uretérico, e é através de interações recíprocas entre esses dois tecidos que os néfrons – as unidades funcionais dos rins – são formados (1).

Caminhos genéticos identificados em estudos dos mecanismos indutivos mesenquimais-epiteliais em outros órgãos têm muita importância para o conhecimento desses processos no desenvolvimento renal (2).

Novas descobertas têm sido realizadas a respeito da

genética molecular do desenvolvimento renal (3). Recentemente, muitos genes que controlam o desenvolvimento inicial de órgãos, como o rim, por exemplo, têm sido identificados através do estudo de ratos mutantes (1,4). As doenças renais são uns dos maiores problemas de saúde, e muitos dos reguladores do desenvolvimento inicial do rim estão ligados a doenças humanas renais (1).

Os principais genes envolvidos no desenvolvimento inicial do rim são PAX2, EYA1, SIX1 E 2, SALL1, FOXC1, WT1 e HOX11, e a maioria dos fatores transcricionais desses genes é importante na regulação do gene GDNF (tabela 1) (1).

Tabela 1. Principais genes envolvidos no desenvolvimento inicial do rim, os tecidos onde são expressos, o fenótipo, as alterações moleculares e as doenças decorrentes do seu *knockout*

Gene	Tecidos expressos	Fenótipo	Alterações moleculares	Doença	Referências
GDNF	MM	Não ocorre o crescimento do BU, e o MM sofre apoptose	PAX2 normal		1
GDF11	MM	Não ocorre o crescimento do BU	Perda do GDNF		5
PAX2	BU, MM	Deficiência no crescimento do BU, e MM não é induzido	Perda do GDNF	Coloboma renal	1, 4
EYA1	MM	Não ocorre o crescimento do BU, e o MM sofre apoptose	Perda do GDNF, SIX1 e SIX2	Síndrome de BOR e síndrome de BO	1, 4, 9
SIX1	MM	Não ocorre o crescimento do BU, e o MM sofre apoptose	Perda do SIX2, SALL1 e PAX2 EYA1, WT1 e GDNF normais		7
SALL1	MM	Não ocorre o crescimento do BU	Redução da expressão do GDNF, EYA1, WT1 e PAX2	Síndrome de Townes-Brocks	1
FOXC1	MM	Rins <i>duplex</i> e BU duplos	GDNF e EYA1 expandidos		1
WT1	MM	Não ocorre o crescimento do BU, e o MM sofre apoptose	SIX2, GDNF e PAX2 normais	Síndrome de Denys-Drash, síndrome de Frasier e tumor de Wilms	1, 4, 16

BU = broto uretérico; MM = mesênquima metanéfrico; EYA1 = gene eyes absent; FOXC1 = gene forkhead box; GDF11 = fator de crescimento e diferenciação 11; GDNF = fator neurotrófico derivado da glia; PAX2 = gene paired box; SALL1 = gene sal-like; SIX 1 e 2 = gene sine oculis; WT1 = gene supressor do tumor de Wilms 1.

Fator neurotrófico derivado da glia (GDNF)

O GDNF é um membro da família do fator de crescimento transformante beta. O GDNF é expresso no mesênquima metanéfrico e atua como um ligante para o c-Ret receptor da tirosina quinase, que localiza-se no ducto de Wolffian (figura 1A). A partir dessa ligação, ocorre o início da formação do broto uretérico, que cresce em direção ao mesênquima metanéfrico (figura 1B) e, posteriormente, condensa-se a ele (figura 1C). Foi observado que ratos com o GDNF inativado morrem logo após o nascimento por agenesia renal (1).

Muitos fatores transcricionais de genes, como o PAX, por exemplo, são importantes na regulação da expressão do GDNF no mesênquima metanéfrico. Um outro fator que recentemente também foi sugerido como regulador da expressão do GDNF é o GDF11 (fator de diferenciação e crescimento). O GDF11 é um membro

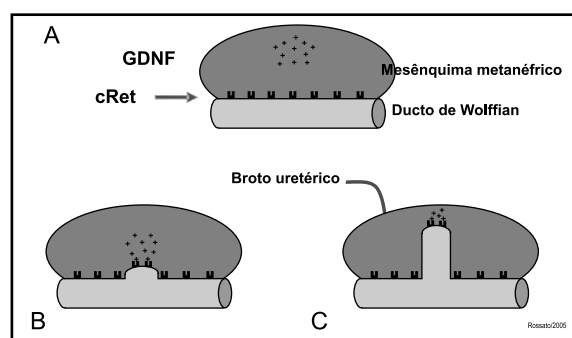


Figura 1. O GDNF é secretado pelo mesênquima metanéfrico e liga-se ao receptor cRet (tirosina quinase), que encontra-se no ducto de Wolffian (A); a partir dessa ligação, ocorre o início da formação do broto uretérico (B), que cresce em direção ao mesênquima metanéfrico e, posteriormente, condensa-se a ele (C).

GDNF = fator neurotrófico derivado da glia.

da família do fator de crescimento β . Ratos com deleção do GDF11 apresentam anormalidades renais, sendo que a maioria desses animais perde os dois rins, ocorrendo uma insuficiência na formação do broto uretérico para o estágio inicial do desenvolvimento metanéfrico (5).

Gene *paired box* (PAX2)

O PAX2 é um regulador transcricional da família *paired-box*, expresso durante o desenvolvimento do sistema urogenital, sendo requerido em vários passos durante a diferenciação do mesoderma intermediário (6).

Apesar de a formação do pro e mesonéfron ocorrer normalmente nos embriões com o PAX2 deficiente, o metanéfron e os traços genitais não se desenvolvem. Esse fato é demonstrado em embriões duplo-mutantes PAX2 e PAX8, nos quais o mesoderma intermediário sofre apoptose (1). A ausência do gene PAX2 parece não interferir nos genes SIX1 e EYA1, pois em embriões PAX2 $-/-$, a expressão do SIX1 e EYA1 é preservada (7).

O PAX2 interage com o WT1 (4). Inicialmente, acreditava-se que a proteína PAX2 era ausente no blastema metanéfrico de embriões nulos WT1; entretanto, um outro estudo demonstrou que a expressão do RNA PAX2 ocorria tanto no tipo selvagem quanto em embriões nulos WT1 (1). Evidências recentes sugerem que o PAX2 também controla a expressão do GDNF (4).

A expressão do PAX2 depende também da superfície ectodérmica, uma vez que, em um estudo no qual esta foi removida, observou-se níveis diminuídos da expressão do RNA mensageiro PAX2 nos progenitores do ducto néfrico mesenquimal, fato este que provoca a inibição da formação do ducto néfrico e, dessa forma, o desenvolvimento renal (8).

Gene *eyes absent* (EYA1)

O EYA1 é um gene homólogo ao gene da ausência de olhos da *Drosophila* (EYA). A haploinsuficiência desse gene provoca duas síndromes hereditárias autossômicas dominantes, a síndrome brânquio-oto-renal (BOR), caracterizada por anormalidades craniofaciais, perda de audição e malformações do rim e trato urinário, e a síndrome brânquio-oto (BO), caracterizada por anormalidades craniofaciais e perda auditiva (9).

Em estudos com ratos EYA1 inativados homocigóticos, o crescimento do broto uretérico não foi observado, ocorrendo, assim, uma falha na indução metanéfrica (9). Além disso, na ausência do EYA1, o GDNF não é expresso, apesar de a expressão do PAX2 continuar ativa. Em rins mutantes EYA1, o WT1 também continua ativo. Por outro lado, nos animais

mutantes EYA1, a expressão do SIX1 e SIX2 é perdida (figura 2) (1,4).

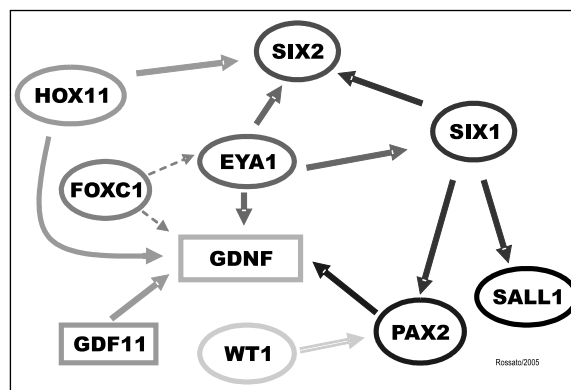


Figura 2. Rede de genes murinos envolvidos no desenvolvimento inicial do rim.

EYA1 = gene eyes absent; FOXC1 = gene forkhead box; GDF11 = fator de crescimento e diferenciação 11; GDNF = fator neurotrófico derivado da glia; HOX11 = gene da família paralogous; PAX2 = gene paired box; SALL1 = gene sal-like; SIX 1 e 2 = gene sine oculis; WT1 = gene supressor do tumor de Wilms 1.

Os retângulos são fatores de crescimento da família beta, e os círculos são fatores de transcrição. As setas indicam a perda de expressão do gene pela ausência do outro. As setas pontilhadas indicam repressão dos genes EYA e GDNF pelo FOXC1. A seta com linha dupla indica um possível efeito pós-transcricional.

Gene *sine oculis* (SIX1)

A família de genes SIX é composta por seis membros (SIX 1-6) e é homóloga ao *sine oculis* da *Drosophila*, codificando um fator de transcrição de hemeodomínio. Dentro dessa família, os genes SIX1 e SIX2 são importantes na nefrogênese. Estudos têm demonstrado que esses genes são expressos no desenvolvimento inicial do rim (7).

Em ratos com o SIX1 ausente, o broto uretérico não invade o mesênquima metanéfrico, e este, por sua vez, sofre apoptose. Nesses animais, a expressão do PAX2, SIX2 e SALL1 é marcadamente reduzida no mesênquima metanéfrico (figura 2). No entanto, a expressão do EYA1 é normal (7).

Através do mapeamento de um locus para a síndrome de BOR/BO no cromossomo humano 14q 23.1,

foram localizados, dentro de um intervalo genético crítico de 33 megabases, os genes SIX1, SIX4 e SIX6 (10).

Nesse mesmo estudo, foram identificadas três diferentes mutações no gene SIX1 em parentes que apresentavam síndrome de BOR/BO. As três mutações são muito importantes para as interações necessárias entre os genes SIX1 e EYA1. Foi observado também que, das três mutações, duas foram na região de hemeodomínio, sendo que estas são cruciais para ligadura SIX1-DNA, indicando, dessa forma, o gene SIX1 como causador da síndrome de BOR/BO (10).

Gene *sal-like 1* (SALL1)

SALL1 é um homólogo da região específica *homeotic gene spatt* da *Drosophila*. A consequência da inativação do SALL1 em ratos mutantes é a formação incompleta do broto uretérico e falência da formação tubular. Em humanos, mutações no SALL1 caracterizam a síndrome de Townes-Brocks, que resulta em orelhas displásicas, polidactilia pré-axial, ânus *imperforate* e anormalidades renais e auditivas (4).

A expressão dos genes GDNF, EYA1 e WT1 continuam ocorrendo no mesênquima do Sall1 mutante; porém, apesar de a expressão do GDNF continuar ocorrendo em mutantes SALL1, WT1 e SIX1, talvez ela esteja em um nível tão baixo que o desenvolvimento metanéfrico não prossiga (1,4).

Gene *forkhead box* (FOXC1)

FOXC1 é um fator de transcrição de uma família de *forkhead/winged-helix family* e é expresso no mesênquima metanéfrico. O fenótipo de animais *knockout* FOXC1 depende muito do contexto genético. Mutações nesse gene são responsáveis por rim *display* e anormalidades nos ureteres. Esse gene é importante para a localização de onde o broto uretérico se formará no ducto de Wolffian, pois pode reprimir a expressão do GDNF em um local específico do mesênquima metanéfrico (1,4).

Gene supressor do tumor de Wilms (WT1)

O WT1 desempenha um papel muito importante no desenvolvimento do sistema urogenital. Mutações nesse gene causam o tumor de Wilms, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Frasier, malformações urogenitais e o desenvolvimento anormal do coração e do pulmão (4, 11).

A síndrome de Denys-Drash é uma desordem rara, que se caracteriza por pseudo-hermafroditismo, síndrome nefrótica congênita, insuficiência renal precoce e tumor

de Wilms (12,13). A síndrome de Frasier é uma desordem relativamente rara, caracterizada por disgenesia gonadal XY, gonadoblastoma e glomerulopatia progressiva, devido à glomeruloesclerose segmental focal não-específica (14,15).

Em estudos com murinos mutados WT1, foi observada insuficiência do desenvolvimento renal e das gônadas, pois, nesses animais, as células do blastema metanéfrico sofrem apoptose em 11 dias de gestação. Nessa condição, o broto uretérico não se forma a partir do ducto de Wolffian e, além disso, não ocorre a formação do rim metanéfrico (4, 11).

Em embriões WT1 *-/-*, foi observado que o PAX2, SIX2 e GDNF estão presentes como RNA no mesênquima metanéfrico, pois estes não requerem o broto uretérico ou o WT1 para a sua expressão (16).

O WT1 é primeiramente expresso no mesoderma intermediário e posteriormente restrito para o mesênquima metanefrogênico, gônadas e mesotélio, entre outros (1). O gene WT1 codifica um fator de transcrição que tem diversas isoformas. Como fator de transcrição, ele pode regular a formação do broto uretérico e também as respostas do mesênquima metanéfrico aos sinais de indução do broto uretérico epitelial (4).

Gene da família *paralogous* (HOX11)

Os genes HOX11 desempenham um papel de extrema importância na regulação do desenvolvimento inicial dos vertebrados (17). O complexo HOX, nos mamíferos, é dividido em quatro grupos, contendo 13 conjuntos de genes. Estudos em ratos demonstram que, quando estes são mutados individualmente para os genes HOXA11 ou HOXD11, apresentam anormalidades renais e, quando são duplo-mutantes para esses genes, demonstram hipoplasia renal. Na remoção do gene HOXC11, ocorre a perda completa na indução renal metanéfrica. Nos animais triplo-mutantes, a expressão dos genes PAX2, WT1 e EYA1 não é interferida; no entanto, a expressão do SIX2 e GDNF é ausente (figura 2) (18).

CONCLUSÕES

O desenvolvimento inicial do rim é determinado por vários genes que trabalham em conjunto com outros genes e seus respectivos produtos. No entanto, as interações entre esses genes não devem ser vistas como um caminho linear com uma hierarquia estrita, na qual um gene regula apenas a atividade de outro gene de um nível inferior, mas sim como uma rede de interações genéticas (1).

O estudo dessa rede de interações genéticas é muito importante para o entendimento das bases moleculares das malformações do desenvolvimento renal, que é necessário para a prevenção e tratamento dessas desordens (2).

REFERÊNCIAS

1. Brodbeck S, Englert C. Genetic determination of nephrogenesis: the Pax/Eya/Six gene network. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(3):249-55.
2. Burrow CR. Regulatory molecules in kidney development. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(3):240-53.
3. Glassberg KI. Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *J Urol.* 2002;167(6):2339-50.
4. Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet.* 2002;3(7):533-43.
5. Esquela AF, Lee SJ. Regulation of metanephric kidney development by growth differentiation factor 11. *Dev Biol.* 2003;257(2):356-70.
6. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development.* 1995;121(12):4057-65.
7. Xu PX, Zheng W, Huang L, Maire P, Laclef C, Silvius D. Six1 is required for the early organogenesis of mammalian kidney. *Development.* 2003;130(14):3085-94.
8. Obara-Ishihara T, Kuhlman J, Niswander L, Herzlinger D. The surface ectoderm is essential for nephric duct formation in intermediate mesoderm. *Development.* 1999;126(6):1103-8.
9. Xu PX, Adams J, Peters H, Brown MC, Heaney S, Maas R. Eya1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Genet.* 1999;23(1):113-7.
10. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto0renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(21):8090-5.
11. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. Wt1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993;74(4):679-91.
12. Yamamoto K, Santo Y, Satomura K. A case of Denys-Drash syndrome with prophylactic bilateral nephrectomy *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2003;45(1):42-6.
13. Lin HC, Lin SK, Wen MC, Tseng CF, Fu LS, Chi CS. Denys-Drash syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2004;103(1):71-4.
14. Tajima T, Sasaki S, Tanaka Y, et al. 46, XY phenotypic male with focal segmental glomerulosclerosis caused by the WT1 splice site mutation. *Horm Res.* 2003;60(6):302-5.
15. Wang NJ, Song HR, Schanen NC, Litman NL, Frasier SD. Frasier syndrome comes full circle: genetics studies performed in an original patient. *J Pediatr.* 2005;146(6):843-4.
16. Donovan MJ, Natoli TA, Sainio K, et al. Initial differentiation of the metanephric mesenchyme is independent of WT1 and the ureteric bud. *Dev Genet.* 1999;24(3-4):252-62.
17. Langenau DM, Palomero T, Kanki JP, et al. Molecular cloning and developmental expression of Tlx (Hox11) genes in zebrafish (*Danio rerio*). *Mech Dev.* 2002;117(1-2):243-8.
18. Wellik DM, Hawkes PJ, Capecchi MR. Hox11 paralogous genes are essential for metanephric kidney induction. *Genes Dev.* 2002;16(11):1423-32.

DANOS MOLECULARES EM PACIENTES URÊMICOS SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

MOLECULAR DAMAGE IN UREMIC PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Liana Bertolin Rossato, Vagner Milani, Cristiane Bastos de Mattos, Daiana Benck Porsch, Elvino José Guardão Barros, Ane Cláudia Fernandes Nunes

RESUMO

Os efeitos tóxicos decorrentes do estado urêmico e do tratamento através de hemodiálise vêm sendo sugeridos como responsáveis por danos no DNA em pacientes com insuficiência renal crônica. Dessa forma, muitos trabalhos têm desenvolvido marcadores capazes de identificar esses danos através da análise cromossômica, teste de micronúcleos, teste do cometa, teste eletroquímico e, mais recentemente, análise do DNA mitocondrial. Considerando que esses danos podem aumentar a incidência de câncer, mais estudos devem continuar sendo desenvolvidos nesse sentido.

Unitermos: DNA mitocondrial, hemodiálise, danos moleculares, insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

The toxic effects caused by the uremic state and hemodialysis have been suggested as being responsible for DNA damage in patients with chronic renal failure. Thus, many researchers have developed markers capable of identifying these damages using chromosome analysis, micronucleus test, comet assay, electrochemical test and, more recently, mitochondrial DNA analysis. Further studies must be undertaken, since these damages can increase the incidence of cancer.

Keywords: Mitochondrial DNA, hemodialysis, molecular damage, chronic renal failure.

Grupo de Estudos em Nefrogenética (GEN), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Ane Nunes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Hemodiálise, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, CEP 90035-003. Tel.: (51) 2101.8295, Fax: (51) 2101.8121. E-mail: ane.nunes@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

Os efeitos tóxicos decorrentes da insuficiência renal crônica (IRC) e do tratamento de hemodiálise vêm sendo sugeridos como responsáveis por danos no DNA em pacientes com IRC (1). Isso pode ocorrer devido a um aumento do estresse oxidativo, ao qual os pacientes urêmicos estão cronicamente expostos, pois esse estado da doença provoca um distúrbio no sistema antioxidante (2). A partir dessa hipótese, muitos trabalhos têm desenvolvido marcadores para identificar danos através da análise cromossômica, teste de micronúcleos (MN), teste do cometa, teste eletroquímico e, mais recentemente, análise do DNA mitocondrial (DNAm).

DANOS NO DNA NUCLEAR

Dentre os diferentes marcadores que podem avaliar os efeitos tóxicos no DNA nuclear (DNAn), em pacientes com IRC submetidos ao tratamento de hemodiálise, os mais antigos são aqueles que avaliam os danos cromossômicos. Os primeiros estudos que tiveram como objetivo demonstrar danos no DNAn utilizaram como marcadores a análise cromossômica, o teste do MN, o teste do cometa e teste eletroquímico.

Análise cromossômica

A análise cromossômica visa identificar alterações numéricas e estruturais dos cromossomos. A técnica ge-

ralmente é realizada a partir da análise dos cromossomos em metáfase, obtidos através de linfócitos de sangue periférico.

O primeiro estudo que avaliou danos cromossômicos, como trocas de cromátides irmãs em pacientes urêmicos, foi realizado em 1988 (3). Nesse estudo, foram analisadas culturas de linfócitos do sangue periférico, em pacientes urêmicos e em controles, para detectar a presença de anormalidades cromossômicas e trocas de cromátides irmãs. As alterações cromossômicas mais encontradas foram fragmentos acêntricos, formação de “balões” centroméricos, quebras cromossômicas, *gaps*, cromossomos em anéis e cromossomos marcadores acrocêntricos longos. Dessa forma, o estudo mostrou que a ocorrência de anormalidades cromossômicas e trocas de cromátides irmãs devem ser consideradas, pois são fatores que podem aumentar a incidência do câncer (3).

Teste do MN

Os MN são observados como uma pequena massa nuclear que é separada do núcleo principal. Eles podem resultar de fragmentos cromossômicos acêntricos ou de cromossomos inteiros que não foram incluídos no núcleo principal. Dessa forma, os MN representam a perda de cromatina como consequência do dano cromossômico.

A pesquisa de MN em pacientes com IRC tem relacionado os efeitos tóxicos dessa condição com a ocorrência de danos genômicos espontâneos. Um estudo, que avaliou o número de MN em pacientes com doença renal severa em estágio final e pacientes com hemodiálise de manutenção (HM) de longo prazo, relatou que a média de MN no grupo de pacientes em tratamento de HM de longo prazo foi significativamente maior ($44,3 \pm 13,7$ MN/1.000 células binucleadas ou BN) que no grupo-controle ($15,3 \pm 4,7$ MN/1.000 BN). Os pacientes com insuficiência renal avançada também apresentaram um aumento da frequência de MN em relação aos controles. Segundo os autores, a elevada frequência de MN em pacientes submetidos à hemodiálise de longo prazo e com IRC avançada é resultante de um precário reparo do DNA, podendo ocorrer um aumento na incidência de neoplasias nesses indivíduos (4).

Teste do cometa

O teste do cometa vem sendo utilizado para identificar lesões genômicas que, posteriormente, podem resultar em mutações. Basicamente, caso existam quebras na molécula de DNA, as células observadas na téc-

nica apresentam uma cauda, enquanto células sem ou com poucos danos não apresentam cauda.

Um estudo utilizou o teste do cometa (gel de eletroforese de célula simples) para detectar os danos genômicos em linfócitos de pacientes com IRC moderada a severa, pacientes submetidos ao tratamento de HM de longo prazo e terapia de hemodiafiltração. Foi encontrada uma maior média de danos nos pacientes com IRC moderada a severa e nos pacientes em HM de longo prazo e terapia de hemodiafiltração do que nos controles. Com base nessas constatações, os autores acreditam que futuramente seja necessário melhorar a atual terapia para reduzir os danos genômicos (5).

Teste eletroquímico

Um marcador que também está sendo utilizado para demonstrar danos oxidativos do DNA em pacientes com IRC é o conteúdo de 8-hidróxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). Esse marcador é detectado em DNA obtido a partir de leucócitos periféricos por um método de detecção eletroquímico. Um aumento dos níveis de 8-OHdG no DNA dos leucócitos periféricos ocorre com a perda crônica da função renal, sendo que esse aumento é gradual com a sua progressão e agravado ainda mais com a diálise peritoneal (6).

DANOS NO DNAMt

Atualmente, muitas pesquisas têm sido realizadas utilizando como ferramenta de estudo o DNAMt. As mitocôndrias são organelas intracelulares que produzem energia na forma de trifosfato de adenosina para a respiração celular. O funcionamento das mitocôndrias depende de genes do DNAn e do DNAMt (7).

O DNAMt é uma molécula dupla, circular, composta por 16.596 pares de bases (pb), que codifica 13 polipeptídeos da cadeia respiratória, dois RNA ribossomais (rRNA) e 22 RNA transportadores (tRNA) (8,9). A herança do DNAMt é transmitida exclusivamente por linhagem materna (9). O genoma mitocondrial é um exemplo de extrema economia, apresentando organização gênica compacta, sem íntrons (10). A quantidade de cópias do DNAMt em cada mitocôndria varia de duas a 10, enquanto que a quantidade de mitocôndrias em cada célula pode chegar a algumas centenas (11).

Quando comparado com o DNAn, o DNAMt é mais suscetível a danos, devido à perda da proteção das histonas e ao precário mecanismo de reparo de DNA (12). Além disso, o DNAMt está localizado na membrana mitocondrial interna, a qual é a maior fonte intracelular de espécies de oxigênio reativo (13,14).

No metabolismo aeróbico normal, aproximadamente 5% do oxigênio consumido pelas mitocôndrias é revertido em radicais livres (15). Esses radicais livres provocam danos oxidativos no DNAMt, ocasionando lesões e mutações (16-18). As mutações no DNAMt vão desde mudanças de base única a largas deleções e rearranjos (8).

O estudo do genoma mitocondrial, dentre outras coisas, tem sido útil para identificar mutações que podem contribuir para a suscetibilidade à hipertensão em negros americanos com doença renal terminal. Nesse sentido, foi realizada a análise sistemática do genoma mitocondrial de 58 pacientes com essas características e 58 indivíduos com pressão arterial normal, através de uma análise de restrição de alta resolução (19).

Este estudo foi o primeiro relato de um aumento na prevalência de variantes do genoma mitocondrial em indivíduos com hipertensão. Apesar de a replicação e avaliação futuras serem necessárias, os resultados atuais dão respaldo à hipótese de que o DNAMt pode ser considerado um bom marcador molecular para diversos casos de hipertensão nos negros americanos com IRC terminal (19).

Uma pesquisa (20) avaliou a relação de mutações no DNAMt com a glomeruloesclerose segmentar focal (GESF). Para isso, foi realizado o mapeamento das mutações do DNAMt em biópsia renal de pacientes com GESF primária e pacientes com nefropatia por IgA. O DNAMt extraído de biópsia renal foi amplificado para o estudo das seguintes mutações de ponto do DNAMt: 3.243A → G, 3.271T → C, 8.344A → G, e 8.993T → G/C e deleção comum (4.977 pb).

A mutação que mais ocorreu nos tecidos renais dos pacientes foi a deleção comum, aparecendo em 12 e sete pacientes com GESF e nefropatia por IgA, respectivamente. A deleção comum foi principalmente distribuída entre as células glomerulares epiteliais. Dessa forma, acredita-se que essas mutações estejam relacionadas com danos celulares epiteliais glomerulares (20).

Em uma outra pesquisa, que teve como objeto de estudo o DNAMt (21), foram relacionados os danos no DNA e o desenvolvimento de tumores no estágio final da doença renal, com os efeitos tóxicos do estado urêmico ou do tratamento dialítico. Para isso, foram realizadas análises das alterações do DNAMt de amostras de seis rins comprometidos pela doença renal terminal e em nove tipos de culturas de células renais tumorais. Além disso, todo genoma mitocondrial (16.569 pb) foi seqüenciado.

Utilizando essas técnicas, foram encontrados os seguintes resultados: 94 variações seqüenciais no tecido normal e no tecido tumoral e nove mudanças nucleotídicas somáticas em sete dos nove tumores ana-

lisados. Como conclusão, o estudo revelou um aumento mutacional do DNAMt de tumores, o qual pode corresponder ao nível aumentado de espécies de reatividade oxidativa nas células do parênquima renal de pacientes no estágio final da doença renal (21).

Além dessas pesquisas relacionadas ao DNAMt, alguns relatos de casos têm demonstrado a associação do DNAMt com algumas complicações renais. Um exemplo foi o relato de um caso de uma paciente de 27 anos com surdez sensorineural e disfunção renal, em que a análise do seu DNAMt revelou uma mutação de A para G do tRNA Leu (UUR) na posição 3.243 do gene. Os autores concluíram que a mutação desse gene do DNAMt tinha relação com a nefropatia (22).

Um outro relato de caso foi o de dois indivíduos aparentados, que apresentavam um genitor comum. Um dos dois indivíduos manifestou insuficiência renal e hepática precoce, e os dois desenvolveram proeminente neuropatia sensomotora periférica. O exame do DNAMt revelou a presença de uma deleção de 4.977 pb (23).

Análise da deleção de 4.977 pb do DNAMt

A mutação mais comum do DNAMt é uma deleção de 4.977 pb, chamada de deleção comum. Essa deleção ocorre entre as posições de nucleotídeos 8.469 a 13.447 (24) e é flanqueada por uma seqüência de repetição direta de 13 pb (25). Diversos estudos têm relacionado a presença dessa deleção com a toxicidade do estado urêmico.

Em um estudo (26) que testou a hipótese de que o estado urêmico pode causar danos severos no DNAMt, a ferramenta utilizada foi a análise da deleção de 4.977 pb do DNAMt no músculo esquelético de pacientes no estágio final da doença renal.

Como resultado, os pesquisadores encontraram a deleção de 4.977 pb no DNAMt em 77% (17-22) dos pacientes, enquanto apenas 22% dos controles pareados por idade apresentaram a mesma deleção. Usando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) semiquantitativo, foi observado que as proporções do DNAMt deletado no músculo também foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles. Os autores concluíram que o enfraquecimento de sistemas de limpeza de radicais livres e a acumulação de toxinas urêmicas podem aumentar o estresse oxidativo em pacientes com doença renal terminal e, como consequência, levar às mutações associadas com a idade do genoma mitocondrial (26).

Uma outra pesquisa também desenvolveu um estudo sobre danos de DNA em pacientes no estágio final de doença renal, através da análise da deleção comum do DNAMt (27). Nesse trabalho, foram detectadas

deleções no DNAm usando folículos capilares de 162 pacientes.

Como resultado, a incidência da deleção de 4.977 pb do DNAm nos folículos capilares foi maior nos pacientes em estágio final da doença renal do que nos indivíduos normais. Além disso, a incidência dessa deleção aumentava com a idade dos pacientes. Dessa forma, a deleção de 4.977 pb do DNAm dos folículos capilares pode servir como um biomarcador da instabilidade molecular do genoma mitocondrial de pacientes em estágio final da doença renal (27).

CONCLUSÕES

Os diversos estudos que encontraram índices de danos no DNAn e no DNAm em pacientes com IRC, em tratamento através da hemodiálise, demonstraram que esses danos são uma consequência do estresse oxidativo e de um precário reparo do DNA em pacientes com essas condições.

Esses danos podem aumentar a incidência de neoplasias. As mutações do DNAm, por exemplo, iniciam eventos em cascata, que levam a um contínuo aumento na produção de espécies de oxigênio reativo, uma condição que pode favorecer o desenvolvimento de tumores (28).

Dessa forma, mais estudos devem ser realizados nesse sentido, na tentativa de descobrir novas informações sobre como isso ocorre e descrever a real incidência dessas neoplasias em pacientes com IRC submetidos ao tratamento através da hemodiálise.

REFERÊNCIAS

- Nagy A, Wilhelm M, Kovacs G. Mutations of mtDNA in renal cell tumours arising in end-stage renal disease. *J Pathol.* 2003;199(2):237-42.
- Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathione antioxidant system as marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med.* 1996;21(6):845-53.
- Cengiz K, Block AM, Hossfeld DK, Anthone R, Anthone S, Sandberg AA. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988;36(1):55-67.
- Stopper H, Meysen T, Bockenforde A, Bahner U, Heidland A, Vamvakas S. Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):433-7.
- Stopper H, Boullay F, Heidland A, Vienken J, Bahner U. Comet-assay analysis identifies genomic damage in lymphocytes of uremic patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):296-301.
- Tarng DC, Wen Chen T, Huang TP, Chen CL, Liu TY, Wei YH. Increased oxidative damage to peripheral blood leukocyte DNA in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1321-30.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981;290(5806):457-65.
- Clayton DA. Structure and function of the mitochondrial genome. *J Inher Metab Dis.* 1992;15(4):439-47.
- Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1410(2):103-23.
- Fernandez-Silva P, Enriquez JA, Montoya J. Replication and transcription of mammalian mitochondrial DNA. *Exp Physiol.* 2003;88(1):41-56.
- Bogenhagen D, Clayton DA. The number of mitochondrial deoxyribonucleic acid genomes in mouse L and human HeLa cells. Quantitative isolation of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J Biol Chem.* 1974;249(24):7991-5.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(23):10771-8.
- Hayakawa M, Hattori K, Sugiyama S, Ozawa T. Age-associated oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189(2):979-85.
- Ozawa T. Mitochondrial DNA mutations and age. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;854:128-54.
- Ritcher C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(17):6465-7.
- Liu VW, Zhang C, Nagley P. Mutations in mitochondrial DNA accumulate differentially in three different human tissues during ageing. *Nucleic Acids Res.* 1998;26(5):1268-75.
- Wei YH. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(1):53-63.
- Cortopassi GA, Wong A. Mitochondria in organismal aging and degeneration. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1410(2):183-93.
- Watson B Jr, Khan MA, Desmond RA, Bergman S. Mitochondrial DNA mutations in black

- Americans with hypertension-associated end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):529-36.
20. Yamagata K, Muro K, Usui J, et al. Mitochondrial DNA mutations in focal segmental glomerulosclerosis lesions. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1816-23.
 21. Nagy A, Wilhelm M, Sukosd F, Ljungberg B, Kovacs G. Somatic mitochondrial DNA mutations in human chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;35(3):256-60.
 22. Hirano M, Konishi K, Arata N, et al. Renal complications in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med.* 2002;41(2):113-8.
 23. McDonald DG, McMenamin JB, Farrell MA, Droogan O, Green AJ. Familial childhood onset neuropathy and cirrhosis with the 4977bp mitochondrial DNA deletion. *Am J Med Genet.* 2002;111(2):191-4.
 24. Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP. Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Circulation.* 1999;99(6):807-12.
 25. Zhang C, Baumer A, Maxwell RJ, Linnane AW, Nagley P. Multiple mitochondrial DNA deletions in an elderly human individual. *FEBS Lett.* 1992;297(1-2):34-8.
 26. Lim PS, Cheng YM, Wei YH. Large-scale mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of patients with end-stage renal disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(5):454-63.
 27. Liu CS, Ko LY, Lim PS, Kao SH, Wei YH. Biomarkers of DNA damage in patients with end-stage renal disease: mitochondrial DNA mutation in hair follicles. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(3):561-5.
 28. Copeland WC, Wachsmann JT, Johnson FM, Penta JS. Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest.* 2002;20(4):557-69.

SÍNDROME DA LISE TUMORAL

TUMOR LYSIS SYNDROME

Caroline Rech¹, Elvino Barros²

RESUMO

A síndrome da lise tumoral é caracterizada por complicações metabólicas e desenvolvimento de insuficiência renal aguda, em geral ocorrendo em pacientes com neoplasias linfoproliferativas e após o início do tratamento quimioterápico. A hiperuricemia é o distúrbio metabólico mais característico, ocorrendo também hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia. A insuficiência renal é decorrente principalmente da deposição de urato nos túbulos renais. Hidratação vigorosa e administração de alopurinol constituem o manejo principal da síndrome. Identificação precoce e instituição de medidas preventivas são importantes para que se evite o desenvolvimento de dano renal.

Unitermos: Lise tumoral, hiperuricemia, doenças hematológicas, insuficiência renal.

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is characterized by metabolic derangements and development of acute renal failure, generally occurring in patients with lymphoproliferative malignancies after chemotherapy initiation. Hyperuricemia is the most characteristic metabolic abnormality, with presence of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperkalemia as well. Renal failure mainly results from urate deposition on renal tubules. Vigorous hydration and allopurinol administration are the main management options. Early recognition and institution of preventive measures are important to avoid renal impairment.

Keywords: Tumor lysis, hyperuricemia, hematologic diseases, renal failure.

¹ Médica residente, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

² Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Caroline Rech, Rua Ramiro Barcelos, 1690/103, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 9123.2684. E-mail: carolrech2@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

A síndrome da lise tumoral, caracterizada por graves complicações metabólicas, é uma emergência oncológica que surge, geralmente, após o início do tratamento de certos processos neoplásicos (1-3), podendo, em alguns casos, ocorrer de forma espontânea antes da instituição do tratamento (3). A rápida elevação dos níveis de ácido úrico é a característica principal da síndrome, acompanhada por hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercalemia, podendo levar à insuficiência renal aguda (2).

Antes da utilização de terapêuticas como o alopurinol, até 10% dos pacientes com leucemia

linfoblástica aguda desenvolviam a síndrome (4). Dos pacientes em risco para o desenvolvimento de lise tumoral, 25% evoluíam com insuficiência renal e necessidade de suporte dialítico (5-8). Estudos recentes indicam uma redução na incidência de insuficiência renal aguda após a instituição de medidas terapêuticas (9-11).

A patogênese da síndrome inicia-se algumas horas após o início da quimioterapia, quando um grande número de células tumorais sofre lise, liberando seus conteúdos na circulação, de forma a exceder as capacidades hepática e renal de depuração. A deposição de ácido úrico, seus precursores (hipoxantina e xantina) e fósforo nos túbulos renais leva ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda, comprometendo a homeostase

da água, potássio, fósforo, cálcio e outras substâncias (12-15).

A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1977 por Crittenden & Ackerman, que relataram o surgimento espontâneo de hiperuricemia e insuficiência renal aguda devido à nefropatia por ácido úrico em um paciente com carcinoma gastrointestinal disseminado (16). Desde então, observou-se que os tumores mais freqüentemente associados à síndrome são aqueles que apresentam alta taxa de replicação celular e que são altamente sensíveis à ação do tratamento quimioterápico. Essas características são encontradas nas neoplasias hematológicas, cujas células contêm em seus núcleos quantidades superiores de ácidos nucléicos e fósforo (17). Assim, pacientes com linfomas pouco diferenciados, como o linfoma de Burkitt, ou com leucemia linfoblástica aguda (e, em menor grau, com leucemia mielóide aguda) apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da síndrome (9,10,17-24). Existem relatos, no entanto, de lise tumoral observada em mieloma múltiplo (25), câncer de mama (26), meduloblastomas, sarcomas (27), neoplasias ovarianas (28) e da vulva (29) e tumores de pequenas células de pulmão (30).

Vários quimioterápicos encontram-se associados ao desenvolvimento da lise tumoral, incluindo cisplatina, etoposide, fludarabina, metotrexate intratecal e paclitaxel (11,31,32). Outros fármacos, como rituximab (33), interferon α (34), corticosteróides e tamoxifeno (35-38) também têm sido implicados. Há relatos de que também a radioterapia (39) possa induzir a lise tumoral.

Os fatores de risco identificados como preditores de maior incidência de lise tumoral são hiperleucocitose, organomegalia maciça, envolvimento medular pelo tumor, compressão do trato geniturinário com hidronefrose, importante sensibilidade do tumor aos quimioterápicos, níveis de lactato desidrogenase acima de 1.500 U, desidratação, acidose metabólica, hiperfosfatemia, hipotensão e presença de infecção (9,21,40).

A lise tumoral pode também ocorrer de forma espontânea, antes do início de quaisquer tratamentos, tendo sido descrita em casos de leucemia e linfoma (9,18,41,42) e em um caso de carcinoma inflamatório de mama (43). Níveis de ácido úrico acima de 17 mg/dL estão associados ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda (9). Uma distinção importante entre a forma espontânea e a induzida pelo tratamento é que, na forma espontânea, não se observa hiperfosfatemia, uma vez que as células tumorais são capazes de reutilizar o fósforo em seus processos metabólicos. A insuficiência renal ocorre devido à alta produção de ácido úrico pelas células neoplásicas e não secundária à destruição celular (3).

PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA RENAL NA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

O mecanismo responsável pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda na síndrome da lise tumoral ainda é pouco compreendido. Especula-se que, uma vez sendo a hiperuricemia a principal alteração metabólica associada à síndrome, a patogênese das alterações renais seja semelhante à de outras formas de nefropatia por ácido úrico (2).

Após o início da quimioterapia, a concentração sérica de ácido úrico aumenta rapidamente, saturando os mecanismos reguladores. Assim, o ácido úrico precipita-se no interior do rim, reduzindo imediatamente a taxa de filtração glomerular e causando oligúria (2). O pH reduzido, que favorece a precipitação do ácido úrico, e a maior concentração dessa substância nos túbulos distais e no sistema coletor tornam-se especialmente vulneráveis à deposição de ácido úrico. A presença de infecção e acidose metabólica favorece o dano renal em decorrência desse mecanismo (2).

A hiperfosfatemia também tem sido implicada na patogênese da insuficiência renal associada à lise tumoral (44-48). A destruição celular promovida pela quimioterapia libera grandes quantidades de fósforo na circulação; como consequência, a concentração sérica de cálcio diminui abruptamente, devido à sua ligação com o fósforo. Os sais de fosfato de cálcio produzidos rapidamente excedem o seu limite de solubilidade, precipitando-se nos tecidos – especialmente nos rins, levando à nefrocalcinose. A ligação do fósforo com o magnésio pode reduzir abruptamente os níveis deste último, exacerbando os efeitos deletérios da hipocalcemia. Após a hiperuricemia, a hiperfosfatemia tem se tornado a indicação mais comum de terapia dialítica em pacientes com insuficiência renal secundária à síndrome da lise tumoral (2,49).

Alguns casos foram observados, ainda, de insuficiência renal aguda induzida por deposição de xantinas nos túbulos renais, secundária ao uso de altas doses de alopurinol (50,51).

DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de síndrome da lise tumoral em pacientes de alto risco para o desenvolvimento da síndrome que apresentem oligúria e deterioração da função renal, acompanhadas de hiperuricemia marcada (acima de 15 mg/dL) e/ou hiperfosfatemia (acima de 8 mg/dL) (2,3).

A hiperuricemia é detectada 48 a 72 horas após o início do tratamento quimioterápico (1). A análise do sedimento urinário evidencia a presença de cristais de urato, muito embora a ausência desse achado não exclua a presença de nefropatia (1). A excreção urinária aumentada de ácido úrico pode ser demonstrada através da proporção entre a concentração de ácido úrico urinário e a concentração de creatinina urinária em uma amostra de urina – valores acima de 1,0 são diagnósticos de nefropatia por ácido úrico, enquanto que valores entre 0,60 e 0,75 estão presentes em outras formas de insuficiência renal (52,53). Em crianças, o ponto de corte é mais baixo, sendo que valores acima de 0,75 já podem ser sugestivos de nefropatia por ácido úrico (54,55).

A hipercalemia surge de 6 a 72 horas após o início da quimioterapia (24), sendo a manifestação mais grave da síndrome da lise tumoral. Os sintomas associados ao aumento dos níveis séricos de potássio incluem fraqueza, parestesias, espasmos musculares, náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Alterações eletrocardiográficas podem ser detectadas, incluindo alargamento do QRS e ondas T apiculadas. Níveis maiores, em geral acima de 7 mg/dL (ou uma variação maior que 2 mg/dL), podem gerar arritmias cardíacas fatais, devendo ser corrigidos rapidamente (1).

A hiperfosfatemia é detectada de 24 a 48 horas após o início do tratamento. A ligação do fósforo com o cálcio promove, além da deposição de fosfato de cálcio nos túbulos renais, que leva à nefrocalcinose, a redução abrupta nos níveis séricos deste último, podendo resultar em espasmos musculares, tetania, arritmias cardíacas e convulsões (1).

MANEJO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

Hidratação

A expansão do volume plasmático é a intervenção mais importante no manejo da síndrome da lise tumoral (2). A hidratação com solução salina reduz as concentrações de ácido úrico, fosfato e potássio. Recomenda-se que se utilize solução salina hipotônica sem adição de potássio em uma taxa de infusão correspondente a 2-5 L/m²/dia (2), devendo ser iniciada 2 dias antes do início do tratamento e mantida por pelo menos 2 a 3 dias após (1,3). O débito urinário deve ser monitorado, mantendo-se igual ou maior que 2,5 L/dia (11); se necessário, pode-se utilizar furosemida ou manitol para garantir diurese adequada (2).

Alcalinização da urina

A alcalinização da urina aumenta a solubilidade do ácido úrico, diminuindo o risco de precipitação nos tecidos renais (56,57). No entanto, estudos experimentais demonstraram que a instituição de hidratação agressiva obtém melhores resultados do que a alcalinização, também reduzindo o risco de deposição de urato (58). Além disso, a deposição de fosfato de cálcio nos túbulos renais aumenta em pH alcalino, o que não só leva à hipocalcemia, mas também piora a função renal (2,3). Dessa forma, a alcalinização tem sido abandonada como estratégia válida no manejo de pacientes com síndrome da lise tumoral.

Hipercalemia e hipocalcemia

Os objetivos no tratamento da hipercalemia são a estabilização da membrana cardíaca, o fluxo intracelular de potássio e a redução de seus níveis séricos. A estabilização da membrana cardíaca é obtida com a administração de gluconato de cálcio a 10% (22,23). Infusão de glico-insulina e nebulização com agentes beta2-agonistas contribuem para o influxo intracelular de potássio. A utilização de diuréticos e de resinas trocadoras de íons (como poliestirenosulfonato de sódio) otimizam a excreção do íon (1).

A hipocalcemia assintomática não deve ser tratada, pelo risco de aumentar a precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos. Gluconato de cálcio pode ser administrado em casos sintomáticos (1).

Alopurinol

O alopurinol é um inibidor competitivo da enzima xantina-oxidase (2,3), impedindo a conversão da hipoxantina (de quem é um análogo farmacológico) (58) em ácido úrico. A dose preconizada de alopurinol é de 800 mg/dia (1,3), devendo ser ajustada em pacientes com insuficiência renal (59). Recomenda-se iniciar a medicação em conjunto com a hidratação, pelo menos 2 dias antes do uso de quimioterápicos (3).

Os níveis de ácido úrico começam a cair em 1 a 2 dias após o início do tratamento, atingindo seu nadir em 7 a 10 dias (2). Em decorrência da inibição competitiva realizada pelo alopurinol, observa-se um aumento na concentração de xantina e hipoxantina no sangue e na urina (2,26). Sendo mais solúveis que o ácido úrico, esses compostos podem precipitar-se nos túbulos renais, levando à insuficiência renal aguda (50,60); raros casos, no entanto, foram relatados apresentando essa possível complicação do uso de alopurinol (15).

Uricase

Uma alternativa ao uso de alopurinol, ainda não disponível em nosso meio, envolve a utilização de uricase (urato oxidase), uma enzima presente na maioria das espécies, à exceção dos primatas, que catalisa a oxidação do ácido úrico à alantoina, uma substância cinco vezes mais solúvel (61,62).

A enzima, em sua forma não-recombinante, tem seu uso aprovado na Europa desde 1975 para o manejo da hiperuricemia e da síndrome da lise tumoral (63-65). Seu uso era limitado, no entanto, em decorrência da alta incidência de anafilaxia (63,66) e da necessidade de administração parenteral. A adição de polietilenoglicol à enzima pode reduzir a incidência de efeitos adversos, mas seu uso ainda encontra-se limitado a estudos em ensaios clínicos (64,65,67).

Uma forma recombinante da uricase, a rasburicase, desenvolvida a partir de fragmentos de DNA complementar de *Aspergillus flavus* (68,69), tem tido sua eficácia em reduzir os níveis séricos de ácido úrico comprovada em diversos ensaios clínicos (51,70-74), alguns deles demonstrando superioridade em relação ao alopurinol (71,73). O controle do ácido úrico parece ser obtido mais rapidamente (4 horas após a primeira dose no estudo de Goldman et al.) (71), com menor taxa de incidência de insuficiência renal ou necessidade de terapia dialítica (71,73). Em julho de 2002, o Food and Drug Administration aprovou o uso de rasburicase para o manejo dos níveis séricos do ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma e tumores sólidos, que estejam recebendo quimioterápicos e nos quais se espere o desenvolvimento de síndrome da lise tumoral e subsequente elevação do ácido úrico sérico (75).

Diálise

A terapia dialítica está indicada em pacientes com síndrome da lise tumoral de difícil manejo ou se distúrbios hidroeletrolíticos graves ocorrerem durante o tratamento. Deve ser instituída no momento em que as medidas conservadoras mostrarem-se ineficazes, de maneira rápida e agressiva (1).

Não existem dados disponíveis comparando as diferentes modalidades técnicas de diálise entre si; no entanto, a diálise peritoneal tem sido abandonada no manejo da síndrome da lise tumoral (2).

O objetivo inicial da diálise é corrigir distúrbios metabólicos potencialmente fatais; o segundo objetivo é a correção da hiperuricemia e da hiperfosfatemia (2). Duas a três sessões de hemodiálise parecem ser suficientes para reverter a hiperuricemia e a nefropatia por ácido úrico (2).

CONCLUSÃO

A síndrome da lise tumoral é uma condição potencialmente fatal associada ao tratamento de tumores com alta taxa de replicação celular. É causa de distúrbios metabólicos graves, podendo levar à insuficiência renal aguda se não tratada precocemente. A identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento da síndrome e a instituição de medidas preventivas reduzem a incidência de complicações metabólicas e de dano renal. Até o momento, hidratação vigorosa e uso de alopurinol parecem ser as melhores alternativas para o tratamento e prevenção da síndrome. Novas terapêuticas para o controle da hiperuricemia, como a utilização de uricase e rasburicase, encontram-se em estudo, podendo trazer benefícios ainda maiores na prevenção da nefropatia por ácido úrico.

REFERÊNCIAS

1. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116(8):546-54.
2. Ribeiro RC, Pui CH. Hyperuricemia in patients with cancer. *Am J Cancer* 2002;1(6):409-22.
3. Fernandez PC, Larson RA, Agus ZS. Tumor lysis syndrome. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
4. Frei E 3rd, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. Renal complications of neoplastic disease. *J Chronic Dis.* 1963;16:757-76.
5. Seidemann K, Meyer U, Jansen P, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL: observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr.* 1998;210(4):279-84.
6. Stapleton FB, Strother DR, Roy S 3rd, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988;82(6):863-9.
7. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1252-61.
8. Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(4):433-42.
9. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(3):218-29.

10. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993;94(2):133-9.
11. Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol.* 1994;91(4):171-4.
12. Rieselbach RE, Bentzel CJ, Cotlove E, Frei E 3rd, Freireich EJ. Uric acid excretion and renal function in the acute hyperuricemia of leukemia. Pathogenesis and therapy of uric acid nephropathy. *Am J Med.* 1964;37:872-83.
13. Brereton HD, Anderson T, Johnson RE, Schein PS. Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt lymphoma: complications of chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1975;135(2):307-9.
14. Ablin A, Stephens BG, Hirata T, Wilson K, Williams HE. Nephropathy, xanthinuria, and orotic aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol. *Metabolism.* 1972;21(8):771-8.
15. Greene ML, Fujimoto WY, Seegmiller JE. Urinary xanthine stones: a rare complications of allopurinol therapy. *N Engl J Med.* 1969;280(8):426-7.
16. Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med.* 1977;137(1):97-9.
17. Duerst ML, Jump ME, Osgood EE, Rigas DA. The nucleic acids and other phosphorus compounds of human leukemic leukocytes: relation to cell maturity. *J Lab Clin Med.* 1956;48(3):356-78.
18. Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1974;133(3):349-59.
19. Przepiora D, Gonzales-Chambers R. Acute tumor lysis syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis: role of high-dose Ara-C. *Bone Marrow Transplant.* 1990;6(4):281-2.
20. Lotfi M, Brandwein JM. Spontaneous acute tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia? A single case report with discussion of the literature. *Leuk Lymphoma.* 1998;29(5-6):625-8.
21. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poblack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980;68(4):486-91.
22. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 5):3-8.
23. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol.* 2001;38(4 Suppl 10):4-8.
24. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27(3):322-34.
25. Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, et al. Tumor lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999;105(4):938-41.
26. Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 1994;17(6):502-5.
27. Gold JE, Malamud SC, LaRosa F, Osband ME. Adoptive chemoimmunotherapy using ex vivo activated memory T-cells and cyclophosphamide: tumor lysis syndrome of a metastatic soft tissue sarcoma. *Am J Hematol.* 1993;44(1):42-7.
28. Bilgrami SF, Fallon BG. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(7):521-4.
29. Shamseddine AI, Khalil AM, Wehbeh MH. Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):258-60.
30. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med.* 1997;103(5):363-7.
31. Montalban C, Liano F, Aguilera A. Tumor lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Postgrad Med J.* 1994;70(827):651-2.
32. Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer.* 1999;85(5):1055-9.
33. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18(4):465-71.
34. Fer MF, Bottino GC, Sherwin SA, et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med.* 1984;77(5):953-6.
35. Cech P, Block JB, Cone LA, Stone R. Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare. *N Engl J Med.* 1986;315(4):263-4.
36. Coutinho AK, de O Santos M, Pinczowski H, Feher O, del Giglio A. Tumor lysis syndrome in a case of chronic lymphocytic leukemia induced by high-dose corticosteroids. *Am J Hematol.* 1997;54(1):85-6.
37. Malik IA, Abubakar S, Alam F, Khan A. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J.* 1994;87(3):409-11.

38. Sparano J, Ramirez M, Wiernik PH. Increasing recognition of corticosteroid-induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1990;65(5):1072-3.
39. Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Coffey CW. Radiation induced acute tumor lysis syndrome in the bone marrow transplant setting. *Bone Marrow Transplant*. 1991;8(3):235-6.
40. Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR, DeVita VT Jr. American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. I. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med*. 1975;58(3):314-21.
41. Veenstra J, Krediet RT, Somers R, Arisz L. Tumour lysis syndrome and acute renal failure in Burkitt's lymphoma. Description of 2 cases and a review of the literature on prevention and management. *Neth J Med*. 1994;45(5):211-6.
42. Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol*. 1994;47(2):129-31.
43. Sklarin NT, Markham M. Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(1):71-3.
44. Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1973;289(25):1335-40.
45. Hebert LA, Lemann J Jr, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest*. 1966;45(12):1886-94.
46. Allon M, Llach F. Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and renal failure in a patient with acute leukemia. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(5):442-5.
47. Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, Boogaerts MA. Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol*. 1984;22(1):47-50.
48. Kaplan BS, Hebert D, Morrell RE. Acute renal failure induced by hyperphosphatemia in acute lymphoblastic leukemia. *Can Med Assoc J*. 1981;124(4):429-31.
49. Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia*. 2001;15(10):1505-9.
50. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, et al. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med*. 1970;283(7):354-7.
51. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr*. 1986;109(2):292-8.
52. Conger JD. Acute uric acid nephropathy. *Med Clin North Am*. 1990;74(4):859-71.
53. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med*. 1978;138(4):612-5.
54. Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am*. 1990;37(2):391-418.
55. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(2):206-12.
56. Wilcox WR, Khalaf A, Weinberger A, Kippen I, Klinenberg JR. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng*. 1972;10(4):522-31.
57. Conger JD, Falk SA, Guggenheim SJ, Burke TJ. A micropuncture study of the early phase of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1976;58(3):681-9.
58. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest*. 1977;59(5):786-93.
59. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47-56.
60. Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, Scarffe JH. Tumour lysis syndrome, case report and review of the literature. *Ann Oncol*. 1996;7(6):631-6.
61. Brogard JM, Coumaros D, Franckhauser J, Stahl A, Stahl J. Enzymatic uricolysis: a study of the effect of a fungal urate-oxydase. *Rev Eur Etud Clin Biol*. 1972;17(9):890-5.
62. Louyot P, Montet Y, Roland J, Pourel J. Urate oxidase in the treatment of gout and hyperuricemia. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1970;37(12):795-808.
63. Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 10):9-12.
64. Rozenberg S, Koeger AC, Bourgeois P. Urate-oxydase for gouty arthritis in cardiac transplant recipients. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2171.
65. Chua CC, Greenberg ML, Viau AT, Nucci M, Brenckman WD Jr, Hershfield MS. Use of polyethylene glycol-modified uricase (PEG-uricase) to treat hyperuricemia in a patient in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):114-7.

66. Montagnac R, Schillinger F. Accident anaphylactique lie a l'injection intraveineuse d'urate-oxydase chez une dialysee. *Nephrologie*. 1990;11(4):259.
67. Davis S, Park YK, Abuchowski A, Davis FF. Hypouricaemic effect of polyethyleneglycol modified urate oxidase. *Lancet*. 1981;2(8241):281-3.
68. Leplatois P, Le Douarin B, Loison G. High-level production of a peroxisomal enzyme: *Aspergillus flavus* uricase accumulates intracellularly and is active in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene*. 1992;122(1):139-45.
69. Sanofi-Synthelabo. Elitek™ (Rasburicase) prescribing information (package insert). New York: Sanofi-Synthelabo. 2002. Disponível em: http://www.sanofi-synthelabous.com/products/pi_elitek/pi_elitek.html.
70. Pui CH, Jeha S, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase, Elitek™) for prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia: updated results of a compassionate use trial (abstract). *Blood*. 2002;100(Part 1):556-7.
71. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97(10):2998-3003.
72. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):697-704.
73. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer*. 2003;98(5):1048-54.
74. Jeha S, McDonald L, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (Elitek™) is safe and effective in prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in adult patients (abstract). *Blood*. 2002;100(11):556a.
75. Rose BD, Becker MA. Uric acid renal diseases. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.

NEFROPATIA ISQUÊMICA

ISCHEMIC NEPHROPATHY

César Amaury Ribeiro da Costa¹, Roberto Herz Berdichevski²

RESUMO

O presente artigo aborda a nefropatia isquêmica – entidade cada vez mais reconhecida como causa importante de insuficiência renal crônica, principalmente em populações com alto risco cardiovascular – e atualiza conhecimentos sobre epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento da referida entidade. Uma abordagem sistemática do assunto é proposta.

Unitermos: Nefropatia isquêmica, estenose de artéria renal, insuficiência renal crônica, aterosclerose, hipertensão renovascular.

ABSTRACT

The present article is a review about ischemic nephropathy, a clinical entity that has gained recognition as a major cause of chronic renal failure, mainly in populations at higher cardiovascular risk. The literature about the epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestations and treatment aspects of this disease are revised and a systematic approach to it is proposed.

Keywords: Ischemic nephropathy, renal artery stenosis, chronic renal failure, atherosclerosis, renovascular hypertension.

¹ Professor titular convidado, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Membro honorário, Academia Nacional de Medicina. Membro titular, Academia Sul-Rio-Grandense de Medicina.

² Mestre em Nefrologia, UFRGS, Porto Alegre, RS. Médico, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: César Amaury Ribeiro da Costa, Praça Dom Feliciano, 39/1203, CEP 90020-160, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 3225.4093, 3331.3992.

DEFINIÇÃO

Trata-se de uma entidade mórbida controversa, cuja definição genérica é: **perda de função e/ou de parênquima em decorrência de lesões obstrutivas do tronco e/ou dos ramos principais das artérias renais, que resultem em redução de 70% ou mais da luz vascular** (estenoses denominadas críticas ou significativas).

Há mais de 50 anos, as lesões estenosantes das artérias renais (LEAR) vêm sendo diagnosticadas e tratadas como causa de hipertensão renovascular (HRV), uma forma de hipertensão secundária, potencialmente “curável”. Somente nas últimas duas ou três décadas é que seu papel, como causa da disfunção excretora chamada nefropatia isquêmica (NI), começou a ser percebido e valorizado (1-4).

ETIOLOGIA

A principal causa de NI é doença aterosclerótica da artéria renal (DAAR); raramente é vista em associação com displasias fibromusculares (DFM) ou outras vasculopatias (5-7).

FISIOPATOLOGIA

Modelos experimentais (do tipo LEAR progressivas provocadas por stents irritantes, necrose tubular aguda e rim remanescente 5/6), especialmente em porcos e ratos, têm permitido uma melhor compreensão da gênese das nefropatias progressivas em geral e da NI em particular (1,8).

NEFROPATIA ISQUÊMICA

A figura 1 expõe as etapas fundamentais da fisiopatologia da NI, de acordo com os conhecimentos atuais. De modo sumário, pode-se dizer que o que ocorre após a redução do fluxo sangüíneo renal e da taxa de filtração glomerular, não compensados pelos mecanismos de auto-regulação, é lesão/disfunção de células endoteliais, mesangiais epiteliais e tubulares. Se o processo for progressivo, após as etapas intermediárias expostas na figura 1, ocorrerá fibrose glomerular e tubulointersticial, bem como insuficiência renal. Nesse contexto, a microvasculatura desempenha papel primordial, de acordo com um número crescente de evidências (8). Sabemos que a pressão parcial de O₂, em condições fisiológicas, é de 50 mmHg na zona cortical e de 10-20 mmHg na medular, e que existem mecanismos reguladores do fluxo sangüíneo medular, que incluem vasodilatadores (óxido nítrico, prostaglandina E, adenosina, dopamina, etc.) e vasoconstritores (angiotensina II, endotelina, vasopressina, etc.); os primeiros tendem a aumentar a pressão parcial de

O₂ medular, e os segundos, a diminuí-la. Em condições patológicas, podemos acrescentar aos vasoconstritores anfotericina B, antiinflamatórios não-esteróides, contrastes radiológicos, mioglobina e hipertrofia renal. Sabe-se, adicionalmente, que existem substâncias chamadas de pró-angiogênicas (fatores de crescimento, citocinas e outras), que favorecem a microvasculatura, e outras, denominadas antiangiogênicas (angiostatina, endostatina, etrobospondina), que a destroem; o confronto entre elas, no decurso do processo isquêmico, pode resultar em equilíbrio ou em predomínio de uma ou de outra. Se houver predominância das antiangiogênicas, haverá perda progressiva da microvasculatura renal. Um aspecto animador das pesquisas, nessa área, é que existem evidências que sugerem que o uso de fatores que estimulem a angiogênese ou que bloqueiem a antiangiogênese pode lentificar ou estabilizar a progressão das nefropatias, independentemente de suas ações sobre a pressão arterial e/ou proteinúria (9).

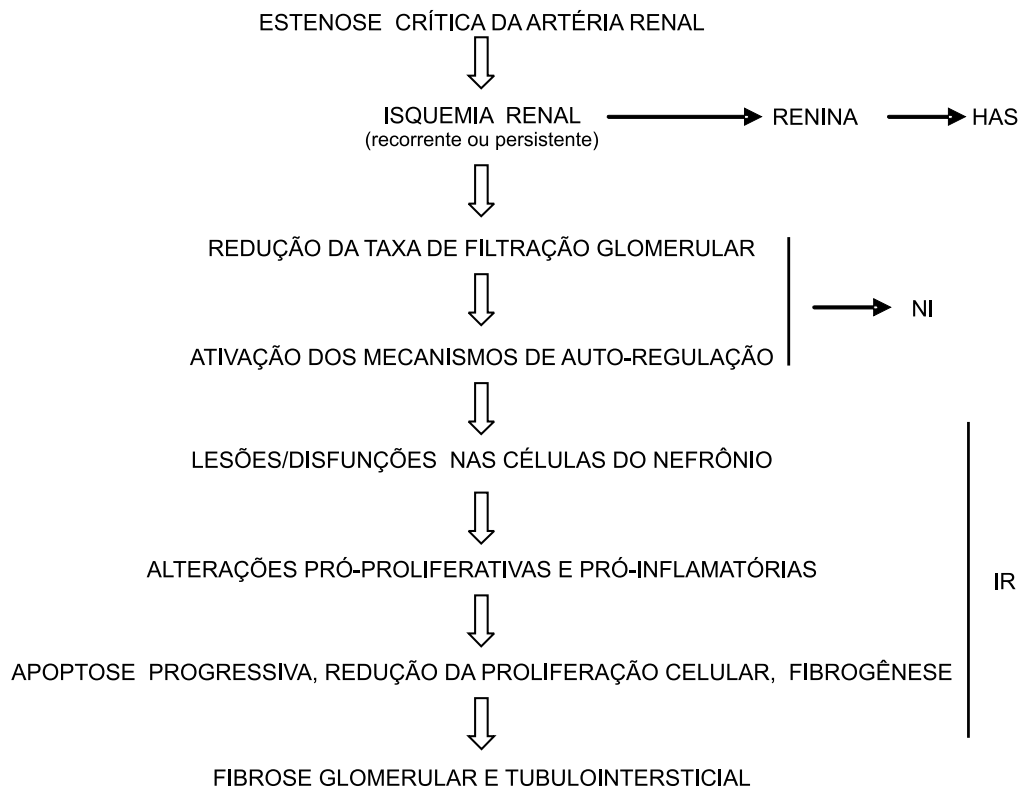


Figura 1. Fisiopatologia da nefropatia isquêmica.

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IR = insuficiência renal; NI = nefropatia isquêmica.

No homem, as vias pelas quais a NI induz lesões/disfunções no tecido renal não estão totalmente esclarecidas; supõe-se que sejam semelhantes às encontradas em modelos experimentais, no que se refere à fibrose e insuficiência renal na etapa evolutiva final. A análise da história natural dos casos de LEAR secundários a aterosclerose (AT) e DFM, no entanto, revela que os últimos evoluem com menor frequência para insuficiência renal que os primeiros. Tal fato talvez possa ser explicado pela ausência, nos jovens, de fatores de risco cardiovascular e comorbidades comuns nos idosos; nestes, a NI é multifatorial (1,7). Em animais de laboratório (porcos), a associação de LEAR e hipercolesterolemia tem efeito deletério na estrutura e função dos nefrônios (9).

Em termos fisiopatológicos, um fato adicional merece consideração: em casos com HRV, a redução das cifras tensionais induz hipoperfusão no segmento distal à estenose e ativação dos mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, o que pode resultar em hipertensão refratária ou acelerada/maligna.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da DAAR é bem menos conhecida que a das doenças ateroscleróticas das coronárias, carótidas ou artérias periféricas. Sua prevalência não está ainda bem estabelecida, em função de vários fatores: o conceito de NI é recente e, por isso, não amplamente conhecido; nefropatias altamente prevalentes, como as decorrentes de diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, obscurecem seu diagnóstico; o mesmo ocorre em pacientes com insuficiência renal de qualquer etiologia, nos quais as múltiplas manifestações urêmicas, somadas às comorbidades, influem no subdiagnóstico de NI. É mais prevalente em homens com mais de 50 anos, nos diabéticos, dislipidêmicos, obesos e tabagistas.

A prevalência de doenças renovasculares, na população geral americana com mais de 65 anos de idade, é de 6,8% (10) e, nos submetidos à angiografia coronariana, de 18-24% (11). Em pacientes com insuficiência renal crônica, lesões de LEAR têm sido detectadas em 3,2% dos com menos de 60 anos e em 25% dos com mais de 70 anos (12). Acredita-se que até 15% dos casos de insuficiência renal crônica, com indicação de diálise, tenham NI como diagnóstico principal (6).

Não existem estudos pediátricos sobre NI, embora se estime em 3-5% a prevalência de HRV nesse grupo etário; as etiologias predominantes são neurofibromatose e DFM (13).

Como regra geral, pode-se dizer que, quanto mais extensas e graves forem as lesões AT e os fatores de ris-

co cardiovascular presentes em um paciente, tanto maiores as chances de ocorrência de DAAR; outra observação epidemiológica relevante, nesses casos, é a de que o índice de mortalidade está mais relacionado com infarto miocárdico, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca e menos com insuficiência renal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As LEAR podem apresentar-se, sob o ponto de vista clínico, das seguintes maneiras: assintomáticas (chamadas de incidentais), como NI, HRV e/ou episódios recorrentes de edema agudo de pulmão (EAP) em *flash*, de resolução rápida e, por vezes, associados à angina instável (também conhecidos como "síndrome de perturbação cardíaca") (14). É relevante que se acentue que as formas sintomáticas mencionadas não são mutuamente exclusivas; ao contrário, elas frequentemente coexistem. A tabela 1 sumariza as manifestações clínicas mais usuais das LEAR sintomáticas.

DIAGNÓSTICO

Embora tenham ocorrido, ultimamente, avanços técnicos importantes, a arteriografia convencional por cateter permanece como padrão-ouro para comprovação **anatômica** da existência de LEAR. É importante assinalar, no entanto, que ela não é totalmente isenta de riscos: pode causar alergias, nefrotoxicidade e doença renal ateroembólica. Por isso, seu uso deve ser seletivo. A ultra-sonografia tem a vantagem de ser não-invasiva, de baixo custo e amplamente disponível, mas a interpretação dos seus resultados é muito subjetiva. A angiotomografia computadorizada helicoidal (angioTC) fornece boas imagens tridimensionais dos grandes vasos renais, inclusive dos venosos, porém o contraste usado pode acarretar manifestações alérgicas e nefrotoxicidade. A angiorressonância magnética (angioRM) fornece imagens de boa qualidade, usa contraste não-nefrotóxico (gadolínio) e é útil em casos com insuficiência renal; suas limitações são o alto custo e a má definição dos vasos de menor calibre.

A DAAR ocorre mais frequentemente no 1/3 proximal do tronco ou no óstio; nesse caso, em geral, é uma extensão de lesões aórticas. Vasbinder et al. (15) relataram recentemente sua experiência com angioTC e angioRM no diagnóstico de 356 casos de LEAR. Chegaram à conclusão que os dois métodos têm suas limitações e que, em certas circunstâncias, não são capazes de excluir LEAR. Tal fato ocorre mais em casos de DFM do que de DAAR, pois as lesões da primeira são mais

Tabela 1. Lesões obstrutivas sintomáticas das artérias renais – manifestações clínicas usuais (em negrito, as mais freqüentes na NI)

1. Sopro sistólico/diastólico epigástrico, subcostal ou de flanco
2. **HAS acelerada ou maligna**
3. Rim pequeno unilateral, evidenciado por qualquer método de imagem
4. HAS iniciada antes dos 30 anos ou após os 60 anos
5. Aparecimento ou piora súbitos de HAS, em qualquer idade
6. **HAS associada à perda inexplicável de função renal**
7. **Piora súbita da função renal em paciente hipertenso**
8. **HAS refratária a tratamento adequado, com pelo menos três anti-hipertensivos convencionais**
9. HAS com excelente resposta aos IECA ou ARA-2
10. **Piora da função renal após uso de IECA ou ARA-2**
11. HAS associada à doença arterial oclusiva extensa (coronária, cerebral ou periférica)
12. Hipertenso sem história familiar de HAS
13. **Insuficiência renal sem etiologia conhecida**
14. **Hipocalemia sem causa conhecida**
15. **Episódios recorrentes de edema agudo de pulmão em flash (“síndrome de perturbação cardíaca”)**

ARA-2 = antagonista do receptor da angiotensina; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; NI = nefropatia isquêmica.

comuns nos segmentos médio e distal do tronco da artéria renal (AR), e as da segunda, no óstio e segmento proximal, áreas onde são obtidas as melhores imagens. Mencionam, como fatores limitantes adicionais: experiência do radiologista, problemas técnicos na obtenção das imagens, baixa prevalência das lesões e o efeito da escolha do grau de estenose a ser considerado como crítico ou significativo.

Dentre os vários testes propostos para o estabelecimento da importância **funcional** de uma LEAR (atividade plasmática da renina em veias renais com ou sem estímulo com captopril, urografia excretória de seqüência rápida, renograma isotópico com ou sem captopril, ultra-sonografia com Doppler, angioTC e angioRM), os não-invasivos ultra-sonografia com Doppler e renograma isotópico (com Tc-DTPA ou Mag3) com teste de captopril são os que têm apresentado maior especificidade e sensibilidade. Atualmente, o primeiro é o preferido, tendo em vista as limitações do renograma isotópico em casos de insuficiência renal com creatininemia acima de 2-3 mg%, em LEAR bilaterais e em rim único funcionante; adicionalmente, fornece medidas acuradas dos fluxos arteriais e da resistência intra-renal aos mesmos (índice de resistência), o que o torna importante para avaliações seriadas (16).

TRATAMENTO

No planejamento do esquema terapêutico para casos de NI, deve-se ter em mente alguns fatos relevantes:

- A aterosclerose é uma doença cuja história natural depende de múltiplos e complexos fatores; é progressiva, tanto em nível renal quanto sistêmico: 49% das LEAR superiores a 60% apresentam progressão (17). Para Zierler et al. (18), a taxa média anual de progressão é de 7%. Nos casos com HRV, o controle das cifras tensionais não impede a progressão das lesões, o que ocorre em 45-60% dos casos, num período de 4 a 7 anos (19).

- É fundamental que se tenha uma visão integral do paciente, ou seja, dos danos vasculares nos órgãos-alvo e dos fatores de risco e comorbidades associados. Em outras palavras, o tratamento deve ser individualizado, embora se apóie em princípios gerais absolutamente idênticos aos sugeridos, por exemplo, para cardiopatia isquêmica, amplamente divulgados e conhecidos.

- Praticamente inexistem ensaios terapêuticos multicêntricos, prospectivos e randomizados bem estruturados; tal fato impede que se tenha uma linguagem comum e que, com base em evidências confiáveis, possa-se formular critérios de inclusão ou exclusão de pacientes, nas várias formas disponíveis de tratamento. Esforços importantes de padronização de métodos de estudo estão presentemente em curso, estimulados por várias entidades e pesquisadores (20). Adicionalmente, ensaios clínicos bem estruturados e amplos estão sendo executados, como o *UK Medical Research Council's Astral Trial*, o *Coral Trial* e o *Star Trial*, entre outros. A estes, pode-se acrescentar os seguintes: *Rave*, *MRI*, *Resist* e *Aspire2*.

- Sucesso técnico, avaliado, via de regra, em curto prazo, por cardiologistas e radiologistas intervencionistas

ou por cirurgias vasculares, não é sinônimo de sucesso clínico, avaliado a médio e longo prazo por nefrologistas e internistas.

- Não está ainda estabelecido o nível ideal de redução das cifras tensionais, por meio de fármacos, em portadores de NI; considera-se, na prática, 130 x 80 mmHg como nível satisfatório.

- Pelas razões acima expostas, antes do estabelecimento de um esquema definitivo de tratamento para o portador de LEAR, é importante que se monitore, por algum tempo, não somente o seu estado geral e sua pressão arterial, mas também sua função renal e o grau de sua lesão renovascular; se as duas permanecerem estáveis, e se o controle das cifras tensionais for satisfatório, um tratamento conservador pode ser programado. Em termos práticos, considera-se piora funcional um aumento de 0,2 mg% ou mais na taxa de creatinemia, num período de 2-3 meses (18), ou aumento de 20% em igual período na taxa de creatinemia (19). Outro dado que pode ser útil no planejamento terapêutico é o fornecido pelo eco-Doppler: casos nos quais o índice de resistência é superior a 80, os métodos de revascularização, como regra, não melhoram a função renal (16); o mesmo ocorre naqueles com creatinemia superior a 3,0 mg% (1).

- A terapêutica da NI inclui, *lato sensu*, o tratamento dos fatores de risco vascular (em especial, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, tabagismo, obesidade, etc.), dos danos em órgãos-alvo e das comorbidades e o uso de fármacos anti-hipertensivos; estes têm a vantagem de reduzir as cifras tensionais e a desvantagem de agravar a isquemia renal pós-estenose, especialmente se administrados no período em que os mecanismos de auto-regulação tenham atingido seu limite de ação compensatória. *Sensu stricto*, os processos de revascularização constituem sua terapêutica básica: angioplastia transluminal percutânea (ATP), com ou sem stent, e cirurgia, incluindo endarterectomia, ressecção da estenose e reanastomose, *by-pass* aorto-renal, espleno-renal, hepato-renal, epigastroduodenal-re-

nal, mesentérico superior renal e ilíaco-renal, além de nefrectomia parcial ou total.

Um número incalculável de estudos publicados, a maioria usando metodologia criticável, tem apresentado resultados heterogêneos e contraditórios: alguns mostram estabilização ou melhora da função renal em até 70% dos casos, inclusive em alguns que já estavam em diálise; outros constatam melhora da função renal em 26% dos pacientes, estabilização em 48% e piora nos 26% restantes (6). Os resultados são inferiores aos obtidos no tratamento da HRV com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos receptores da angiotensina 2 (ARA-2), nos quais se obtém controle das cifras tensionais em 82-96% dos casos (1).

Uder & Humke (21) fizeram uma análise de resultados terapêuticos de alguns estudos e chegaram às seguintes conclusões: num grupo de publicações, usando material retrospectivo e heterogêneo, o uso de ATP com/sem stent foi comparado com tratamento conservador ou cirurgia; foi constatado que a revascularização não teve efeito sobre a creatinemia. No entanto, noutro grupo, com material semelhante, houve redução da creatinemia em aproximadamente 39% dos casos; em 48%, ficou estável e piorou nos restantes. Em suma, concluem que não estão ainda bem estabelecidos critérios que permitam, com segurança, selecionar os melhores candidatos para os tratamentos conservador e revascularização.

Em termos práticos e para um planejamento terapêutico coerente com os conhecimentos atuais sobre NI, defendemos o ponto de vista de que é necessário dividir o grupo heterogêneo dos portadores de LEAR em subgrupos homogêneos (listados na tabela 2) e, numa etapa seguinte, identificar os de alto risco (listados na tabela 3).

Subgrupo 0 - Incidental/assintomático

Inclui casos com reduções leves ou moderadas da luz vascular, descobertos por acaso e assintomáticos sob

Tabela 2. Lesões estenosantes da artéria renal devido à aterosclerose

Subgrupo 0	Incidentais/assintomáticas
Subgrupo 1	Unilaterais, não-ostiais e ostiais
Subgrupo 2	Em rim único funcionante
Subgrupo 3	Bilaterais
Subgrupo 4	Uni ou bilaterais, associadas à insuficiência renal
Subgrupo 5	Uni ou bilaterais, com/sem insuficiência renal, associadas à vasculopatia coronariana, cerebral ou periférica grave e/ou outras comorbidades relevantes
Subgrupo 6	Associadas a episódios recorrentes de edema agudo de pulmão em <i>flash</i>

o ponto de vista nefrológico. Estenoses incidentais têm sido relatadas em 18-24% dos pacientes com mais de 65 anos de idade, submetidos à angiografia coronariana (11). ATP está formalmente contra-indicada em tais casos, embora este não seja o entendimento de alguns cardiologistas e radiologistas. Devem ser reavaliados periodicamente.

Subgrupo 1 - Lesões unilaterais, ostiais e não-ostiais

Neste subgrupo, aconselha-se, inicialmente, o tratamento conservador e monitorização da função renal; se houver perda funcional (e/ou hipertensão arterial de difícil controle), a opção para as estenoses não ostiais é ATP, cujo sucesso técnico chega a 74-94%; nos insucessos, stents podem ser tentados (21). Uma conduta alternativa proposta é a de colocação precoce do stent. Se tudo fracassar, a viabilidade de revascularização cirúrgica pode ser considerada.

Nas estenoses ostiais, ATP isolada resulta em sucesso técnico em apenas 20% dos casos; nos demais, há necessidade de colocação de stent (21); nestes, num período de 6 a 12 meses, ocorrem reestenoses em 20%, tanto mais frequentes quanto menor for o diâmetro dos stents (21).

Subgrupo 2 - Lesões em rim único funcionante

Condutas semelhantes às sugeridas para o subgrupo 1 podem ser aqui aplicadas.

Shannon et al. (22) relataram 21 casos de portadores de DAAR e rim solitário funcionante com creatininemia média de 1,8 mg% (quatro em tratamento dialítico), observados por um período médio de 15 meses. Concluíram que a colocação de stent trouxe be-

nefícios a 70% deles, com melhora de função renal em 43% (nove casos) e estabilização funcional em 29% (seis casos). Acham o procedimento relativamente seguro para esse subgrupo de pacientes. Qualquer que seja a conduta escolhida, nunca se deve desconsiderar o fato de que os pacientes desse subgrupo são de alto risco, tanto pela progressão das lesões de aterosclerose quanto pelas eventuais complicações dos procedimentos de revascularização.

Subgrupo 3 - Lesões bilaterais

Inclui pacientes de alto risco, com mau prognóstico e que, via de regra, pioram com o uso de IECA e ARA-2. Frequentemente, apresentam quadro clínico de episódios recorrentes de EAP. Revascularização, quando possível, é a única solução terapêutica, preferencialmente com ATP + stent.

Subgrupo 4 - Lesões uni ou bilaterais associadas à insuficiência renal progressiva

Os resultados terapêuticos neste subgrupo, também chamado de "renovascular azotêmico", são controversos (23). Nele, existem duas populações distintas:

A) Pacientes com creatininemia abaixo de 3,0 mg%.

Losito et al. (24) avaliaram 195 pacientes com LEAR, uni ou bilaterais, com redução da luz vascular de $73,5 \pm 17,5\%$, idade de $65,6 \pm 11,2$ anos e creatininemia de $1,7 \pm 1,22$ mg%, 54 tratados conservadoramente e 136 revascularizados; após período de observação de $54,4 \pm 40$ meses, concluíram que são casos com mau prognóstico, e que revascularização não apresenta vantagens quando comparada com tratamento conservador, em termos de mortalidade e função

Tabela 3. Lesões estenosantes da artéria renal – situações clínicas de alto risco

1. Estenoses com redução da luz vascular superior a 70-80%
2. Estenoses em rim único funcionante
3. Estenoses bilaterais
4. Estenoses ostiais
5. Estenoses associadas à perda progressiva da função renal, com ou sem IECA ou ARA-2
6. Estenoses associadas à hipertensão refratária/acelerada/maligna
7. Estenoses associadas a surtos recorrentes de edema agudo de pulmão ou insuficiência cardíaca refratária
8. Estenoses devido a aneurismas de aorta abdominal

ARA-2 = antagonistas dos receptores da angiotensina 2; IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

renal esgotada. Coen et al. (25) relataram 27 casos de LEAR unilaterais, com idade de $67,33 \pm 6,8$ anos, creatininemia de $2,15 \pm 0,9$ mg%, submetidos a *stenting*, e que foram comparados com grupo-controle de $70 \pm 6,1$ anos, creatininemia de $1,99 \pm 0,7$ mg%, ambos os grupos observados durante 1 ano. Concluíram que revascularização com stent produz estabilização ou melhora na função do rim com artéria estenosada e piora no contralateral.

Van Jaarsveld et al. (26) relataram estudo no qual 106 pacientes com HRV por DAAR, estenose superior a 50% e creatininemia de 2,3 mg% ou menor foram tratados com fármacos e ATP e controlados aos 3 e 12 meses de tratamento; concluíram que ATP tem pequena vantagem sobre o tratamento farmacológico.

B) Pacientes com creatininemia acima de 3,0 mg%.

Korsakas et al. (27), estudando casos de insuficiência renal crônica, nos quais foram feitas ATP por LEAR, concluíram que, se o procedimento é feito nos pacientes com perda progressiva e recente de função renal, os resultados são melhores que os obtidos nos pacientes já com indicação de diálise. Uder & Humke (21) referem estudos prospectivos em pacientes com insuficiência renal, durante períodos longos, antes e após a colocação de stent: em 80-100% deles, a progressão do déficit funcional continuou, porém numa velocidade menor, o que possibilitou retardar o início de diálise; em 20% dos casos, no entanto, houve piora da função renal. Blum et al. (28) relataram os resultados de colocação de prótese endovascular em 20 pacientes com estenoses ostiais e com insuficiência renal leve ou moderada, nos quais a ATP resultou em insucesso; após um período de observação de 27 meses, verificaram que não houve melhora da função renal.

Subgrupo 5 - Lesões uni ou bilaterais associadas a vasculopatias extra-renais e/ou outras comorbidades relevantes

Os pacientes deste subgrupo não são, por princípio, candidatos à revascularização e devem apenas receber tratamento conservador. Existe uma parcela que merece consideração especial: pacientes portadores de aneurisma da aorta abdominal (AAA). Os AAA podem incluir as AR ou situar-se acima ou abaixo delas; em ambos os casos, o tratamento cirúrgico pode ser necessário (perda de função renal, aneurismas com mais de 6 cm de diâmetro, compressões, etc.), porém são casos de alto risco, com índices de complicações e mortalidade muito elevados (29).

Subgrupo 6 - Lesões associadas a episódios recorrentes de edema agudo de pulmão em flash e/ou insuficiência cardíaca congestiva

Para a identificação de pacientes do subgrupo 6, a história clínica é fundamental. Não existe, para eles, um tratamento preferencial estabelecido, pois faltam evidências derivadas de ensaios clínicos bem estruturados. Para alguns, a indicação de ATP é absoluta (23). de Silva et al. (14) ponderam que revascularização pode ser usada, não como terapia preferencial, mas como último recurso; referem que um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca tem doença renovascular significativa, e que este fato piora o prognóstico dos mesmos; por fim, acham que o *UK Medical Research Council's Astral Trial*, correntemente sendo executado e que inclui uma coorte de pacientes com LEAR e insuficiência cardíaca, trará alguma luz nessa área de incertezas (30).

A revascularização cirúrgica é reservada para casos nos quais a ATP fracassa ou naqueles com necessidade de reconstrução infra-renal aorto-iliaca. Nefrectomia pode ser uma opção em casos selecionados (como, por exemplo, portadores de hipertensão arterial de difícil controle, associada a rim atrófico hiperprodutor de renina). Kane et al. (31) relataram sua experiência com 74 casos de doença renovascular avançada (28-49% associados a DAAR), nos quais foi realizada nefrectomia, e concluíram que, naqueles cuja lesão arterial resulta em rim atrófico com função reduzida, associada à hipertensão refratária, a nefrectomia pode resultar em melhora do controle das cifras tensionais, sem perda ulterior da função renal.

A elaboração de um algoritmo capaz de abranger a heterogeneidade das LEAR e permitir uma conduta clínico-terapêutica adequada, vem sendo um desafio ainda não totalmente superado: todos os algoritmos disponíveis apresentam pontos que podem ser criticados (32). O que usamos atualmente encontra-se exposto na figura 2.

Em suma, mesmo com múltiplas questões ainda não resolvidas, existem alguns pontos de consenso no que se refere ao tratamento da NI: é fundamental que se busque a detecção precoce de lesões progressivas, a identificação de casos em situação clínica de alto risco e os fatores de risco cardiovascular presentes nos pacientes (estes devem merecer atenção idêntica àquela que é hoje rotina nos casos de cardiopatia isquêmica).

Textor (33) aconselha, textualmente, o seguinte: "O tratamento dessa patologia requer um equilíbrio entre intervenção médica **cautelosa** e revascularização renal **no tempo certo**".

Estão em andamento, no momento, vários ensaios clínicos sobre NI, entre os quais os seguintes (2,32,34):

ALGORITMO DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E TRATAMENTO

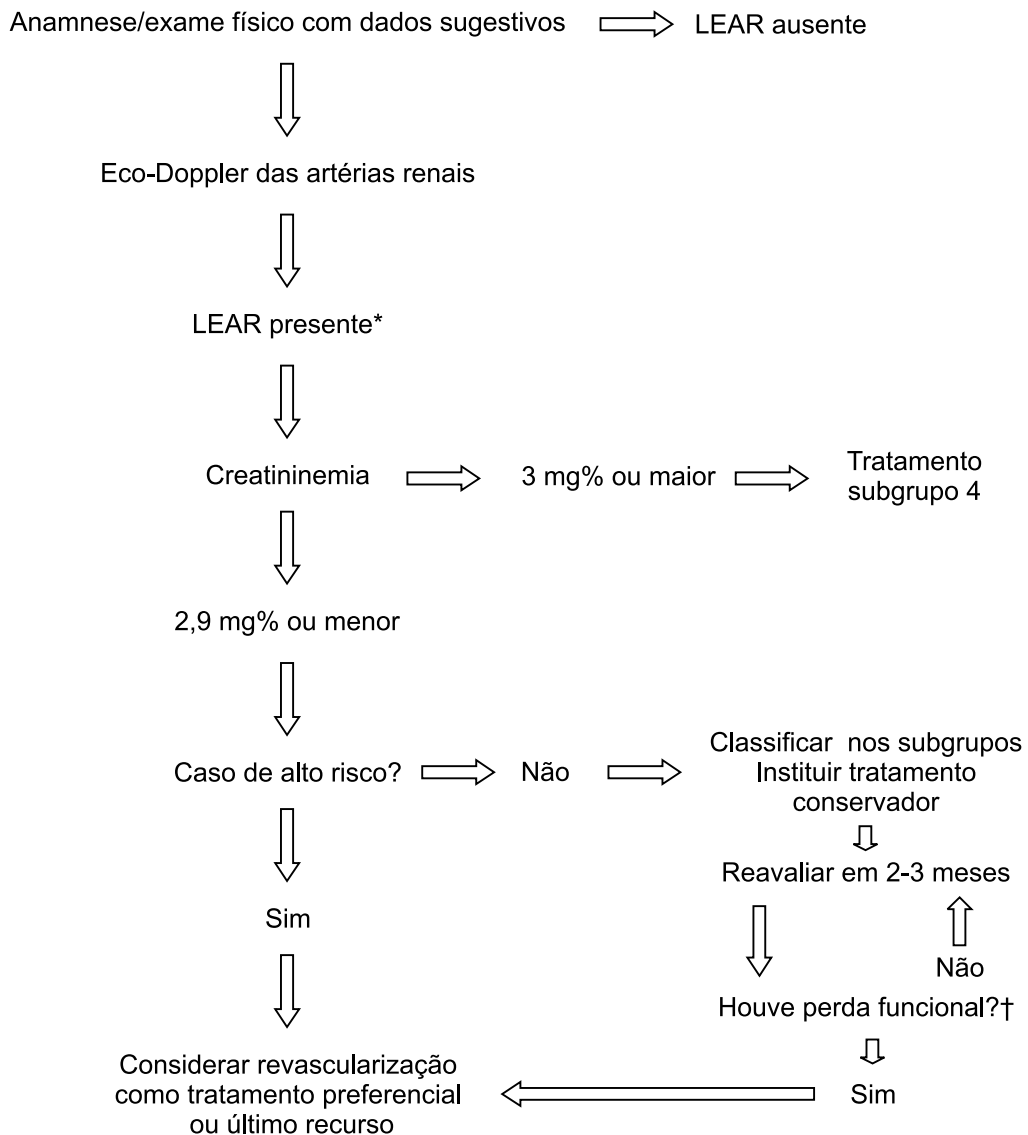


Figura 2. Lesões estenosantes das artérias renais.

LEAR = lesões estenosantes da artéria renal.

* Exames subsidiários adicionais, conforme necessidade: arteriografia renal, angiotomografia computadorizada helicoidal, angiorressonância magnética e cintilografia renal com/sem captopril.

† Aumento de 0,2 mg% ou de 20% na taxa de creatinemia, em 4-8 semanas.

- *Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (Astral Trial)*. Objetivo: verificar se a revascularização renal com ATP e/ou colocação de stent pode prevenir a instalação de insuficiência renal numa ampla gama de pacientes com LEAR.

- *Benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-Lowering for the Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery (Star Trial)*. Objetivo: comparar o efeito sobre a função renal da ATP com colocação de stent + tratamento

conservador com tratamento conservador isolado em pacientes com LEAR (o tratamento conservador inclui estatinas).

- *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (Coral Trial)*. Objetivo: comparar tratamento conservador + stent com tratamento conservador isolado em pacientes com LEAR e hipertensão sistólica.

- *Renal Atherosclerotic Revascularization Evaluation: Rave Study*. Objetivo: comparar tratamento conservador com revascularização em pacientes com DAAR e estabelecer as indicações para revascularização.

- *MRI to Detect Embolism Following Angioplasty and Angioplasty-Stenting of the Renal Artery*

- *Randomized Comparison of Safety and Efficacy of Renal Stenting: Resist Trial*

- *Action of Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events: Aspire2 Trial*

SUGESTÕES PARA FUTURAS PESQUISAS

As seguintes áreas necessitam de pesquisas adicionais para que se possa melhor entender a NI (1):

1) Melhor conhecimento da microvasculatura e dos mecanismos de lesão do parênquima renal;

2) Melhor elucidação dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos;

3) Melhor identificação clínica dos casos progressivos;

4) Ensaios que melhor definam critérios de uso das terapias disponíveis, com ênfase especial no controle da hipertensão arterial, na progressão da perda de função renal e na morbidade e mortalidade cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1974-82.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States Patients Aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int*. 2005;68(1):293-301.
- Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112(9):1362-74.
- Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension: current concepts. *Semin Nephrol*. 2005; 25(4):261-71.
- Creager MA, Jones DW, Easton JD, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group V: medical decision making and therapy. *Circulation*. 2004;109(21):2634-42.
- Tuttle KR. Ischemic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(2):167-73.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):432-42.
- Kang DH, Kanellis J, Hugo C, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):806-16.
- Chade AR, Rodrigues-Porcel M, Grande JP, et al. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002;106(9):1165-71.
- Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg*. 2002;36(3):443-51.
- Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(4):309-16.
- Coen G, Manni M, Giannoni MF, et al. Ischemic nephropathy in an elderly and hypertensive population. *Am J Nephrol*. 1998;18(3):221-7.
- McTaggart SJ, Gulati S, Walker RG, Powell HR, Jones CL. Evaluation and long-term outcome of pediatric renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2000;149(10-11):1022-9.
- de Silva R, Nikitin NP, Bhandari S, Nicholson A, Clarck AL, Cleland JG. Atherosclerotic renovascular disease in chronic heart failure: should we intervene? *Eur Heart J*. 2005;26(16):1596-605.
- Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):674-82.
- Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):410-7.
- Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998;98(25):2866-72.
- Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1996;9(11):1055-61.
- Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(11):1041-52.

20. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for reporting of renal artery revascularization clinical trials. American Heart Association. *Circulation*. 2002;106(12):1572-85.
21. Uder M, Humke U. Endovascular therapy of renal artery stenosis: where we stand today? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(2):139-47.
22. Shanoon HM, Gillespie IN, Moss JG. Salvage of the solitary kidney by insertion of a renal artery stent. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):217-22.
23. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med*. 2001;52:421-42.
24. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial Effect of ACE Inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1604-9.
25. Coen G, Moscariloto E, Catalano C, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis: one year outcome of total and separate kidney function following stenting. *BMC Nephrol*. 2004;5(1):15.
26. van Jaarveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1007-14.
28. Blum U, Krumme B, Flügel P, et al. Treatment of Ostial Renal Artery Stenosis with Vascular Endoprotheses after Unsuccessful Balloon Angioplasty. *N Engl J Med*. 1997;336(7):459-65.
29. Moreira RC, Timi JR. Aneurisma da aorta abdominal associado a lesões renovasculares e a insuficiência renal. In: Bonamigo TP, Burihan E, Cinelli M Jr, Von Ristow A, editores. *Doença da aorta e seus ramos: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: BYK; 1991.
30. University of Birmingham. ASTRAL Trial – Protocol summary. Available at: www.astral.bham.ac.uk/trial/protocol/.
31. Kane GC, Textor SC, Schirger A, Garovic VD. Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. *Am J Med*. 2003;114(9):729-35.
32. Turi ZG, Jaff MR. Renal artery stenosis: searching for the algorithms for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1312-5.
33. Textor SC. Pitfalls in imaging for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):730-1.
34. U.S. National Institutes of Health. Clinical trials. Available at: www.clinicaltrials.gov.

PROTOCOLO DE ACESSO VASCULAR PARA HEMODIÁLISE: CATETER VENOSO CENTRAL

VASCULAR ACCESS PROTOCOL FOR HEMODIALYSIS: CENTRAL VENOUS CATHETER

Antônio Balbinotto¹, Erwin Enrique Otero Garcés², Fernando Saldanha Thomé³, Jordana de Fraga
Guimarães⁴, Elvino Barros³

RESUMO

O acesso vascular para pacientes que necessitam de tratamento com hemodiálise deve oferecer um fluxo sanguíneo efetivo, rápido, constante e capaz de ser utilizado repetidas vezes. A fístula arteriovenosa é o acesso vascular de escolha para a realização das sessões de hemodiálise, tanto pelo fluxo de sangue que oferece quanto pela baixa taxa de infecção e de trombose. O uso de cateter venoso central, nesses pacientes, tem sido utilizado como o primeiro acesso vascular. Esses cateteres podem ser divididos em tunelizados e não-tunelizados. Os tunelizados têm um trajeto subcutâneo antes de penetrar na veia e são utilizados nos pacientes que permanecerão com cateter por tempo mais prolongado. Os cateteres não-tunelizados são indicados nas situações que requerem uma menor permanência, como na insuficiência renal aguda.

Unitermos: Cateter venoso central, fístula arteriovenosa, hemodiálise.

ABSTRACT

Vascular access for patients requiring hemodialysis should provide effective, rapid and constant blood flow and be capable of repeated use. The arteriovenous fistula is the vascular access of choice for hemodialysis because it offers increased blood flow with lower rates of infection and clotting. Central venous catheters are often the first vascular access used. These catheters may be divided into tunneled or non-tunneled. Tunneled catheters travel under the skin prior to penetrating the vein and are used in patients who need to maintain vascular access for a longer period of time. Non-tunneled catheters are indicated for short-term use, such as in acute renal failure.

Keywords: Central venous catheter, arteriovenous fistula, hemodialysis.

¹ Médico contratado, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

² Mestrando, Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

³ Médico, Serviço de Nefrologista, HCPA, Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Antônio Balbinotto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: balbinotto@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

A provisão de uma adequada hemodiálise (HD) é dependente de um acesso vascular (AV) capaz de oferecer um fluxo sanguíneo rápido, constante e de maneira repetida (1). A fístula arteriovenosa (FAV), introduzida por Brescia & Cimino em 1966, é o AV de

escolha para a realização das sessões de HD, tanto pelo fluxo de sangue que oferece quanto pela baixa taxa de infecção e de trombose. Estabelecer uma FAV adequada nem sempre é possível, pois depende da anatomia vascular e do tempo de maturação, que não deve ser inferior a 4 semanas. Embora várias diretrizes recomendem a criação precoce de uma FAV para HD (2,3), o

uso de cateter venoso central (CVC) para HD tem sido utilizado em 31% dos pacientes na Europa e em 60% dos pacientes nos EUA como o primeiro AV nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) (4).

Os CVC para HD podem ser divididos em tunelizados e não-tunelizados. Os tunelizados têm um trajeto subcutâneo antes de penetrar na veia e são utilizados nos pacientes que permanecerão com cateter por tempo mais prolongado. Os cateteres não-tunelizados são indicados nas situações que requerem uma menor permanência, como na insuficiência renal aguda (IRA) que necessita de HD ou plasmaférese (5).

INDICAÇÃO

a) IRA ou IRC agudizada, necessitando um AV para HD.

b) Necessidade clínica de HD, enquanto o AV permanente está em fase de maturação ou sem possibilidade de punção.

c) Maturação de cateter de diálise peritoneal.

d) Impossibilidade ou dificuldade de realizar uma FAV adequada.

e) HD por período de tempo curto (transplante de doador vivo).

f) Pacientes com circunstâncias especiais: sobrevida inferior a 1 ano, estado cardiovascular que contra-indique a realização de AV, desejo do paciente, entre outros.

- Os cateteres agudos ou temporários são usados principalmente em três situações: em situações agudas, como na IRA ou na IRC agudizada, em pacientes restritos ao leito e quando houve perda do AV e se decide pela colocação e retirada do cateter (6).

- A utilização inicial de CVC para HD deve ser desencorajada, porém permanece como uma alternativa eficaz à FAV. Os pacientes devem ser encaminhados para a criação de uma FAV quando a depuração da creatinina endógena (DCE) for < 25 mL/min, sua creatinina sérica > 4 mg/dL ou quando há uma expectativa de iniciar HD dentro de 1 ano (2).

- A FAV deveria permanecer por um período de maturação mínimo de 4 semanas, idealmente 12 a 16 semanas antes da punção (2). Os enxertos vasculares não devem ser puncionados antes de 3 a 6 semanas (2).

SELEÇÃO DO CATETER

a) Cateteres não-tunelizados estão associados a um maior número de complicações. O seu uso deve ser reservado por períodos inferiores a 3 semanas.

b) O menor comprimento do cateter possibilita um melhor fluxo de sangue. Sugere-se que sejam usados os CVC de acordo com o local de inserção: veia jugular direita (VJD), 15 cm; veia jugular esquerda (VJE), 20 cm; veia subclávia direita (VSD), 20 cm; veia subclávia esquerda (VSE), 20 cm; e veia femoral (VF); 20-24 cm.

c) O calibre do cateter deve proporcionar um fluxo adequado para a HD. Em adultos, recomenda-se 11-12 F para cateteres não-tunelizados e 13-15 F para cateteres tunelizados.

- Os CVC não-tunelizados devem ser reservados para os quadros de IRA onde a sua permanência será inferior a 3 semanas, período com aumento progressivo da incidência de infecções (2,7).

- Os CVC tunelizados são o acesso de escolha temporário para períodos de permanência superior a 3 semanas. Nos casos onde há uma FAV em fase de maturação, sem condições de punção, também devem ser escolhidos os tunelizados (2).

- Quando a VF é selecionada para a colocação de um CVC, sua extensão deve ser de 20 cm ou mais, e sua extremidade deve estar na veia ilíaca comum, preferencialmente na veia cava inferior (8).

- Os CVC deveriam providenciar um fluxo de sangue (Qb) mínimo de 300 mL/min (9). A VJD é o local de punção de preferência, devido à sua direta continuidade com a veia cava superior (VCS) e o átrio direito (AD), o que possibilita o uso de cateteres mais curtos (9). Devido ao seu trajeto com menor número de curvas, os CVC colocados na VJD têm um fluxo de sangue aproximadamente 40% mais alto que quando colocado na VJE (10).

- Os CVC tunelizados colocados no AD têm uma pequena recirculação e são capazes de manter um Qb ≥ 350 mL/min. Quanto maior o lúmen do cateter, maior a eficiência da HD (10). Os CVC colocados adequadamente têm uma recirculação $< 5\%$ quando usados com seu Qb máximo, que fica em torno de 250-300 mL/min.

INSERÇÃO

a) Deverá ser realizada por equipe familiarizada e experiente com a técnica.

b) Os cateteres devem ser colocados em condições assépticas.

c) Os cateteres tunelizados devem ser colocados em local com controle de imagem.

d) O controle com ultra-sonografia, quando disponível, deveria ser utilizado para a inserção de cateteres nas veias jugulares, para diminuir a taxa de complicações e de fracassos relacionados com a punção.

e) A primeira escolha para colocar um cateter tunelizado é a VJD.

f) Evitar a punção das veias subclávias em pacientes que irão necessitar de um AV permanente.

g) Quando existe um AV permanente em fase de maturação, evitar a colocação de cateter nas veias jugular ou subclávia ipsilateral.

h) A colocação deverá ser realizada imediatamente antes da sua utilização.

i) Usar as abas laterais do CVC para fixação e fios tipo *mononylon*.

- Os CVC devem ser implantados por uma equipe especializada com a técnica e que tenha experiência de pelo menos 50 cateterizações (3).

- Os CVC têm um risco aumentado de infecção. Medidas como o uso de gorro, máscara, luvas estéreis e avental estéril durante a inserção diminuem significativamente a incidência de infecções (9). Deve ser usada para o preparo da pele, a solução de clorexidina 2%, permitindo que o anti-séptico permaneça por pelo menos 2 a 3 minutos antes da inserção do cateter (9,11). Pode-se usar solução de iodopovidona 10% ou álcool 70% para o preparo da pele antes da inserção do CVC (2,9).

- A inserção dos CVC tunelizados deve ser realizada com controle por fluoroscopia (2).

- A VJD é a primeira escolha para a inserção de um CVC tunelizado para HD, devido à facilidade de punção e menor taxa de complicações. A VJE está associada com um menor fluxo de sangue, maior risco de trombose e de estenose (2). Segue-se, então, a seguinte ordem para colocação: VJE, VSD, VSE, VF direita e VF esquerda (3).

- A ultra-sonografia permite localizar o vaso e medir a sua distância da pele, bem como guiar a agulha até o vaso. Na punção da veia jugular, houve uma redução no número de complicações mecânicas, de falhas na colocação do CVC e no tempo do procedimento (12).

- A punção das veias subclávias deveria ser usada somente quando não há possibilidade de utilizar as veias jugulares. Não deveriam ser utilizadas as veias ipsolaterais, principalmente a veia subclávia, quando for criada uma FAV ou ela estiver em fase de maturação (2,3). A colocação de um CVC na veia subclávia deveria ser evitada, pela alta incidência de desenvolver complicações como estenose de veia central (42-50% com cateter em veia subclávia e até 10% em veia jugular) (13,14) ou trombose (13% com cateter em veia subclávia e até 3% em veia jugular) (15).

- A punção da VF é recomendada nos pacientes de alto risco para sangramento, com insuficiência cardíaca ou respiratória (diminui o risco de pneumotórax) ou quadro clínico deteriorando progressivamente (4).

- A fixação do CVC próximo ao óstio ou no mesmo pode reter *debris*, impedir a drenagem de secreção

ou a adequada limpeza, aumentando a possibilidade de infecção. Os fios de sutura com seda causam inflamação na pele e retêm bactérias nos seus filamentos; deve-se dar preferência para os fios tipo *mononylon*, com a fixação lateral do cateter (16).

CONTROLE DA CATETERIZAÇÃO

a) O controle com raio X de tórax é mandatório, após a colocação de CVC não-tunelizados, para a confirmação da sua localização na transição da VCS-AD, mesmo na ausência de complicações.

b) A extremidade do CVC tunelizado deve situar-se no AD, sendo confirmada por fluoroscopia, preferencialmente, ou raio X de tórax.

- A localização da transição da VCS-AD é imprecisa. Alguns autores sugerem o ângulo formado entre a traquéia e o brônquio principal direito, chamado ângulo traqueobrônquico, como o principal ponto de referência para orientar a localização da VCS. Quando o CVC se posiciona 3 cm abaixo do ângulo traqueobrônquico, deve estar sempre na VCS (8).

- A fluoroscopia ajuda a confirmar a extremidade do CVC tunelizado, que deve situar-se no AD para proporcionar um fluxo de sangue mais adequado (9). Alguns estudos têm demonstrado que o desempenho e a durabilidade dos CVC para HD são melhores se a extremidade está posicionada no AD (8).

MANIPULAÇÃO

a) Os CVC devem ser unicamente utilizados para as sessões de HD.

b) As manobras de conexão e de desconexão devem ser realizadas por equipe habilitada e especializada no cuidado dos pacientes em HD; a manipulação do cateter deve ser realizada com luvas, e tanto a equipe assistencial quanto os pacientes devem usar máscara.

c) O óstio deve ser examinado em cada sessão, na procura de sinais de infecção.

d) O uso de curativo com gaze, combinado com a desinfecção da pele usando solução de clorexidina 2%, seguida de mupirocina no óstio, está recomendado após a colocação do cateter e ao final de cada sessão de diálise.

e) O fechamento do cateter poderá ser feito com solução de heparina ou, então, com solução de citrato trissódico a 30%.

- O CVC para HD é, muitas vezes, a única opção disponível para dialisar o paciente; assim, quanto menor a manipulação, menor o risco de infecção. Não deverá ser usado para coleta de amostras de sangue ou

infusão de medicamentos, exceto nas situações de emergência (9).

- A incidência de infecção aumenta significativamente quando o CVC é manipulado por equipe não-treinada (2). O uso de máscara cirúrgica pela equipe assistencial e pelo paciente, durante a manipulação do CVC, reduz a contaminação por conter a emissão de perdigotos (2).

- A cada sessão de HD, deve-se avaliar o ponto de inserção do cateter e o trajeto subcutâneo na busca de sinais inflamatórios (3).

- O uso de curativo com gaze reduz a incidência de infecção no óstio do CVC. Os curativos transparentes, mesmo sendo gás-permeáveis, não são recomendados devido à maior possibilidade de colonização do óstio (2). O uso de mupirocina no óstio do CVC tunelizado e não-tunelizado diminui significativamente as bacteremias relacionadas ao cateter e aumenta o tempo para desenvolver a primeira bacteremia, bem como o tempo de permanência do cateter (9,14).

- A solução de citrato pode ser utilizada para o fechamento dos CVC para HD em substituição à solução de heparina. Recentemente, um estudo demonstrou que a solução de citrato trissódico 30%, quando comparada com a solução de heparina, apresentou uma significativa redução nas infecções relacionadas a cateter, nos episódios de sangramento, na taxa de patência dos CVC tunelizados e não-tunelizados (17). Alguns serviços estão usando rotineiramente a solução de citrato 30% sem maiores complicações, desde que se tenha o cuidado de utilizar o *priming* adequado ao cateter (18).

- A colonização nasal ou da pele por *Staphylococcus aureus* ocorre em 50% dos pacientes em HD. O uso de mupirocina intranasal diminui em quatro vezes a frequência de infecções por *Staphylococcus aureus* (19).

SUBSTITUIÇÃO

a) Os CVC não-tunelizados em VF devem ser retirados após o quinto dia.

b) Não se recomenda a troca rotineira dos CVC não-tunelizados, pois não previnem a infecção do óstio ou do cateter.

c) Os CVC não-tunelizados colocados em situação de urgência, sem as melhores técnicas assépticas, devem ser trocados, não permanecendo por mais de 24-48 horas.

- Não existem evidências que suportem a prática de troca de rotina dos CVC sem que existam sinais de infecção (20).

- A taxa de infecção e de deslocamento dos CVC não-tunelizados indica que eles devem permanecer por

não mais que 5 dias e somente em pacientes restritos ao leito, com um cuidado adequado do óstio (2).

SEGUIMENTO

a) A evolução do cateter deverá constar em cada avaliação da enfermagem.

b) A inversão das vias arteriais e venosas aumenta a recirculação e reduz a eficiência da diálise.

c) O seguimento funcional em cada sessão se refere ao registro das pressões e ao fluxo de sangue.

d) O seguimento periódico funcional consiste na evolução do Kt/V.

e) Não se recomendam culturas rotineiras dos cateteres na ausência de sinais infecciosos.

- O seguimento clínico deve constar de uma evolução da enfermagem, buscando sinais e sintomas de infecção, edema do membro superior ou outras complicações (16).

- A inversão das linhas é uma prática comum para aumentar o fluxo de sangue em CVC, porém pode causar uma recirculação de até 35% (10).

- Os CVC tunelizados devem fornecer um Qb de ± 350 mL/min, e os não-tunelizados, de 250 a 300 mL/min. Pode haver uma discrepância entre o fluxo real e o fluxo real conforme a pressão negativa, possivelmente pela compressão das linhas (10).

- Embora apresente várias restrições, o Kt/V avalia a dose de diálise oferecida e a necessidade de reavaliação do AV quando estiver abaixo do prescrito (3).

COMPLICAÇÕES

a) As complicações precoces provêm da técnica de punção ou da localização inadequada da extremidade do cateter.

b) As complicações tardias mais freqüentes são as estenoses venosas, as trombozes e as infecções do cateter.

- As complicações precoces estão relacionadas com a punção venosa ou com a inserção do CVC. Entre as mais freqüentes, podemos citar a formação de hematomas, a punção arterial, o pneumotórax, o hemotórax, o tamponamento cardíaco, a ruptura miocárdica, a embolia gasosa, a arritmia cardíaca, a formação de pseudo-aneurismas, a paralisia do nervo laríngeo recorrente e as reações vagais. As complicações variam em função da escolha do vaso para punção, da experiência do médico e das condições do paciente (3).

- As estenoses venosas estão relacionadas com o tempo de permanência do AV no vaso, sendo também

descrito em acessos de curta permanência e de menor calibre. A estenose das veias jugulares é menos freqüente que a das veias subclávias e estão relacionados com o uso de CVC não-tunelizados (3).

DISFUNÇÃO

a) A disfunção precoce ocorre por dobra do cateter ou por localização inadequada da sua extremidade.

b) A disfunção tardia ocorre geralmente por trombose.

c) Os cateteres não-tunelizados com disfunção, que não são desobstruídos com a lavagem vigorosa com soro fisiológico, podem ser substituídos por guia metálica, desde que não existam sinais de infecção.

d) A trombose de um cateter tunelizado pode ser tratada com lavagem vigorosa com soro fisiológico ou terapia fibrinolítica.

- A disfunção de um CVC é definida como a impossibilidade de alcançar e de manter um fluxo de sangue extracorpóreo suficiente para realizar uma HD sem estender o tempo de tratamento significativamente (2). O fluxo de sangue adequado para uma sessão de HD fica em torno de 250 a 300 mL/min. Muitas vezes, é impossível fornecer uma dose de diálise adequada sem aumentar o tempo (3).

- A disfunção no primeiro uso de um CVC tunelizado ocorre pela dobra do cateter ao penetrar no vaso ou pela posição inadequada da sua extremidade (3). Para evitar a dobra do cateter, recomenda-se que ele fique apoiado sobre a clavícula, de modo a contorná-la. Pode haver um deslocamento da extremidade do cateter com a mudança de decúbito de ± 3 cm, principalmente em pacientes obesos (8). Deve-se fazer um raio X de tórax para avaliar a disfunção (3).

- A trombose, manifestada pela formação de uma camada de fibrina ao redor do cateter ou por um trombo

na parede vascular, é uma complicação freqüente dos CVC. Quando a permanência do CVC é superior a 1 semana, a incidência de trombos pode variar de 33 a 67% em estudos utilizando controle ultra-sonográfico (21). O mecanismo pelo qual a inserção do CVC induz a formação de trombos é a lesão do endotélio e interrupção do fluxo laminar de sangue, bem como pela própria presença física do CVC numa posição inadequada, promovendo uma irritação crônica e conseqüente formação dos trombos (8,21). Para evitar a lesão endoluminal, o trajeto do CVC deveria ser paralelo à parede do vaso, e a sua extremidade deveria se mover livremente no lúmen vascular (8).

- As trombozes extrínsecas são secundárias à formação de um trombo mural, que pode originar-se na VCS ou no AD. São quadros graves e necessitam a retirada do cateter e uso de anticoagulação sistêmica ou trombolítica. Em uma recente revisão, a presença de trombo no AD aumentando de tamanho ou > 2 cm, trombo infectado ou forâmen oval patente indicam o tratamento cirúrgico ou uso de trombolítico; nos casos de trombos < 2 cm, o tratamento é conservador (retirada do cateter, anticoagulação por 6 meses e seguimento com ecocardiografia) (22). Os trombos intrínsecos podem ser a causa do baixo fluxo dos cateteres. Podemos dividi-los de acordo com a sua posição em: intraluminal (dose/volume inadequados de heparina), extremidade (falta de heparina nos orifícios dos cateteres) e pericatereter (formação de uma bainha de fibrina ao redor do cateter) (3).

- A lavagem vigorosa com solução fisiológica 10 mL é utilizada na tentativa de desobstruir um CVC. São feitas três tentativas, persistindo o problema de fluxo na aspiração; deve-se tentar uma terapia fibrinolítica nos CVC tunelizados (23) e a troca do CVC não-tunelizado por guia metálico (9).

- O protocolo de uso de alteplase para trombose de CVC tunelizado HD (tabela 1) deve ser aplicado.

Tabela 1. Protocolo de uso de alteplase para trombose de CVC tunelizado

Infundir 1 mg* em cada via do cateter.

Completar o *priming* de cada via do cateter com 1 mL de solução fisiológica 0,9%.

Deixar atuar a alteplase por 30 min.

Infundir 0,3 mL de solução fisiológica 0,9% em cada via do cateter, a cada 15 minutos, até completar 1 hora.

Aspirar para testar a permeabilidade do cateter. Se o cateter funcionar adequadamente, iniciar hemodiálise. Se o cateter não funcionar, repetir o processo.

CVC = *cateter venoso central*.

* Ampola de alteplase de 2 mg/2 mL. A ampola deve permanecer congelada a -70 °C. Descongelar e usar antes de 8 horas.

INFECÇÃO

a) O CVC deve ser retirado imediatamente se existe choque séptico, bacteremia com instabilidade hemodinâmica ou tunelite com febre.

b) Em paciente com CVC e febre, coletar simultaneamente hemoculturas, uma periférica e outra do cateter. Se disponível, a cultura deve ser quantitativa.

c) Nos casos de infecção grave ou quando se retira o cateter, inicia-se antibioticoterapia empírica enquanto se aguardam os resultados das culturas.

d) O tratamento conservador, sem retirada do cateter, é aceitável nos CVC tunelizados. Deve-se usar antibioticoterapia sistêmica associada com solução com antibiótico para o fechamento do cateter.

e) Se novo cateter é necessário, a sua colocação deveria ser postergada, e escolhido um novo sítio de punção.

f) Infecção isolada do óstio deveria ser tratada conservadoramente com antibióticos tópicos. Na ausência de bacteremia, quando não responde à terapia tópica, deve ser usada a terapia sistêmica por 2 semanas.

- As definições das infecções relacionadas à CVC estão citadas na tabela 2 (9).

- Tratamento da infecção associada a cateter (2,3,9):

Tratamento da infecção do óstio

- Não remover o CVC, coletar *swab* do óstio, aplicar antibiótico tópico (mupirocina) e cuidados com a limpeza.

- Se há drenagem purulenta, iniciar com antibioticoterapia parenteral (antiestafilocócica ou antiestreptocócica) e intensificar as medidas locais. A terapia definitiva fica na dependência do resultado da cultura.

- Se há falha na resposta, remover o CVC.

Tratamento da bacteremia relacionada à CVC

- Deve ser tratada com antibióticos via parenteral, com cobertura para *Staphylococcus* e *Streptococcus* e bacilos gram-negativos. Pode-se iniciar com cefazolina ou vancomicina e associar um aminoglicosídeo (gentamicina). A terapia definitiva dependerá do resultado das culturas. Inicialmente, o paciente deve ser hospitalizado. Manter o tratamento por 3-4 semanas.

- O CVC deve ser removido se o paciente permanecer sintomático por > 36 horas ou em qualquer paciente clinicamente instável.

- A bacteremia associada à infecção do túnel indica a pronta remoção do CVC.

Retirada do cateter vascular

- Infecção complicada.

- Tunelite associada à febre.

- Infecção acompanhada de choque séptico ou bacteremia não-controlada em 48-72 horas.

- A presença de febre de origem indeterminada não justifica a retirada sistemática dos CVC de HD.

Tabela 2. Definições das infecções relacionadas à CVC

Colonização do cateter	Crescimento de microorganismo, em cultura quantitativa ou semiquantitativa de qualquer seguimento do cateter, sem sinais clínicos de infecção no óstio ou de sepse.
Infecção do óstio	Eritema, exsudato purulento, inflamação com/sem induração < 2 cm do óstio do cateter, na ausência de sintomas sistêmicos e hemoculturas negativas.
Infecção do túnel	Inflamação, eritema e/ou induração do trajeto tunelizado do cateter > 2 cm do óstio, sem bacteremia associada.
Bacteremia (fungemia) relacionada com cateter	Relacionada ao cateter (com retirada do cateter). Isolamento do mesmo microorganismo (espécie e antibiograma) em hemocultura periférica e cultura positiva semiquantitativa (> 15 UFC por segmento do cateter) ou quantitativa (> 10 ³ UFC por segmento do cateter) da ponta do cateter. Relacionada ao cateter (sem retirada do cateter). Sepse sem outro foco evidente em que se isola, em hemoculturas quantitativas simultâneas, numa proporção > 5:1, amostras obtidas do cateter em relação ao sangue periférico, em um tempo > 2 horas se ambas as culturas são coletadas simultaneamente. Provavelmente relacionada ao cateter. Em ausência de cultura do cateter, episódio de bacteremia cuja sintomatologia desaparece após 48 horas da retirada do cateter, sem que haja algum outro foco evidente de infecção.

CVC = cateter venoso central; UFC = unidades formadoras de colônia.

Tratamento empírico das infecções relacionadas ao cateter

- Está indicado o tratamento empírico nos casos de: sepsis grave ou choque, instabilidade hemodinâmica, sinais locais de supuração, neutropenia, imunossupressão, cardiopatia valvular ou próteses endovasculares.

- Para iniciar o tratamento empírico, devemos conhecer a incidência local dos microorganismos, bem como o seu perfil de sensibilidade.

Tratamento etiológico das infecções relacionadas ao cateter

- Recomenda-se iniciar o tratamento por via endovenosa e passar para via oral depois de se alcançar estabilidade clínica e ausência de febre; antibiótico com boa biodisponibilidade deve ser escolhido.

- Não existem dados conclusivos quanto à duração do tratamento. Em geral, 7 a 10 dias são suficientes quando não existem complicações; a resposta clínica é favorável, e não há valvulopatia ou alguma prótese passível de colonização.

Staphylococcus coagulase negativa

Em geral, não requer tratamento quando se retira o CVC, na ausência de prótese e quando o paciente é imunocompetente. Se o tratamento for indicado, pode-se iniciar com vancomicina e ajustar conforme o antibiograma. Se o CVC não-tunelizado infectado não foi retirado, deve-se administrar antibiótico via parenteral por 7-10 dias, associado ao fechamento com solução com antibiótico. Nos CVC tunelizados, o paciente deve tratar por, no mínimo, 7 dias, usar o fechamento com solução com antibiótico por 14 dias e ter hemoculturas consecutivas negativas.

***Staphylococcus aureus* e outras bactérias gram-positivas**

Mesmo após a retirada do CVC, as infecções produzidas por *Staphylococcus aureus* ou enterococo requerem um tempo de tratamento não-inferior a 15 dias, devido à sua capacidade de comprometer as válvulas cardíacas e produzir complicações tardias. A decisão quanto à escolha do antibiótico cai preferencialmente na vancomicina, pelo seu espectro e pela facilidade de administração, porém devemos adequar ao teste de sensibilidade. Uma ecocardiografia deve ser realizada na busca de endocardite bacteriana, o que obriga a estender o tratamento por 4-6 semanas, especialmente quan-

do há patologia valvular pré-existente, sopros cardíacos ou complicações metastáticas.

Bacilos gram-negativos

Os CVC não-tunelizados infectados por bacilos gram-negativos devem ser retirados e tratados por 7-10 dias. Os CVC tunelizados devem ser tratados por 10-14 dias com antibiótico sistêmico, associado com fechamento com antibiótico; não há necessidade de remoção na ausência de complicações. Em bacteremias produzidas por *Pseudomonas* sp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* sp. e *Acinetobacter baumannii*, devemos retirar o cateter, especialmente em pacientes com instabilidade hemodinâmica e persistência de febre, mesmo com o tratamento correto.

***Candida* sp.**

Na presença de candidemia, devemos sempre retirar o CVC. Todos os pacientes devem ser tratados. Fluconazol é recomendado nos pacientes estáveis; a anfotericina B (caspofungina ou voriconazol) deve ser utilizada nos pacientes com instabilidade hemodinâmica, que sejam resistentes ou tenham recebido tratamento prolongado com fluconazol. A duração do tratamento deve ser de 14 dias desde a última hemocultura positiva e desaparecimento dos sinais e sintomas de infecção.

Troca dos cateteres vasculares

- Se possível, o novo cateter deve ser colocado num sítio diferente.

- Não deve ser trocado um cateter por guia metálico se existe suspeita de infecção. Nos casos onde as culturas mostram colonização do cateter, devemos retirar o mesmo.

- Quando se retira um cateter por infecção, pode-se colocar um cateter não-tunelizado após iniciar o tratamento antibiótico sistêmico.

- A recolocação de um cateter tunelizado se fará após um curso de antibiótico adequado, baseado em antibiograma, e com hemoculturas negativas. Recomenda-se esperar 5 a 10 dias.

- Nos pacientes em HD, não está indicada a troca rotineira dos CVC não-tunelizados por guia metálico na intenção de melhorar o seu fluxo.

Tratamento conservador das infecções relacionadas a cateter

- O tratamento conservador das infecções não-complicadas dos CVC tunelizados com a solução com

antibiótico para o fechamento do CVC pode ser utilizado nos casos de bacteremia por *Staphylococcus* coagulase negativa, *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos na ausência de infecção do túnel. A duração do tratamento conservador da bacteremia relacionada à CVC deve ser de pelo menos 2 semanas, acompanhada de tratamento sistêmico.

- Nos casos de *Staphylococcus* coagulase negativa, o tratamento pode ser de menor duração quando as hemoculturas de controle forem negativas.

- Durante o tratamento conservador, é recomendado, se possível, a realização de hemoculturas quantitativas periódicas.

- A solução de fechamento com antibiótico pode ser com cefazolina (10 mg/mL) ou gentamicina (5 mg/mL), associadas com heparina 5.000 UI (1 mL) e solução fisiológica para completar o *priming* do CVC. Devem permanecer por 24-48 horas.

- Os CVC com menos de 2 semanas desde a sua implantação têm foco de infecção de origem extraluminal; assim, não deve ser usado o tratamento conservador nesses casos.

- Não há evidência da eficácia do tratamento conservador dos CVC infectados por fungos.

Tratamento das complicações locais das infecções relacionadas ao cateter

- A infecção do túnel subcutâneo deve ser manejada com a retirada do CVC e tratamento antibiótico por 7-10 dias.

Tratamento das complicações das infecções relacionadas ao cateter

Trombose séptica

A presença de trombose ou tromboflebite séptica nos vasos centrais ou periféricos indica a retirada do cateter. A anticoagulação sistêmica com heparina está indicada para o tratamento das trombozes sépticas dos vasos centrais. É necessário manter o tratamento antibiótico das trombozes sépticas dos vasos centrais durante 4-6 semanas. Em casos de candidemia, podemos usar por tempo prolongado fluconazol ou anfotericina B. Os agentes trombolíticos não devem ser associados no tratamento da trombose séptica.

Bacteremia persistente e endocardite infecciosa

A persistência da bacteremia ou da fungemia é uma indicação para retirada de qualquer tipo de cate-

ter, principalmente com instabilidade hemodinâmica. A persistência de hemoculturas positivas, na ausência de melhora dos sinais clínicos de sepse, dentro de 72 horas da retirada do cateter, indica a necessidade de estender o tratamento com antibiótico por pelo menos 4 semanas e descartar outras possíveis complicações. A endocardite estafilocócica das válvulas direitas, não-complicada, pode ser tratada com antibiótico por 2 semanas.

CONCLUSÃO

Os CVC são freqüentemente usados nos pacientes que necessitam realizar hemodiálise. A introdução de protocolos é necessária para o controle das indicações de uso, do funcionamento adequado e das possíveis complicações. No entanto, a sugestão de protocolo feita aqui pelo Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) não é um trabalho fechado, sendo sua evolução e aperfeiçoamento um trabalho contínuo.

REFERÊNCIAS

1. Butterly DW, Schwab SJ. Catheter access for hemodialysis: an overview. *Semin Dial.* 2001;14(6):411-5.
2. III. NKF-K/DOQI clinical practical guideline for vascular access: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):S137-81.
3. Rodrigues Hernandez JA, González Parra E, Gutiérrez Julian JM, et al. Catéteres venosos centrales. *Nefrología.* 2005;25(Suppl 1):64-92.
4. Ponikvar R. Hemodialysis catheters. *Ther Apher Dial.* 2005;9(3):218-22.
5. Silberzweig JE, Sacks D, Khorsandi AS, Bakal CW; Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Reporting standards for central venous access. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(9 Pt 2):S443-52.
6. Oliver MJ. Acute dialysis catheters. *Semin Dial.* 2001;14(6):432-5.
7. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed hemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):670-7.
8. Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(5):527-34.

9. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-10):1-29.
10. Cortez AJ, Paulson WD, Schwab SJ. Vascular access as a determinant of adequacy of dialysis. *Semin Nephrol*. 2005;25(2):96-101.
11. Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(2 Pt 1):133-6.
12. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1123-33.
13. Rotellar C, Sims SC, Freeland J, Korba J, Jessen M, Taylor A. Right atrium thrombosis in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(5):726-8.
14. Seddon PA, Hrinya MK, Gaynord MA, Lion CM, Mangold BM, Bruns FJ. Effectiveness of low dose urokinase on dialysis catheter thrombolysis. *ASAIO J*. 1998;44(5):M559-61.
15. Clase CM, Crowther MA, Ingram AJ, Cina CS. Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2001;11(2):127-36.
16. Saad TF. Central venous dialysis catheters: catheter-associated infection. *Semin Dial*. 2001;14(6):446-51.
17. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2769-77.
18. Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J. Temporary hemodialysis catheters as a long-term vascular access in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2005;9(3):250-3.
19. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5):779-91.
20. Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med*. 2002;28(1):18-28.
21. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med*. 2002;28(1):1-17.
22. van Laecke S, Dhondt A, de Sutter J, Vanholder R. Right atrial thrombus in an asymptomatic hemodialysis patient with malfunctioning catheter and patent foramen ovale. *Hemodial Int*. 2005;9(3):236-40.
23. Beathard GA. The use and complications of catheters for hemodialysis vascular access. *Semin Dial*. 2001;14(6):410.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

ACUTE RENAL FAILURE IN POSTOPERATIVE CARDIAC SURGERY

Erwin Enrique Otero Garcés¹, Antônio Balbinotto², Fernando Saldanha Thomé³, Jordana de Fraga Guimarães⁴, Elvino José Guardão Barros³

RESUMO

A insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca, embora não seja freqüente, é considerada uma das mais importantes complicações, devido à alta mortalidade associada com essa condição, principalmente quando algum tipo de terapia de substituição renal se faz necessária. Vários fatores de risco têm sido identificados como significativos para o desenvolvimento da insuficiência renal aguda, entre eles a idade avançada, a insuficiência renal prévia, o tempo de circulação extracorpórea e o tipo de cirurgia realizada. A etiologia é multifatorial, identificando-se fatores genéticos e aspectos relacionados com o procedimento cirúrgico. Uma vez estabelecida a insuficiência renal aguda, medidas de suporte devem ser iniciadas, evitando perpetuar a lesão renal. A terapia de substituição renal não deve ser postergada, sendo, até o momento, a única ação terapêutica efetiva em termos de melhorar o prognóstico desses pacientes.

Unitermos: Insuficiência renal aguda, pós-operatório de cirurgia cardíaca.

ABSTRACT

Although it is not a frequent complication, acute renal failure in postoperative cardiac surgery patients is considered a major complication, due to high mortality associated with this clinical condition, especially when some form of renal replacement therapy is necessary. Several risk factors have been identified as significant for the development of acute renal failure, such as old age, previous renal disease, time of extracorporeal circulation and type of surgery. The etiology is multifactorial, and genetic factors and aspects related to the surgical procedure can be identified. Once acute renal failure has been established, support measures should be initiated to prevent the development of renal damage. Renal replacement therapy should not be postponed, since, to date, it is the only effective therapeutic option to improve the prognostic of these patients.

Keywords: Acute renal failure, postoperative cardiac surgery.

¹ Mestrando, Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médico contratado, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

³ Médico, Serviço de Nefrologista, HCPA, Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Erwin E. Otero Garcés, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8295. E-mail: erwin_otero@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

As cirurgias cardíacas são realizadas na maioria dos centros de atenção terciária no mundo. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, anestésicas e cir-

culação extracorpórea, várias complicações podem ocorrer no período pós-operatório. A insuficiência renal aguda (IRA) é considerada uma das complicações mais graves, pela alta taxa de mortalidade, além de aumentar os custos pelo tempo de internação pro-

longada e pela necessidade de terapia de substituição renal (TSR).

Com o uso de modelos preditivos, podemos identificar quais os pacientes com maior risco de desenvolver IRA no período pós-operatório, justificando, assim, medidas terapêuticas mais precoces.

Nesta revisão, analisaremos alguns dados epidemiológicos que mostram a importância da IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca, fatores de risco associados, fisiopatologia e tratamento disponível para sua prevenção e manejo.

DEFINIÇÃO

A IRA é definida como uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição rápida da função renal, que leva ao acúmulo dos produtos nitrogenados e promove alterações na homeostasia dos fluidos e eletrólitos (1,2).

Não existe, na literatura médica, um consenso nos critérios diagnósticos utilizados para definir a IRA. Na tentativa de uniformizar o diagnóstico, foi sugerida a utilização dos critérios de RIFLE (www.adqi.net). Essa classificação utiliza a taxa de filtração glomerular (TFG) e o volume urinário (VU), por serem os parâmetros mais dependentes da função renal. A sigla, em inglês, define os diferentes estágios evolutivos da IRA: R, *risk*; I, *injury*; F, *failure*; L, *loss of kidney function*; e E, *end-stage kidney disease*. O critério utilizado para classificar os pacientes nos diferentes estágios é o pior dos

parâmetros apresentado entre a TFG, representada pela creatinina sérica, e o VU (tabela 1).

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca varia entre 1 e 25%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados (3).

Podemos classificar a IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca em dialítica e não-dialítica. Essa diferenciação é importante porque o prognóstico depende da necessidade ou não de TSR (4-6). A incidência de IRA não-dialítica varia de 5 a 42% (5-10), com uma mortalidade de 1,6%, (4,5,8). A incidência de IRA dialítica fica em torno de 0,7-6,7%, com uma mortalidade de 49-63% (4,8,10-14). A grande maioria dos pacientes que não necessitam de TSR recuperam a função renal e evoluem satisfatoriamente.

FATORES DE RISCO

Vários são os fatores de risco associados à IRA no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os mais importantes estão:

1. Idade avançada (> 60 anos). Esses pacientes têm uma baixa reserva funcional renal, por apresentar uma diminuição crônica do fluxo sanguíneo, principalmente por doença aterosclerótica, comprometendo as artérias renais (15), sendo mais sensíveis às alterações

Tabela 1. Critérios de RIFLE para o diagnóstico de IRA

	TFG ou creatinina sérica	Diurese
Risco (<i>risk</i>)	Diminuição da TFG em 25% ou aumento da creatinina sérica em mais de 1,5 vezes o valor basal	Diurese < 0,5 mL/kg/hora por 6 horas
Lesão (<i>injury</i>)	Diminuição da TFG em 50% ou aumento da creatinina sérica em mais de 2 vezes o valor basal	Diurese < 0,5 mL/kg/hora por 12 horas
Falha renal (<i>failure</i>)	Diminuição da TFG em 75% ou aumento da creatinina sérica em mais de 3 vezes o basal ou creatinina sérica > 4 mg/dL	Diurese < 0,3 mL/kg/hora por 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda da função renal (<i>loss of kidney function</i>)	Insuficiência renal persistente por mais de 4 semanas	
Insuficiência renal crônica (<i>end-stage kidney disease</i>)	Ausência da função renal por mais de 3 meses	

IRA = insuficiência renal aguda; RIFLE = risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease; TFG = taxa de filtração glomerular.

hemodinâmicas provocadas pelo uso de circulação extracorpórea (CEC) (10,12,13,15,16).]

2. Insuficiência renal prévia. O risco relativo para desenvolver IRA no pós-operatório foi de 4,9, com creatinina > 2 mg/dL (4). Outros autores também confirmaram esses achados (10-18).

3. Tempo de CEC. O tempo de CEC > 90 min produz alterações subclínicas na função renal, identificadas por aumento em proteínas tubulares, sem aumentos detectáveis de creatinina sérica (19).

4. Tipo de cirurgia realizada. A incidência de IRA é maior nas cirurgias valvares (17), com um risco relativo de 2,5 quando comparadas com cirurgias de revascularização miocárdica, ainda que ajustado para o tempo cirúrgico (9). A incidência é ainda maior em pacientes que realizam cirurgia da valva aórtica (9).

Em estudos epidemiológicos utilizando análise multivariada, outros fatores de risco são identificados: disfunção ventricular definida como fração de ejeção (FE) < 35% ou índice cardíaco (IC) < 1,7 mL/min/m² (4,10-12,16,18), cirurgias de emergência (12,14), doença aterosclerótica nas artérias carótidas (4,12,15), sexo feminino (10,17,20), uso perioperatório de balão intra-aórtico (11,13,14,17,18), diabetes (10-12,14,15,17,18), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (17) e obesidade (8,14).

ETIOLOGIA

A etiologia da IRA no período pós-operatório de cirurgia cardíaca é multifatorial.

1. Predisposição genética. Estudos nessa área mostraram que existe uma associação significativa entre a expressão genética de apolipoproteína E e seus diferentes polimorfismos e o aparecimento de lesão renal (15,16).

2. Tempo de isquemia renal intra-operatório (15).

3. Fluxo não-pulsátil da CEC (14).

4. Liberação de mediadores inflamatórios. O sangue em contato com o circuito da CEC libera, na circulação sistêmica, mediadores inflamatórios do tipo fator de necrose tumoral-alfa (FNT- α), citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8 e radicais livres. Esses mediadores produzem uma vasodilatação sistêmica, um aumento da permeabilidade capilar e uma depressão miocárdica, conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), que interferem na perfusão renal (21).

5. Vasoconstrição renal. A hipotermia e a liberação de catecolaminas, relacionadas com o uso de CEC,

produzem uma vasoconstrição renal, diminuindo o fluxo sanguíneo renal e, finalmente, a TFG (14,21).

6. Hemólise. O contato das hemácias com a CEC, induzindo hemólise (21).

CLASSIFICAÇÃO

A IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode ser dividida em pré-renal, renal ou parenquimatosa e pós-renal, semelhante aos outros contextos clínicos. Essa classificação permite identificar os possíveis mecanismos da lesão renal e orienta a escolha das medidas terapêuticas dirigidas a reverter cada situação:

Pré-renal ou funcional

A diminuição do fluxo sanguíneo renal produz uma hipoperfusão com diminuição da TFG e isquemia potencialmente reversível. Se tratada adequadamente, pode-se evitar a progressão para necrose tubular aguda (NTA). No pós-operatório de cirurgia cardíaca, esse estado de hipoperfusão renal pode ser produzido por eventos específicos não-excluídos, tendo um efeito somatório adverso sobre a função renal. Esses eventos são:

Hipovolemia

Sendo a principal causa nesse grupo, a hipovolemia pode ser secundária a sangramento excessivo, por perda importante de líquido para o espaço intersticial, pelo aumento da permeabilidade capilar secundária à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e pelo uso de CEC.

Síndrome de baixo débito cardíaco

Ainda que nas formas mais leves, ela tende a evoluir para um estado de irreversibilidade e comprometimento de múltiplos órgãos, entre eles o rim (7). É diagnosticada por hipotensão arterial progressiva e elevação das pressões de enchimento ventricular, estando presente em aproximadamente 9,1% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, com uma mortalidade de 16,9% (21).

Vasoplegia

A CEC produz um estado de SRIS responsável pela vasoplegia que se traduz hemodinamicamente por uma diminuição da resistência vascular sistêmica, incluindo a artéria renal e, finalmente, provocando uma hipoperfusão renal.

Tamponamento cardíaco

Embora seja uma causa pouco freqüente, sempre deve ser afastada. Deve ser rapidamente diagnosticada e revertida, evitando sua evolução para o choque.

Renal

As principais causas nesse grupo são:

Necrose tubular aguda

É a causa mais comum de IRA dialítica. Produzida por um estado de isquemia prolongada, que evolui para necrose das células tubulares renais, principalmente em nível medular, por ser mais sensível à hipóxia.

Medicamentos nefrotóxicos

Os túbulos renais podem ser afetados por ação direta de antibióticos aminoglicosídeos, que são utilizados no tratamento da endocardite infecciosa. Os antiinflamatórios não-esteróides, utilizados para analgesia no período pós-operatório, diminuem a função renal por uma redução na perfusão, através de um mecanismo hemodinâmico intra-renal.

Ateroembolismo da artéria renal

Embora seja uma rara causa de IRA, existem relatos de caso que a identificam como responsável desse processo, principalmente em pacientes submetidos à cirurgia da valva aórtica (15).

Pós-renal

Produzida pelo bloqueio do fluxo de urina em qualquer nível do aparelho urinário. Nesses pacientes, quando se apresenta, na maioria das vezes é por obstrução da sonda vesical.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

São identificados dois padrões clínicos de apresentação:

Imediata

É responsável por 80 a 90% da IRA e apresenta-se precocemente entre o quinto e o oitavo dia, relacionada, na maioria das vezes, a fatores perioperatórios (principalmente hipovolemia) e revertida sem necessidade de suporte dialítico.

Tardia

Seu pico de apresentação é entre a primeira e a segunda semana, estando relacionada à disfunção ventricular no pós-operatório, ficando o prognóstico renal dependente da recuperação da função ventricular.

TRATAMENTO

Sustenta-se em três pilares fundamentais:

Medidas de suporte geral

Balço hídrico adequado

Devido ao aporte e à perda de volume no período transoperatório, recomenda-se uma monitorização hemodinâmica, podendo-se utilizar cateter na artéria pulmonar, com o objetivo de guiar a reposição volêmica nos pacientes com disfunção ventricular. Uma vez otimizada a volemia, e o paciente permanecendo oligoanúrico, muito possivelmente já foi estabelecida a NTA. Nessa situação, recomenda-se restringir o aporte hídrico para evitar congestão pulmonar. Uma recomendação nesse contexto clínico é repor as perdas – diurese, drenagem de toracostomia e sondas, mais as perdas insensíveis, que seriam calculadas como 10 mL/kg/dia (22).

Manter o equilíbrio ácido-base e eletrolítico

A CEC e a mesma IRA são responsáveis pela grande maioria de alterações hidro-eletrolíticas observadas nesses pacientes. A recomendação é identificar e tratar adequadamente cada uma destas alterações.

Uso de drogas

Adequar as doses das drogas conforme a função renal, evitando e/ou suspendendo aquelas com potenciais efeitos nefrotóxicos.

Nutrição

Devemos adequar a dieta com a necessidade do paciente no pós-operatório. A restrição protéica não traz benefício e não posterga o desenvolvimento de IRA.

Medidas de suporte específicas não-dialíticas

Várias intervenções terapêuticas não mostraram benefício em diminuir a gravidade da IRA ou melhorar a sobrevida.

Dopamina

A infusão contínua de baixas doses de dopamina (0,5-3,0 µg/kg/min) foi, por muito tempo, uma prática freqüente na prevenção e no tratamento da IRA. Ensaios clínicos randomizados (23,24) e uma grande meta-análise com pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca (25) não mostraram efeito da dopamina na prevenção da IRA e necessidade de diálise.

Furosemida

Existem vários ensaios clínicos mostrando que o aumento da diurese na IRA oligúrica não mostrou benefício na regressão e duração da IRA, na necessidade de diálise ou na mortalidade (26). Outro estudo demonstrou um significativo aumento da mortalidade no grupo que usou diurético, ao ser comparado com os que iniciaram suporte dialítico precoce (27). A indicação do uso de furosemida é para o manejo da hipervolemia.

Manitol

É um diurético osmótico, com um efeito benéfico teórico sobre a função renal, por aumentar o volume intravascular, melhorando a pré-carga, o débito cardíaco e, assim, a perfusão renal. Esses efeitos não foram traduzidos em melhora da função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, como informado por Poullis et al. (28). Efeitos negativos secundários ao uso de manitol, como a hipovolemia e a hipernatremia, são observados como consequência do sustentado efeito diurético. O uso de manitol num estado de hipernatremia, como observado em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aumentaria consideravelmente a osmolaridade plasmática, produzindo vasoconstrição renal, e poderia piorar e, algumas vezes, induzir IRA (29).

Fenoldopam

Análogo sintético da dopamina, o fenoldopam tem ação seletiva sobre os receptores pós-sinápticos D1 e carece de efeitos D2, α e β . Causa natriurese e aumento do débito urinário e do fluxo sanguíneo renal, sendo dose-dependente e linear (30). Entre os efeitos adversos observados, freqüentemente estão a hipotensão e a taquicardia reflexa, complicações importantes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Estudos pequenos, desenhados para testar esse agente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos com o uso de CEC, indicam que o fenoldopam tem um efeito renoprotetor nesse grupo específico de pacientes (31,32). Outro estudo, realizado em pacientes submetidos à correção de aneurismas toracoabdominais, associou o uso

de fenoldopam com uma diminuição na mortalidade, na necessidade de diálise e no tempo de internação em UTI e hospitalar (33). Maiores ensaios clínicos randomizados são necessários antes de recomendar o uso de fenoldopam como medida preventiva de IRA nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Suporte dialítico

As indicações para iniciar TSR nesse grupo de pacientes não são diferentes daquelas comumente recomendadas para outras situações clínicas. Essas indicações são:

Oligúria

Diurese < 480 mL/24 horas ou < de 20 mL/hora durante 8 horas seguidas (34,35).

Sobrecarga hídrica

Manifestada por congestão pulmonar que não responda à dose inicial de diurético (36,37).

Azotemia

Níveis de creatinina sérica > 3,3 mg/dL ou valores de uréia sérica > 240 mg/dL (34,35). A uremia pode produzir alterações na coagulação por disfunção plaquetária e predispor o paciente a infecções por alterações na quimiotaxia leucocitária.

Hipercalemia

Níveis de potássio sérico \geq 6 mEq/L ou alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipercalemia.

Acidose metabólica

Nesses pacientes, devido às múltiplas alterações eletrolíticas e à irritabilidade miocárdica no período pós-operatório imediato, há uma maior predisposição a arritmias, justificando iniciar a TSR com pH < 7,2 (36,37).

As TSR mais utilizadas na prática diária para o manejo da IRA são: a diálise peritoneal (DP), a hemodiálise intermitente (HDI) e a hemodiálise contínua – hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC), hemofiltração venovenosa contínua (HFVVC), hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC). Apresentam resultados variáveis sobre a mortalidade, dependendo do contexto clínico em que são utilizadas.

Em relação à IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca, algumas considerações devem ser tomadas em

conta. A DP não é um método de primeira escolha, ainda que os pacientes não estejam hipercatabólicos. A infusão intraperitoneal de líquido de diálise aumenta a pressão nesse compartimento, dificultando uma expansão torácica adequada e predispondo o paciente à formação de atelectasias. O uso das soluções com dextrose produzem hiperglicemia, dificultando o melhor controle da glicemia, que está associado com uma menor incidência de sepse e falência multiorgânica (18,38).

A HDI vem sendo substituída por técnicas de hemodiálise contínua, como a HDVVC. Embora não existam trabalhos na literatura que mostrem um benefício significativo de alguns desses métodos dialíticos, várias são as vantagens que a HDVVC oferece sobre a HDI (11,36,37,39-46). Nos pacientes com instabilidade hemodinâmica e em uso de drogas vasoativas, onde é necessária a remoção lenta de líquido, os métodos contínuos de diálise diminuem o número de episódios de hipotensão intradialítica, propiciando uma maior dose de diálise e retirando um efeito negativo a longo prazo, por retardar a recuperação renal (47). Outra vantagem descrita é o melhor e mais rápido controle de alterações metabólicas, como a uremia e a acidose metabólica. O uso de HDVVC também facilita a otimização do suporte nutricional nos pacientes com IRA, ao permitir a administração de maior volume de dieta. Outros trabalhos (48) mostram benefício na remoção de mediadores inflamatórios, como FNT- α , interleucinas e citocinas pró-inflamatórias, que poderiam ter um efeito depressivo sobre a função miocárdica (17,49) e que são comumente liberados pela CEC, utilizando a técnica de hemofiltração (50).

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que desenvolveram IRA dialítica, mostrou-se que houve benefício na sobrevida quando métodos contínuos de substituição renal eram iniciados mais precocemente e de maneira mais intensiva (11,34,35,51), com volumes de ultrafiltração de ao menos 35 mL/kg/hora, como recomendado por Ronco et al. (5) – inclusive antes que alterações metabólicas, como aumento na creatinina, fossem detectadas por testes bioquímicos. O parâmetro clínico com maior sensibilidade para identificar essa alteração na função renal foi a diminuição no volume de diurese horária para menos de 20 mL/hora durante 24 horas (35).

Em um estudo com 64 pacientes consecutivos que desenvolveram IRA dialítica no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, os pacientes foram randomizados em dois grupos. O primeiro (n = 28) iniciou HDVVC quando a creatinina sérica e uréia atingiram níveis superiores a 2,7 mg/dL e 180 mg/dL, respectivamente; no outro grupo (n = 36), a HDVVC foi indicada quando a diurese diminuía a menos de 100 mL em 8 horas conse-

cutivas. A diferença na mortalidade foi significativa: 43% para o primeiro grupo e 22% naqueles onde a HDVVC foi indicada precocemente ($p < 0,05$) (11).

Várias condições clínicas têm sido identificadas como de mal prognóstico no momento de iniciar a TSR: hipotensão, doses altas de drogas vasoativas, disfunção ventricular com IC < 1,7 mL/min/m², acidose metabólica grave, disfunção neurológica (Glasgow < 11) e necessidade de reintervenção cirúrgica (35,51).

PREVENÇÃO

O risco aumentado de morte associado ao desenvolvimento de IRA dialítica no pós-operatório de cirurgia cardíaca tem motivado a criação de escores preditivos de IRA nessa população. O objetivo dos escores é o de implementar estratégias diagnósticas mais sensíveis e medidas terapêuticas mais precoces, podendo, assim, diminuir a alta mortalidade reportada na maioria dos estudos clínicos (3-5,34,46). Um escore recentemente publicado (17) avaliou fatores de risco pré-operatórios conhecidos, como: gênero feminino, presença de ICC com FE < 35%, DPOC, diabetes melito tipo 1, cirurgia cardíaca prévia, tipo de cirurgia (valvar ou revascularização miocárdica e valvar) e nível pré-operatório de creatinina, numa população de 33.217 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, visando identificar quatro grupos específicos de risco, dependendo do valor total de pontos atingidos com esse escore. Em pacientes com pontuação entre 0 e 2, observou-se uma incidência baixa de IRA dialítica (0,4%); entre 3 e 5 pontos, a incidência foi de 1,8%; entre 6 e 8 pontos, de 9,5%; e em pacientes que atingiam uma pontuação entre 9 e 13, a incidência observada foi de 21,3%. É neste grupo de pacientes de alto risco que as medidas terapêuticas mais agressivas poderiam ter um efeito benéfico na sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60.
2. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(4):710-8.
3. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104(4):343-8.
4. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95(4):878-84.

5. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factor, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):194-203.
6. Bove T, Calabro MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):442-5.
7. Fortuna P. Pós-operatório imediato em cirurgia cardíaca: guia para intensivistas, anestesiológica e enfermagem especializada. 1ª ed. São Paulo: Atheneu. 2002.
8. Conlon P, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1158-62.
9. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):76-83.
10. Antunes PE, Prieto D, Ferrão de Oliveira J, Antunes MJ. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(4):597-604.
11. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(5):1027-31.
12. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1829-35.
13. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103(5):368-75.
14. Stallwood M, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(3):968-72.
15. Swaminathan M, Stafford-Smith M. Renal dysfunction after vascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2003;16(1):45-51.
16. Byers J, Sladen RN. Renal function and dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001;14(6):699-706.
17. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):162-8.
18. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
19. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* 2003;75(3):906-12.
20. Thakar CV, Liangos O, Yared JP, et al. ARF after open-heart surgery: influence of gender and race. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):742-51.
21. Pezzella AT, Ferraris VA, Lancey RA. Care of the adult cardiac surgery patient: part II. *Curr Probl Surg.* 2004;41(6):526-74.
22. Auler JOC Jr., Oliveira SA. Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular. 1ª ed. Porto Alegre: Artemed. 2004.
23. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcome in acute renal failure? *Am J Med.* 1996;101(1):49-53.
24. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356(9248):2139-43.
25. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1526-31.
26. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure; prospective, double blind, placebo controlled study, randomizes study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2592-6.
27. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group. Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002;288(20):2547-53.
28. Poullis M. Mannitol and cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(1):58-62.
29. Jarnberg PO. Renal protection strategies in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):645-60.
30. Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1832-7.
31. Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnell A, O'Callaghan-Enright S, Shorten GD. Fenoldopam: renal and splanchnic effects in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia.* 2001;56(10):953-60.

32. Halpenny M, Rushe C, Breen P, Cunningham AJ, Boucher-Hayes D, Shorten GD. The effect of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(1):32-9.
33. Sheinbaum R, Ignacio C, Safi HJ, Estrera A. Contemporary strategies to preserve renal function during cardiac and vascular surgery. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 1:S21-8.
34. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med.* 2000;26(5):565-71.
35. Bapat V, Sabetai M, Roxburgh J, Young C, Venn G. Early and intensive continuous veno-venous hemofiltration for acute renal failure after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(3):426-30.
36. Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. *Crit Care.* 2000;4(6):339-45.
37. Murray P, Hall J. Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):777-81.
38. Krinsley JS. Effect of an intensive management protocol on the mortality of critically Adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):992-1000.
39. Thomas MC, Harris DCH. Problems and advantages of continuous renal replacement therapy. *Nephrology (Carlton).* 2002;7(3):110-4.
40. Teehan GS, Liangos O, Jaber BL. Update on dialytic management of acute renal failure. *J Intensive Care Med.* 2003;18(3):130-8.
41. Peixoto AJ. Critical issues in nephrology. *Clin Chest Med.* 2003;24(4):561-81.
42. Ponikvar R. Blood purification in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 5:v63-7.
43. Star R. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998;54(6):1817-31.
44. Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol.* 2001;12 Suppl 17:S40-3.
45. Bellomo R, Ronco C. Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S125-8.
46. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1303-9.
47. Conger JD. Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin Dial.* 1990;3:146-8.
48. Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl.* 1999;(72):S56-61.
49. Blake P, Paganini EP. Refractory congestive heart failure: overview and application of extracorporeal ultrafiltration. *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3(2):166-73.
50. Rodby RA. Hemofiltration for SIRS: bloodletting, twentieth century style. *Crit Care Med.* 1998;26(12):1940-2.
51. Bent P, Tan HK, Bellomo R, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):832-7.

PROTEINÚRIA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

PROTEINURIA: CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION

José Vanildo Morales¹, Jordana Guimarães², Elvino Barros¹

RESUMO

Neste artigo, apresentamos uma revisão geral dos aspectos clínicos e laboratoriais do paciente com proteinúria. A proteinúria reflete um aumento na permeabilidade do capilar glomerular. São descritos três tipos básicos de proteinúria: glomerular, tubular ou por aumento da produção. A proteinúria assintomática também pode ser dividida em três categorias: transitória, ortostática e persistente. A avaliação desses pacientes com proteinúria deve começar com o exame comum de urina, repetido pelo menos duas vezes. O sedimento urinário também deve ser feito, procurando-se sinais de comprometimento glomerular, como: hematuria dismórfica, cilindros hemáticos ou lipidúria. Uma cuidadosa história médica é importante, buscando-se a presença de hipertensão, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva ou história prévia de doença renal. A proteinúria persistente pode ser avaliada através da medida na urina de 24 horas ou medindo-se a proteinúria e a creatinina em amostra isolada de urina. A amostra de urina aleatória é um método simples, rápido e com boa correlação com a urina de 24 horas. A quantidade de proteinúria excretada é importante, do ponto de vista prognóstico, nos pacientes com doença glomerular primária, tais como: glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal. Nesses pacientes, quanto maior for a proteinúria, maior será o risco de lesão renal.

Unitermos: Proteinúria, glomerulopatias, nefrite túbulo-intersticial.

ABSTRACT

In this paper, we present a general review of clinical and laboratory approaches to patients with proteinuria. Proteinuria reflects an increase in glomerular capillary permeability. There are three basic types of proteinuria: glomerular, tubular, and overflow. Asymptomatic proteinuria can also be divided into three categories: transient or intermittent, orthostatic, and persistent. The evaluation of patients with proteinuria should begin by testing the urine on at least two different occasions. The urine sediment should also be examined, searching for other signs of glomerular disease, such as dysmorphic hematuria, red cell casts or lipiduria. A careful medical history is also indicated, searching for hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure or previous history of renal disease. Persistent proteinuria can be evaluated by a 24-hour urine collection or a random urine protein-to-creatinine ratio. The random urine sample can be simply and quickly obtained and presents good correlation with the 24-hour urine evaluation. The degree of proteinuria is prognostically important in patients with primary glomerular disease, such as membranous glomerulonephritis, IgA glomerulonephritis or focal and segmental glomerulosclerosis. The higher the proteinuria, the higher the risk of renal injury for these patients

Keywords: Proteinuria, glomerulopathies, tubulointerstitial nephritis.

¹ Médico, Serviço de Nefrologista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Elvino Barros, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: ebarros@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

A proteinúria é, hoje, considerada um fator de risco independente para progressão de doença renal (1-3). Ela é potencialmente modificável por diversas medidas terapêuticas disponíveis. É recomendável avaliação rotineira de pacientes com risco de doença renal, especialmente os portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença vascular e aqueles com história familiar de doença renal (3-5).

A proteinúria é um sinal cardinal de doença renal. Quando descoberta, por acaso, em paciente assintomático, pode ser benigna ou indicar doença renal (2,3).

DEFINIÇÃO

Indivíduos normais excretam pequenas quantidades de proteína na urina. Não existe um valor definido de normalidade. No entanto, considera-se normal uma excreção urinária total de proteínas de até 150 mg/dia. A maioria dos indivíduos normais excreta menos de 100 mg/dia. Esse valor pode variar até 300 mg/dia, dependendo do método e das referências laboratoriais empregadas (2,3). Nas recomendações da National Kidney Foundation (2), o termo "proteinúria" significa aumento na excreção urinária de albumina, de outras proteínas ou de proteínas totais. O termo "albuminúria" refere-se exclusivamente à excreção aumentada de albumina, e o termo "microalbuminúria", à excreção de albumina acima dos limites normais, porém abaixo dos níveis de detecção pelos testes habituais de avaliação de proteínas totais na urina (2).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A proteinúria é um achado freqüente na avaliação clínica inicial em até 20% de populações selecionadas (6,7). Até 2% dos pacientes com proteinúria apresentam doenças renais primárias ou sistêmicas graves e tratáveis. A proteinúria dita funcional pode ser encontrada em 4% dos homens e 7% das mulheres em avaliação única por fita, mas com prevalência bem menor (0,5 a 5%) quando o exame é feito pela segunda vez (6).

CLASSIFICAÇÃO

A proteinúria pode ser classificada de diferentes maneiras. Uma das formas é quanto à sua origem: glomerular, tubular ou por aumento da produção de proteínas (*overflow*) (2,3,6) (tabela 1).

Tabela 1. Mecanismos fisiopatológicos 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

1. Glomerular. A proteinúria por aumento da permeabilidade glomerular ocorre em vários tipos de lesão glomerular. A proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, por ser esta a mais abundante das proteínas plasmáticas (20 vezes superior às de imunoglobulinas, por exemplo).

2. Tubular. Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Quando existe algum tipo de lesão das células tubulares ou comprometimento tubulointersticial, a reabsorção de proteínas fica prejudicada. Nessa situação, há proteinúria de origem tubular.

3. Aumento de produção (*overflow*). 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 a 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).

Do ponto de vista clínico, uma outra maneira de classificação é: proteinúria funcional, transitória idiopática, ortostática, intermitente e persistente (2,3,6).

1. Proteinúria funcional. Ocorre na presença de febre, exercício intenso, insuficiência cardíaca congestiva, *stress*, exposição ao frio e outros. É transitória, desaparecendo com a resolução desses fatores. Às vezes, é chamada de proteinúria transitória.

2. Proteinúria transitória idiopática. É observada em crianças e adultos jovens e se resolve espontaneamente em período curto de tempo.

3. Proteinúria ortostática. É caracterizada por proteinúria patológica na posição ortostática e normal na posição supina (primeira urina matinal). É uma condição benigna, que não necessita de avaliação adicional ou tratamento.

4. Proteinúria intermitente. A distinção entre esta entidade e a forma de proteinúria transitória idiopática é a presença de proteinúria intermitente ao longo dos anos. Todos os pacientes com proteinúria intermitente devem ser monitorizados aos 6 meses e, depois, a cada ano. Pressão arterial, exame de urina, uréia, creatinina e eletrólitos devem ser controlados até o desaparecimento da proteinúria (grau de evidência B, nível II) (7).

5. Proteinúria persistente. É um forte indicador de doença glomerular ou tubular, não sendo descartadas outras causas. Todos os pacientes com proteinúria persistente confirmada devem ser investigados (grau C, nível IV) (6).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A proteinúria é constituída principalmente por proteínas filtradas do plasma, sendo a albumina a principal (20% do total de proteínas normalmente excretadas) (1,2,7).

O glomérulo funciona como uma barreira eficiente (células epiteliais, membrana basal e endotélio) à filtração de proteínas, selecionando as moléculas de acordo com seu tamanho e sua carga elétrica. Nos túbulos proximais, ocorre a reabsorção da maior parte da proteína filtrada (1,7).

Nos indivíduos normais, 50% das proteínas encontradas na urina são de origem glomerular, e os outros 50%, de origem tubular. A principal proteína de origem tubular é a proteína de Tamm-Horsfall, secretada exclusivamente pelas células da porção espessa da alça de Henle (1,8,9).

O aumento da permeabilidade glomerular é a causa mais comum de proteinúria, ocorrendo em pacientes com glomerulopatias por alterações estruturais da barreira glomerular, perda de cargas eletronegativas ou uma combinação desses dois mecanismos. Nesses casos, a proteína urinária predominante é a albumina. Em geral, essa perda é maior do que 2 g/24 horas (1,2,7).

Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Em pacientes com lesões tubulointersticiais, essa reabsorção está diminuída, tendo-se, dessa forma, proteinúria constituída de pouca quantidade de albumina e com predomínio de proteínas de baixo peso molecular (1,7,8,10).

As taxas das proteinúrias tubulares são, geralmente, inferiores a 1-2 g/24 horas. A proteinúria pode ocorrer também como resultado de uma produção aumentada de imunoglobulinas ou frações (proteína de Bence-Jones). Estas são proteínas de baixo peso molecular e, se produzidas em excesso, atravessam facilmente a barreira glomerular, dificultando sua reabsorção tubular completa (1,2). Os exemplos desse tipo de proteinúria são hemoglobinúria, mioglobulinúria, doença de cadeias leves, mieloma e amiloidose (1-3).

CAUSAS

A proteinúria persistente tem múltiplas causas. Algumas vezes, significa doença renal secundária a alguma patologia sistêmica que deve ser identificada e tratada. Na maioria das situações, é devida a comprometimento apenas do rim, seja no glomérulo (maioria dos casos) ou nos túbulos. As principais causas de proteinúria podem ser observadas na tabela 2 (1,7,8,10).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O quadro clínico do paciente com proteinúria pode variar consideravelmente. A maioria não apresenta sinais ou sintomas decorrentes da proteinúria. Aqueles pacientes que excretam uma quantidade maior que 3,5 g/dia/1,73 m (proteinúria nefrótica) podem referir urina espumosa e edema (1,2,6,11). No diagnóstico diferencial do paciente com proteinúria, deve-se considerar os seguintes aspectos:

- Em que circunstâncias a proteína é excretada, para defini-la como transitória, postural, persistente, etc.
- Qual o tipo de proteína excretada, para defini-la como glomerular, tubular ou por excesso de produção.
- Qual é a quantidade de proteína excretada.

Proteinúria transitória

Geralmente, é inferior a 0,5 g/24 horas. Na maioria das vezes, é de fácil diagnóstico, pelo desaparecimento da proteinúria, uma vez cessados os estímulos que a originaram (exercícios vigorosos, insuficiência cardíaca congestiva, exposição ao frio, febre, desidratação) (1,2,6).

Proteinúria persistente

Os pacientes com proteinúria persistente em dois ou mais exames de urina devem fazer uma quantificação através da proteinúria de 24 horas ou do índice proteí-

Tabela 2. Causas de proteinúria

Glomerular
Glomerulopatias primárias
Alterações glomerulares mínimas
Glomerulonefrite membranosa idiopática
Glomeruloesclerose segmentar e focal
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Nefropatia por IgA
Glomerulopatias secundárias
Diabetes melito
Amiloidose
Pré-eclâmpsia
Infecção
Doenças do colágeno (nefrite lúpica, por exemplo)
Câncer gastrointestinal e pulmonar, linfoma
Rejeição crônica a transplante renal
Glomerulopatias associadas a drogas
Heroína, AINE, penicilamina, metais pesados, sais de ouro e lítio
Tubular
Nefroesclerose hipertensiva
Nefropatia por ácido úrico
Nefrite intersticial aguda
Síndrome de Fanconi
Doença falciforme
AINE, antibióticos, metais pesados
Superprodução
Hemoglobinúria
Mioglobinúria
Mieloma múltiplo
Amiloidose
Causas comuns de proteinúria benigna
Desidratação
Febre
Queimaduras
Processo inflamatório
Atividade física intensa
Doença ortostática

AINE = antiinflamatórios não-esteróides.

na/creatinina urinária (IPC) (1,2,6,11). Após a exclusão de doenças sistêmicas com comprometimento renal, os pacientes portadores de proteinúria devem fazer uma avaliação dirigida para doença renal primária. A proteinúria deve ser quantificada e, antes de defini-la como glomerular, deve-se afastar gamopatias monoclonais e tubulopatias. Nessa situação, a biópsia renal é indicada na maioria das vezes (1,12-14).

Proteinúria ortostática ou postural

Ocorre em 3 a 5% dos indivíduos jovens, aparentemente saudáveis. Nesses pacientes, a proteinúria é observada durante o dia, mas não à noite. Em geral, a quantidade excretada é inferior a 1 g/24 horas. Para excluir essa possibilidade, o paciente é instruído a esvaziar a bexiga antes de deitar. Imediatamente ao levantar, colhe-se uma amostra de urina para medir o IPC do período noturno. Após algumas horas de deambulação, de preferência no final do dia, colhe-se outra amostra de urina para medir novamente o IPC. Um IPC = 0,3 na primeira amostra e > 0,3 na segunda faz o diagnóstico de proteinúria postural (1,2,12).

Para avaliar o tipo de proteína excretada e defini-la como glomerular, tubular ou por excesso de produção, deve-se fazer uma avaliação clínica e laboratorial abrangente. Afastadas as gamopatias monoclonais e as tubulopatias, uma avaliação clássica para glomerulopatias (ver "Investigação complementar") deve ser realizada.

A presença de proteinúria tem importância no diagnóstico, no prognóstico e na avaliação do resultado de intervenções terapêuticas (13-17). Os pacientes com proteinúria por glomerulopatia primária ou secundária podem apresentar-se ao médico como tendo uma das quatro síndromes:

- Alterações urinárias assintomáticas (proteinúria não-nefrótica com ou sem hematúria).
- Síndrome nefrótica.
- Síndrome nefrítica aguda.
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM PROTEINÚRIA

A avaliação clínica inicial inclui uma história clínica e um exame físico completos.

O exame clínico do paciente deve incluir:

- Sintomas e sinais que sugiram nefropatia prévia (tais como edema e hematúria macroscópica) ou que possam sugerir doenças sistêmicas (infecções bacterianas ou virais, colagenoses, neoplasias incluindo mieloma múltiplo, diabetes, amiloidose e outras).
- História familiar: hematúria, proteinúria, hipertensão arterial ou hemodiálise em familiares.
- Drogas em uso: antiinflamatórios não-esteróides (AINE), sais de ouro, captopril, lítio e outras.
- História gestacional.
- Exames laboratoriais prévios alterados.

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Embora a maioria dos pacientes com proteinúria persistente seja portadora de doença renal primária, é sugerido que a avaliação clínica e laboratorial inicial exclua as doenças sistêmicas mais prevalentes (tabela 3).

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 melito
Hematócrito, hemoglobina	Baixos na insuficiência renal crônica
Anti-HIV, VDRL e sorologias para hepatite	HIV, hepatite B e C e sífilis têm sido associados à proteinúria glomerular
Albumina sérica e colesterol	Níveis de albumina diminuídos e colesterol aumentado aparecem na síndrome nefrótica
Eletrólitos séricos (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ and PO ₄ ²⁻)	Rastreamento para qualquer anormalidade decorrente de doença renal
Eletroforese 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	Evidência doença estrutural renal
Raio X de tórax	Pode fornecer evidências de doença sistêmica (sarcoidose, por exemplo)
Outros exames	Em várias situações clínicas

VDRL = venereal diseases research laboratory.

- Exames gerais: exame de urina, urocultura, hemograma, colesterol total e triglicerídeos, albumina sérica, uréia, creatinina, eletrólitos.

- Avaliação de doenças sistêmicas prevalentes: glicemia, fator antinúcleo positivo (FAN), anti-DNA, C3 e C4, anti-hepatite C, antígeno da hepatite B (HBsAg), anti-HIV, crioglobulinas, *venereal diseases research laboratory* (VDRL) e sífilis-imunofluorescência (FT-ABS).

- Exames complementares: pesquisa de proteína de Bence-Jones, imunoeletroforese de proteínas plasmáticas e urinárias.

- Outros exames dependerão da suspeita clínica de outras patologias (neoplasia, doenças imunológicas, etc.).

- Exames de imagem.

- Exames histopatológicos muitas vezes fazem parte da investigação.

Biópsia renal

Podem ser indicadas nos pacientes com síndrome nefrótica e naqueles com perda rápida de função renal. Quando houver proteinúria patológica não-nefrótica, a decisão deve ser individualizada e varia amplamente de centro para centro (1,2). É sugerida na maioria das colagenoses e doenças sistêmicas, mas, em princípio, não está indicada nos pacientes com nefropatia diabética e nos pacientes com suspeita de mieloma múltiplo ou amiloidose.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA PROTEINÚRIA

A medida qualitativa e quantitativa da proteinúria é feita por diferentes métodos.

Avaliação da proteinúria através de fitas reagentes

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 0 a ++++. Essa avaliação é semiquantitativa e mede apenas a albumina, não detectando outras proteínas. Não é recomendável para avaliar o resultado de intervenções terapêuticas, nem para o controle da progressão das doenças renais. O teste apresenta resultados falso-positivos em algumas situações: urina muito concentrada, hematúria, piúria, sêmen, secreção vaginal e com pH urinário > 7,5. Resultados falso-negativos podem ocorrer quando a urina for muito diluída ou em proteinúria de pacientes com gamopatias (1,2,12). Na maioria dos pacientes, o uso de fitas reagentes é aceitável para detectar proteinúria (grau C) (2).

Medida da proteinúria em 24 horas

É considerado o padrão-ouro e o principal teste para quantificar a excreção urinária de proteínas (tabela 4). É útil como método diagnóstico, prognóstico e para medir os resultados de intervenções terapêuticas. Os principais inconvenientes são os erros de coleta (até

35% dos casos), especialmente em crianças, idosos, acamados e naqueles com incontinência urinária (2,12).

Índice proteinúria/creatinúria

Também conhecido como razão proteína/creatinina em amostra de urina, tem sido empregado há mais de duas décadas como método alternativo para estimar quantitativamente a proteinúria. Desde então, tem sido utilizado em várias situações clínicas (crianças com síndrome nefrótica, pacientes diabéticos, transplantados, gestantes e outros), mostrando ser adequado para a avaliação inicial e o acompanhamento de pacientes com diferentes tipos de doenças renais (2,12).

O IPC tem mostrado uma boa correlação e concordância com a proteinúria de 24 horas em pacientes com diferentes tipos de glomerulopatia, níveis de proteinúria e função renal (12).

O teste é feito em amostra matinal, após a primeira micção, eliminando aqueles inconvenientes da coleta de urina de 24 horas. Um índice proteína/creatinina inferior a 0,3, na maioria das vezes, indica uma proteinúria normal, enquanto que um índice superior a 3 sugere proteinúria nefrótica (12-14).

A avaliação da proteinúria ou microalbuminúria geralmente não necessita da coleta da urina de 24 horas. Uma amostra de urina isolada é suficiente para detectar e monitorizar a proteinúria (grau B). Se a urina matinal não estiver disponível, uma amostra aleatória é aceitável (grau C). Nos pacientes adultos com doença renal crônica, a proteinúria pode ser monitorizada através da relação albuminúria/creatinúria (Grau D) (2).

DETECÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA E ALBUMINÚRIA

O valor normal médio da albuminúria é de 10 mg/dia. Define-se microalbuminúria como a taxa de excreção de albumina entre 30 e 300 mg/dia. Tanto a

medida da albuminúria quanto a relação albuminúria/creatininúria são úteis na avaliação e no seguimento de pacientes com doença renal crônica, especialmente naqueles com baixos níveis de excreção.

TRATAMENTO: PROTEINÚRIA E PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL

A proteinúria é um dos principais fatores de risco para a progressão de doença renal. Diversos estudos demonstraram que quanto maior for a proteinúria, maior será a velocidade de progressão da doença renal (tabela 5) (2,14,15).

O tratamento com bloqueadores da angiotensina II, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA), reduz a proteinúria e a progressão da doença renal (15-17). A ação dessas drogas independe das suas propriedades anti-hipertensivas (18). Muitos pacientes com glomerulopatia primária ou secundária podem responder com redução total ou parcial da proteinúria a tratamentos que utilizam imunossuppressores. Naqueles com proteinúria persistente, são indicadas intervenções terapêuticas alternativas. Uma delas é o uso de IECA em doses crescentes. A redução da proteinúria, em 40 a 50% de seu valor inicial,

Tabela 5. Importância da proteinúria na redução da função renal

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

Adaptado de The GISEN Study Group (17).

Tabela 4. Valores de proteinúria

	Microalbuminúria	Albuminúria	Proteinúria
Urina de 24 horas	30-300 mg/dia	> 300 mg/dia	> 150-300 mg/dia
Fita reagente	> 3 mg/dL*	> 20 mg/dL*	> 30 mg/dL
Amostra isolada	> 30 mg/g	> 300 mg/g	> 200-300 mg/g

*Fita específica para albumina.

Modificado de CARI (3).

é esperada em um período de 4 a 6 meses. Se esse objetivo não for atingido, é indicada a adição, no esquema terapêutico, de ARA. A associação de IECA e ARA tem sido amplamente utilizada. Um estudo controlado randomizado (COOPERATE) (19), desenvolvido por Nakao et al., comparou losartan, trandolapril e a combinação dessas drogas em pacientes não-diabéticos com glomerulopatias primárias. Ambas reduziram em níveis iguais a proteinúria quando usadas isoladamente, mas a redução foi significativamente maior quando usadas em combinação. A combinação de IECA e ARA é recomendável em doenças glomerulares (grau A) (19).

REFERÊNCIAS

1. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.
2. National Kidney Foundation/DOQI. Clinical practice guidelines: assessment of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S93-102.
3. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Urine protein as diagnostic test: testing for proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9 Suppl 3:S3-7.
4. Kirsztajn GM, Vieira Neto OM, Abreu PF, Woronik V, Sens YAS. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos: recomendações da SBN. *J Bras Nefrol*. 2005;27(2 Supl 1):1-38.
5. Alves MAR. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Supl 1):6-8.
6. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of diabetic renal disease. Edinburgh: SIGN; 1997.
7. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Int Med*. 1983;98(2):186-91.
8. Levitt JL. The prognostic significance of proteinuria in young college students. *Ann Intern Med*. 1967;66(4):685-96.
9. Hoyer J, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int*. 1979;16(3):279-89.
10. Sinniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol*. 1977;7(1):1-14.
11. Ruggenti 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.
12. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004;17(5):666-72.
13. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
14. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18(3):209-18.
15. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-45.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
17. 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.
18. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):73-87.
19. Nakao N, Seno H, Kasuga H, et al. Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: a COOPERATE-ABP substudy. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):543-8.

INDIVIDUALIZAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

INDIVIDUALIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN RENAL TRANSPLANTATION

Roberto Ceratti Manfro, Luiz Felipe Santos Gonçalves

RESUMO

Atualmente, os avanços na terapia imunossupressora em transplantes renais permitem que se individualize o regime de imunossupressão de acordo com as características dos pacientes. A avaliação individualizada do risco leva em conta características do receptor, tais como idade, raça, compatibilidade HLA (antígenos leucocitários humanos), co-morbidades, risco imunológico (sensibilização para antígenos do sistema HLA e retransplantes) e transplantes de órgãos duplos. São também consideradas as características do doador, sendo as principais idade, função renal, co-morbidades e ser doador de critérios expandidos. De uma maneira geral, regimes imunossupressores mais potentes são utilizados em receptores de alto risco imunológico, e regimes menos nefrotóxicos, nos receptores de baixo risco imunológico ou nos que recebem rins de doadores não-ideais.

Unitermos: Imunossupressão, transplante, rins.

ABSTRACT

The advances in immunosuppressive therapy currently allow the individualization of immunosuppressive regimens according to the characteristics of kidney transplant recipients. Age, race, HLA (human leukocyte antigens) matching, comorbid conditions, immunological risk (HLA sensitization and retransplantation) and double organ transplants are the main recipient risk factors. Donor characteristics such as age, renal function, comorbid conditions and expanded criteria donors are also considered. More intensive immunosuppressive regimens are usually used for recipients with high immunological risk and less nephrotoxic regimens are offered to lower immunological risk patients and for expanded criteria donor recipients.

Keywords: Immunosuppression, transplantation, kidney.

Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Roberto C. Manfro, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Nefrologia, sala 2030, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Fax: (51) 2101.8121. E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

A terapia imunossupressora apresentou importantes avanços nas duas últimas décadas. Ao outrora chamado protocolo clássico com prednisona e azatioprina, acrescentou-se a ciclosporina no início dos anos 80 e, posteriormente, diversas drogas hoje incorporadas à prática clínica: o tacrolimus, os micofenolatos (mofetil e

sódico) e as rapamicinas (sirolimus e everolimus). Agentes biológicos foram aprimorados – globulina antitumoral, e outros, usando a tecnologia de produção de anticorpos monoclonais, foram criados: anticorpos monoclonais anti-CD3 (OKT3) e os anticorpos anti-receptores da interleucina-2 (basiliximab e daclizumab). Adicionalmente, com o belatacept, inaugurou-se a era do uso clínico das proteínas de fusão, neste

caso bloqueando sinais co-estimulatórios essenciais para a ativação das células T. Dessa forma, os imunossupressores podem ser combinados racionalmente, permitindo o uso de agentes que atuam em diferentes etapas da cascata de ativação imunológica que resulta nas reações de rejeição. Assim sendo, as associações produzem imunossupressão cumulativa e, portanto, mais eficiente. No entanto, o estado de imunossupressão não deve ser excessivo, devido à ocorrência de efeitos colaterais importantes, como o surgimento de infecções oportunistas e neoplasias.

Esse arsenal de drogas e agentes biológicos também proporcionou a possibilidade de terapias imunossupressoras mais adaptadas às características de determinados grupos de pacientes ou às suas necessidades individualmente. A premissa básica da individualização da imunossupressão é a de que os pacientes não são todos iguais em relação aos riscos de desenvolver rejeição ou de perder enxertos, assim como na sua susceptibilidade à ocorrência de efeitos colaterais das drogas imunossupressoras. Portanto, face à presente disponibilidade de múltiplos agentes, os protocolos de imunossupressão devem, necessariamente, considerar esses fatos (1,2).

Os objetivos da individualização da imunossupressão são:

- a) Maximizar os índices de sucesso: sobrevidas de pacientes e enxertos;
- b) Diminuir efeitos colaterais e toxicidades: imunodeficiências e toxicidades não-imunes;
- c) Adaptar a imunossupressão às co-morbidades particulares de cada paciente.

No entanto, esses objetivos devem, preferencialmente, ser alcançados de forma custo-efetiva. Assim, a individualização deve levar em conta:

- a) As características do doador: vivo ou falecido, idade, limites expandidos;
- b) As características do órgão: tempo de isquemia fria, função, histologia;
- c) As características do receptor: compatibilidade nos antígenos do sistema HLA (antígenos leucocitários humanos), raça, idade, ocorrência de função retardada;
- d) As características das drogas imunossupressoras a serem empregadas: efetividade, efeitos colaterais;
- e) As co-morbidades eventualmente presentes: obesidade, hepatopatias, infecções crônicas, obesidade;
- f) O risco imunológico.

O risco imunológico tem sido, até o presente momento, o parâmetro mais contemplado nas estratégias de individualização. Aqui, os pacientes podem ser classificados, em relação a um risco padrão arbitrário, como tendo risco diminuído (por exemplo, receptores de rins de doadores HLA idênticos e pacientes idosos) ou au-

mentado (pacientes sensibilizados, retransplantes, com tempo de isquemia fria prolongado, presença de disfunção inicial do enxerto, raça negra, crianças e transplantes simultâneos de rim e pâncreas). De uma maneira geral, os pacientes de baixo risco não necessitam protocolos que produzam imunossupressão intensa, tanto em função de seu bom prognóstico imunológico quanto dos riscos inerentes aos protocolos mais eficientes, especialmente em pacientes idosos (3,4). Já os indivíduos com risco elevado devem ser manejados com protocolos mais potentes, adaptados a cada condição. Por exemplo, pacientes hipersensibilizados e pacientes retransplantados muito provavelmente se beneficiam de protocolos que incluem terapia de indução com anticorpos, preferencialmente policlonais ou monoclonais anti-CD3. Da mesma forma, pacientes que recebem órgãos submetidos a prolongados tempos de isquemia fria ou que desenvolvem disfunção inicial do enxerto possivelmente se beneficiam de protocolos nos quais os inibidores da calcineurina não sejam usados na fase inicial (5) ou o sejam em doses menores (6).

A individualização pode ter também como base o risco da ocorrência de efeitos colaterais das medicações em indivíduos ou órgãos com determinadas características. Entre estes, devem ser destacados o risco da ocorrência de diabetes melito, dislipidemias, hipertensão, nefropatia crônica do enxerto e outras alterações (hipertricrose, hirsutismo, alopecia, hiperplasia gengival, obesidade).

Em face da potência dos atuais medicamentos imunossupressores, novas abordagens têm sido propostas para a individualização da imunossupressão. São elas:

- a) Evitar determinadas drogas, especificamente os esteróides (7) e os inibidores da calcineurina (8);
- b) Minimizar o uso de determinadas drogas, novamente os esteróides (9) e os inibidores da calcineurina (10);
- c) Retirada de drogas baseada na ocorrência de parafeitos, como nefrotoxicidade, diabetes, dislipidemia, necrose asséptica, hirsutismo, hiperplasia gengival, neurotoxicidade, entre outros (11).

As perspectivas em relação à individualização da imunossupressão é que ela passe a ser progressivamente mais utilizada. O arsenal terapêutico atualmente disponível permite combinações racionais de drogas com elevada eficácia, que podem ser adaptadas às características individuais dos pacientes. O desenvolvimento de novos imunossupressores (leflunomide, ISATx 247, mizoribina, belatacept), alguns em fase de testagem clínica (12), com diferentes mecanismos de ação, eficácia e parafeitos, deverá ampliar adicionalmente as possibilidades de individualização.

Por fim, os avanços na identificação de novos genes envolvidos nas respostas celulares e humorais contra aloantígenos por técnicas de *microarrays* (13), na monitorização imunológica por métodos genômicos e proteômicos (14) e na determinação de risco – como, por exemplo, na avaliação dos polimorfismos dos genes de citocinas (15) – poderão produzir impacto significativo nas estratégias de individualização com potenciais efeitos benéficos nas sobrevidas de órgãos e pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Danovitch GM. Immunosuppressive medications for renal transplantation: a multiple choice question. *Kidney Int.* 2001;59(1):388-402.
2. First MR. Tailoring immunosuppressive therapy based on donor and recipient risk factors. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2207-11.
3. de Mattos AM., Bennet WM, Barry JM, Norman DJ. HLA-identical sibling renal transplantation— a 21-yr single-center experience. *Clin Transplant.* 1999;13(2):158-67.
4. Land W, Schneeberger H, Weiss M, Ege T, Stumpfig L. Mycophenolate mofetil monotherapy: an optimal, safe, and efficacious immunosuppressive maintenance regimen in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2001;33(4 Suppl):29S-35S.
5. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P, et al. OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged cold ischemia times: association with improvement in long-term survival. *Kidney Int.* 1996;49(3):768-72.
6. Rengel M, Fernandez Rodriguez A, Gomez Huertas E, et al. Immunoprophylaxis with Simulect (basiliximab) in kidney transplantation: results from routine clinical practice at 18 kidney transplant units. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1691-3.
7. ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2004;4(5):803-10.
8. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation.* 2002;74(8):1070-6.
9. Hricik DE. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplant.* 2002;2(1):19-24.
10. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant.* 2004;4(4):655-62.
11. Manfro RC. Protocolos de imunossupressão. In: Manfro RC, Noronha IL, Pacheco-Silva Filho A, editores. *Manual de transplante renal.* São Paulo: Manole; 2004.
12. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *New Engl J Med.* 2005;353(8):770-81.
13. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med.* 2003;349(2):125-38.
14. Aquino-Dias EC, Câmara NOS, Pacheco-Silva A, Manfro RC. Monitorização imunológica molecular da rejeição de transplantes renais. *J Bras Nefrologia.* 2005;27(2):76-83.
15. Tinckam K, Rush D, Hutchinson I, et al. The relative importance of cytokine gene polymorphisms in the development of early and late acute rejection and six-month renal allograft pathology. *Transplantation.* 2005;79(7):836-41.

USO DE ALTEPLASE NO MANEJO DA TROMBOSE DO CATETER DE HEMODIÁLISE

USE OF ALTEPLASE IN THE TREATMENT OF HEMODIALYSIS-CATHETER THROMBOSIS

Erwin Otero Garcés¹, Tatiana Karnopp², Alessandra Vicari³, Chintia Caetano³, Francisco Veronesse⁴, Jordana Guimarães⁵, Carlos Prompt⁶

RESUMO

Recentemente, o uso de fibrinolíticos tem sido proposto para trombólise da oclusão aguda do cateter de hemodiálise, tanto na forma de *lock* intraluminal quanto em infusão sistêmica. Nesse contexto, objetivamos relatar a experiência do uso de alteplase em cateter tunelizado de hemodiálise com oclusão trombótica.

Unitermos: Trombose do cateter de hemodiálise, alteplase.

ABSTRACT

The use of fibrinolytics has been recently proposed for thrombolysis of hemodialysis-catheter acute occlusion, both as intraluminal lock and systemic infusion. In this context, we aim at reporting our experience in using alteplase in a tunneled hemodialysis catheter with thrombotic occlusion.

Keywords: Hemodialysis-catheter thrombosis, alteplase.

¹ Mestrando, Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médica residente, Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

³ Enfermeira, Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

⁴ Professor, Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁵ Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁶ Professor, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Erwin Otero Garcés, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: erwin_otero@hotmail.com.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, de 47 anos, com insuficiência renal crônica terminal, em programa regular de hemodiálise há 10 anos, teve múltiplas fístulas arteriovenosas trombosadas nos membros superiores, sendo a única opção de acesso vascular um cateter tunelizado de longa permanência, instalado na veia subclávia direita. Após 22 semanas de uso, ocorreu disfunção do cateter manifestada por baixo fluxo de sangue (< 200 mL/min), impedindo uma diálise eficiente. Na investigação da disfunção do acesso, foi injetado contraste iodado nas duas vias do cateter, confirmando-se o diagnóstico de trombose. Optou-se pela terapia

trombólise intraluminal com alteplase (t-PA), na dose de 1 mg em cada via do cateter, preenchendo o *priming* de 1,5 mL/via e aguardando-se 60 minutos para o teste do fluxo. Observou-se aumento do fluxo sanguíneo efetivo para > 300 mL/min, mantido por 20 sessões de hemodiálise. Novamente o fluxo de sangue ficou insuficiente, sendo aplicadas mais duas doses de 1 mg de t-PA intraluminal, com intervalo de 60 minutos entre as aplicações, mas com resultado insatisfatório. Foi empregada, então, infusão endovenosa de 2,5 mg de t-PA em cada via do cateter, durante 3 horas, obtendo-se retorno do fluxo sanguíneo efetivo para > 300 mL/min. Após essa última intervenção, houve nova disfunção do acesso após 54 sessões de hemodiálise. Uma quinta dose de

1 mg de t-PA foi aplicada nas duas vias do cateter, havendo sucesso da trombólise.

Não foram observadas complicações hemorrágicas ou de hipersensibilidade à t-PA.

DISCUSSÃO

A formação de bainha de fibrina é um problema insidioso que afeta os cateteres venosos centrais. Esse processo pode ocorrer nas primeiras 24 horas após a inserção do cateter e acomete 100% dos cateteres, se estudados em autópsia. A disfunção de cateteres usados para hemodiálise pela formação de bainha de fibrina pode envolver de 13 a 57% destes. A pergunta a ser respondida gira em torno de qual método é o mais eficiente para resolver esse problema recorrente (1).

Os fatores de risco para trombose de cateter incluem estase venosa secundária à desidratação, hipotensão, imobilidade, insuficiência cardíaca congestiva, hipercoagulabilidade e trauma da parede do vaso. A trombose do cateter pode ser manejada cirurgicamente ou farmacologicamente (2).

A terapia trombolítica não requer retirada do cateter venoso central, poupando o sítio de punção. Além disso, não implica em traumatismo venoso e é totalmente indolor para o paciente. O manejo farmacológico de cateteres venosos inclui o uso localizado de agentes trombolíticos, como estreptoquinase, uroquinase t-PA. Esses três agentes ativam o plasminogênio para formar plasmina, que dissolve a fibrina dos coágulos e previne que o fibrinogênio forme mais fibrina.

A natureza alergênica da estreptoquinase contraindica seu uso como agente para trombólise de cateteres, devido à impossibilidade de o uso ser repetido no mesmo paciente após uma primeira infusão da droga (3).

A uroquinase era o agente trombolítico de escolha para desobstrução de cateteres de hemodiálise, com taxas de sucesso entre 55 e 85%. Em dezembro de 1998, o Food and Drug Administration publicou um alerta sobre potenciais riscos infecciosos associados ao uso desse agente, devido à fabricação a partir de cultura de células de rins de natimortos que não eram testados para infecção pelo vírus do HIV ou da hepatite C, além da

ausência de testagem das mães dos doadores para agentes infecciosos. Esse fato contribuiu importantemente para a descontinuação do uso da uroquinase para trombólise (4).

Desde então, o ativador tecidual de plasminogênio recombinante (t-PA) tornou-se o agente trombolítico de escolha. A t-PA é fabricada por técnica de DNA recombinante, sendo sintetizada a partir do DNA complementar ao ativador tecidual de plasminogênio humano, obtido de linhagens celulares de células de melanoma humano. A principal vantagem dessa droga sobre a estreptoquinase se deve ao fato da possibilidade de repetir a aplicação para trombólise de cateter tantas vezes quantas forem necessárias no mesmo paciente, sem o risco de processos alérgicos e com baixo potencial de complicações hemorrágicas (4).

Nos pacientes em programa de hemodiálise que necessitam de acesso vascular temporário, ou mesmo quando um cateter de longa permanência é indicado por impossibilidade técnica de fístula arteriovenosa, a t-PA pode ser uma alternativa para manutenção da permeabilidade do cateter a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Savader SJ, Ehrman KO, Porter DJ, Haikal LC, Oteham AC. Treatment of hemodialysis catheter-associated fibrin sheaths by rt-PA infusion: critical analysis of 124 procedures. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(6):711-5.
2. Eyrich H, Walton T, Macon EJ, Howe A. Alteplase versus urokinase in restoring blood flow in hemodialysis-catheter thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(15):1437-40.
3. Clase CM, Crowther MA, Ingram AJ, Cina CS. Thrombolysis for restoration of patency of haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2001;11(2):127-36.
4. Daeihagh P, Jordan J, Chen J, Rocco M. Efficacy of tissue plasminogen activator administration on patency of hemodialysis access catheters. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):75-9.

ENCEFALOPATIA POR CEFEPIMA

CEFEPIME-INDUCED ENCEPHALOPATHY

Erwin Otero Garcés¹, Caroline Rech², Mauro Azambuja², Daiandy da Silva³, José Bragatti⁴, Jordana Guimarães⁵, Fernando Saldanha Thomé⁶

RESUMO

A cefepima é um antimicrobiano da classe das cefalosporinas de quarta geração, prescrita para muitas infecções consideradas graves. Os efeitos adversos que mais chamam a atenção são os que envolvem o sistema nervoso central, relatados como encefalopatia por cefepima. O diagnóstico dessa enfermidade deve ser rápido, e a interrupção da droga, imediata.

Unitermos: Cefepima, estado epiléptico.

ABSTRACT

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin antibiotic commonly prescribed for severe infections. Its most serious adverse effects, known as cefepime-induced encephalopathy, involve the central nervous system. This disorder must be quickly diagnosed and the drug suspended immediately.

Keywords: Cefepime, status epilepticus.

¹ Mestrando, Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médica residente, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

³ Farmacêutica contratada, HCPA, Porto Alegre, RS.

⁴ Médico contratado, Serviço de Neurologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

⁵ Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁶ Médico, Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Erwin E. Otero Garcés, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: erwin_otero@hotmail.com.

RELATO DO CASO

Paciente de 56 anos, masculino, branco, hipertenso, cardiopata isquêmico, diabético tipo 2 em uso de insulina, portador de insuficiência renal crônica em programa regular de hemodiálise há 2 anos; foi internado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em julho de 2005 para investigação de febre e perda de peso.

Na chegada, apresentava adenomegalias cervicais e linfocitose atípica no sangue periférico, além de derrame pleural bilateral. Foi realizada biópsia de linfonodo cervical, cujo estudo anatomopatológico descartou as possibilidades de linfoma. A punção do derrame pleural e exames de imagens confirmam o diagnóstico de empiema loculado, motivo pelo qual foi realizada pleurostomia

tubular e iniciado tratamento empírico com cefepima (07/09/2005), na dose de 1 g endovenoso, administrada uma vez ao dia – ajustada para depuração de creatinina endógena (DCE) menor que 15 mL/min. Três dias após o início do tratamento antibiótico com cefepima (10/09/2005), o paciente apresentou confusão mental, com diminuição do sensorio, mostrando-se pouco responsivo a estímulos, sem déficit motor evidente na avaliação clínica. Essas manifestações neurológicas foram progredindo rapidamente até estupor e coma, acompanhadas de períodos de apnéia, precisando de intubação orotraqueal para manejo da via aérea. Foi transferido para unidade de tratamento intensivo (UTI), onde se iniciou suporte ventilatório. Foi solicitada avaliação bioquímica completa, afastando possíveis causas metabólicas, e realizado

eletroencefalograma (EEG) em 12/09/2005, que evidenciou a presença de marcada desorganização da atividade de base, com predomínio de atividade delta polimórfica difusa, de grande amplitude e sem assimetrias; presença de padrão de descargas de ondas trifásicas contínuas, bilaterais, assíncronas, predominantes nas áreas anteriores de ambos os hemisférios, periódicas, ocorrendo com frequência variável de 1,5-2 Hz e com uma leve acentuação sobre o hemisfério esquerdo. O traçado era fortemente sugestivo de encefalopatia tóxica secundária ao uso de cefepima (figura 1). Foi suspensa a cefepima e iniciado empiricamente tratamento com meropenem e vancomicina. O paciente evoluiu favoravelmente do quadro infeccioso, apresentando melhora neurológica 48 horas após suspensão da cefepima. Novo EEG de controle, realizado no dia 14/09/2005, demonstrou o desaparecimento das descargas elétricas

observadas no exame anterior, apesar da persistência de achados sugestivos de encefalopatia difusa de severa intensidade (figura 2).

A evolução clínica foi notória, com melhora progressiva do sensorio, até receber alta da UTI no dia 21/09/2005. O paciente completou o tratamento antibiótico com o esquema anterior e recebeu alta hospitalar, continuando em programa regular de hemodiálise e controle ambulatorial para cirurgia torácica.

DISCUSSÃO

A cefepima é um antimicrobiano de uso parenteral pertencente ao grupo das cefalosporinas e classificada como de quarta geração. As cefalosporinas, em termos gerais, são o grupo de antibióticos mais prescritos em

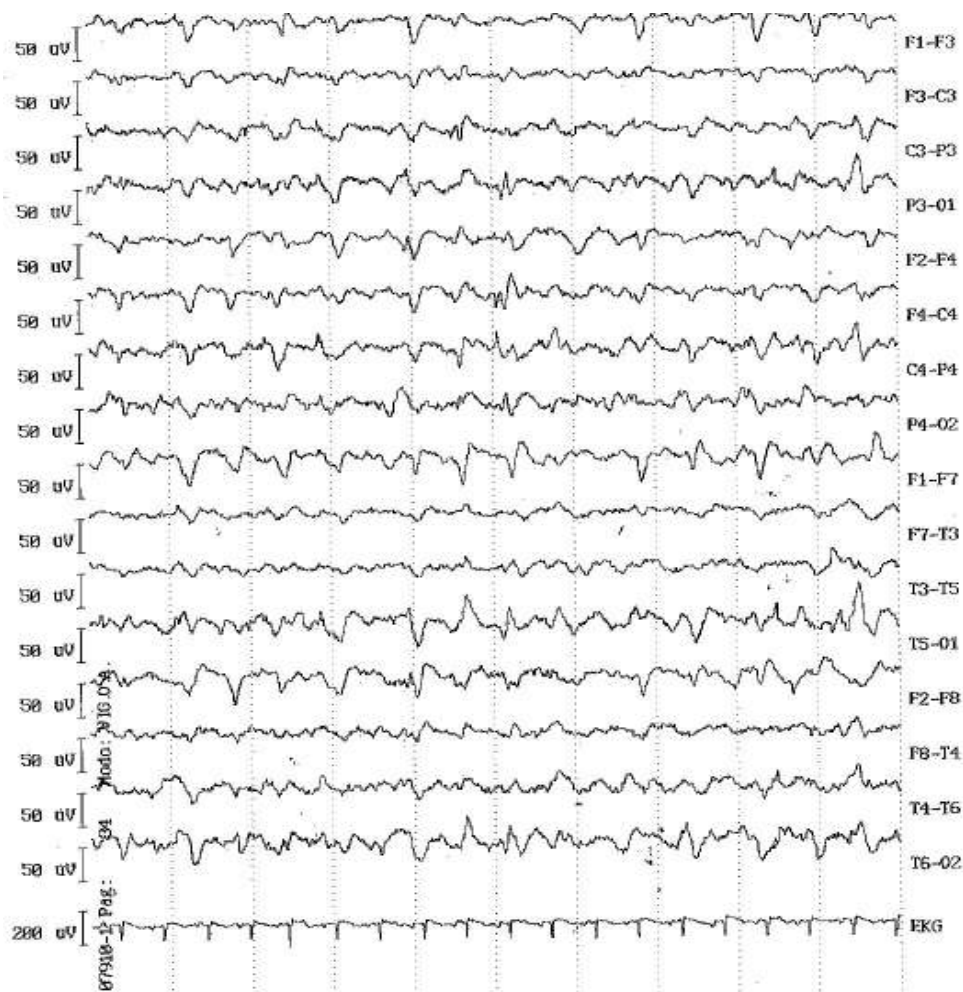


Figura 1. Eletroencefalograma na vigência de cefepima.

ENCEFALOPATIA POR CEFEPIMA

nível mundial. Estima-se que, em 1999, o custo aproximado pelo uso desse grupo de medicamentos foi de 2,3 bilhões de dólares (1).

A cefepima é usada para o tratamento inicial de infecções consideradas severas (sepse grave/choque séptico), principalmente se são de origem intra-hospitalar e causadas por germes multirresistentes. Apresenta amplo espectro, com excelente atividade contra bactérias gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Haemophilus influenzae*, *Proteus* sp., *Moraxella* sp., *Shigella* sp.) e algumas gram-positivas (*Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* sp.).

Quanto à farmacocinética dessa cefalosporina, a eliminação é de forma inalterada na urina, e apresenta meia vida plasmática ($t_{1/2}$) de 2 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 13,5 horas em pacientes com comprometimento da função renal (2). Por ser o rim o principal meio de eliminação da droga, o ajuste da dose baseado na DCE deve ser feito naqueles pacientes com comprometimento da função renal (DCE < 60 mL/min) (2), a fim de evitar os efeitos sistêmicos da sobredose ou intoxicação por cefepima.

Existem vários paracefeitos descritos pelo uso de cefepima, mas os que mais chamam a atenção, por sua gravidade e freqüência, são aqueles que comprometem o sistema nervoso central, relatados como neurotoxicidade ou encefalopatia por cefepima (1,3-5). As principais alterações clínicas são sonolência, desorientação, confusão mental, agitação psicomotora, *delirium*, convulsão e coma, sendo estas tão importantes que aparecem descritas em algumas revisões como “estado epiléptico não-convulsivo associado ao uso de cefepima” (6,7). Essas complicações já foram descritas tanto em pacientes com insuficiência renal crônica como aguda, independente do método dialítico utilizado (1,3). Embora a maioria dessas alterações possa ser revertida rapidamente com a suspensão da cefepima (4), alguns pacientes, principalmente os que apresentam alterações neurológicas, como *status* epiléptico não-convulsivo, precisam de medicamento anticonvulsivante, como clonazepam e ácido valpróico, para controlar o quadro clínico (6,7). Em pacientes mais graves, é necessária a utilização de hemodiálise para eliminar ou diminuir os níveis tóxicos de cefepima (3,8). Chatellier et al., em

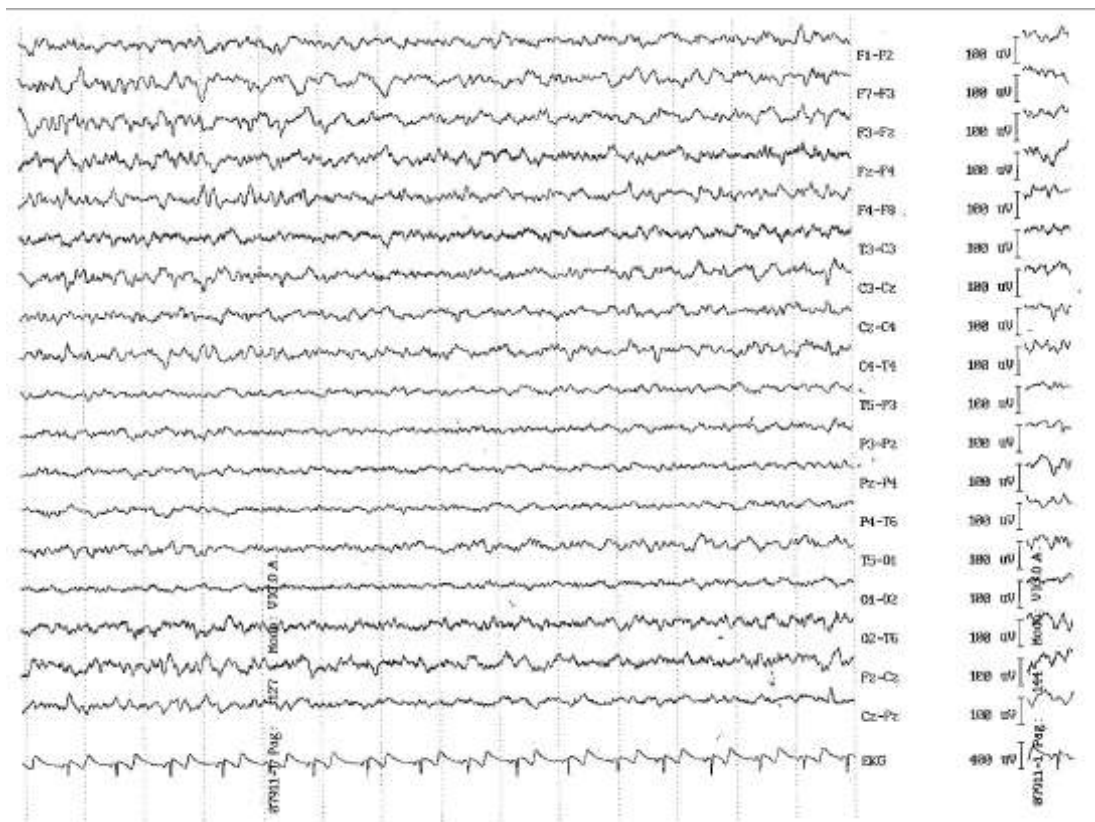


Figura 2. Eletroencefalograma 48 horas após a interrupção de cefepima. Traçado sem descargas, mas ainda com uma certa quantidade de ondas lentas.

2002, descreveram um caso de neurotoxicidade por cefepima de evolução desfavorável (óbito). A demora no diagnóstico foi o principal motivo do desfecho (3).

Em nosso paciente, conseguiu-se identificar uma relação causal entre o uso de cefepima e o início das alterações neurológicas. A adequada avaliação clínica e bioquímica afastou outras possíveis causas de encefalopatia, podendo-se confirmar o diagnóstico de encefalopatia relacionada ao uso de cefepima com EEG realizados durante o episódio agudo (figura 1) e 48 horas após suspensão do medicamento, quando o paciente já apresentava dados de melhora clínica (figura 2). Nesse caso, a suspensão da cefepima, uma vez estabelecido o diagnóstico, foi determinante na rápida recuperação do paciente, diminuindo o tempo em ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e baixando os custos no atendimento. Porém, o mais importante foi que se pôde evitar um desfecho desfavorável, como o óbito.

REFERÊNCIAS

1. Fishbain JT, Monahan TP, Canonico MM. Cerebral manifestations of cefepime toxicity in a dialysis patient. *Neurology*. 2000;55(11):1756-7.
2. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Drusano GL, Rybak MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(6):1853-61.
3. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):214-7.
4. Chandrasekhar J, Keller S, Scanlon P. Cefepime induced encephalopathy. *Chest*. 2002;122(5):256.
5. Jallon P, Frankhauser L, Du Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin*. 2002;30(6):383-6.
6. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporin in patients with renal failure. *Am J Med*. 2001;111(2):115-9.
7. Dixit S, Kurlle P, Buyan-Dent L, Sheth RD. Status epilepticus associates with cefepime. *Neurology*. 2000;54(11):2153-5.
8. Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. *Nephrology Dial Transplant*. 1999;14(9):2265-6.

FABRY DISEASE: DIAGNOSIS OF A RARE DISORDER

DOENÇA DE FABRY: DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA RARA

Cristina Netto¹, Maira Burin¹, Laura Jardim^{1,5}, Marilyn Tsao¹, Fernanda Pereira³, Ursula Matte³, Roberto Giugliani^{1,4}, Elvino Barros^{2,5}, Daiana Porsch², Vagner Milani², Liana Rossato², Ane Nunes²

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is an X-linked inborn error of glycosphingolipid metabolism due to the deficiency of α -galactosidase A. The progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3), particularly in the vascular endothelium, leads to renal, cardiac, and cerebrovascular manifestations and early death. Clinical manifestations include the onset of pain and paresthesias in extremities, angiokeratoma and hypohidrosis during childhood or adolescence. Proteinuria and lymphedema occur with increasing age. Severe renal impairment leads to hypertension and uremia. Death usually occurs due to renal failure or cardiac or cerebrovascular disease. Disease presentation may be subtle, and its signs and symptoms are often discounted as malingering or are mistakenly attributed to other disorders, such as rheumatic fever, neurosis, multiple sclerosis, lupus, or petechiae.

We present a 46-year-old man who since adolescence has suffered from painful acroparesthesia, disseminated skin angiokeratomas, hypohidrosis and heat intolerance. He was submitted to a thorough investigation with different specialists, but never reached a diagnosis. He started hemodialysis 3 years ago and at the moment is in standby for kidney transplantation. He was enrolled in a Brazilian FD screening and a reduced serum activity of α -galactosidase A (0.0027 nmol/h/mL – reference value 4-22) confirmed the diagnosis of FD.

He has angiokeratoma at the bottom area, his echocardiogram demonstrated left ventricular hypertrophy and the family history is very rich, as the patient has 15 siblings.

This case represents a very common story for FD patients. They usually spend most of their lives trying to find someone who could understand or explain their suffering. These results indicate that FD may be much more common among male dialysis patients than previously recognized. Subsequently, FD should be considered in every patient with unexplained renal disease, especially when cardiac or cerebral complications suggest an underlying multisystemic disorder. Early diagnosis of FD is important because it allows family studies to identify other affected relatives for genetic counseling and therapeutic intervention.

Keywords: Chronic kidney disease, enzyme replacement therapy, Fabry disease, angiokeratoma corporis diffusum, α -galactosidase, agalsidase, lysosomal diseases, renal dysfunction.

RESUMO

A doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípídeos devido à deficiência da α -galactosidase A. O acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb3),

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

² Serviço de Nefrologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

³ Centro de Terapia Gênica, HCPA, Porto Alegre, RS.

⁴ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

⁵ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondence: Cristina Netto, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8011. E-mail: Cristina.Netto@ufrgs.br.

particularmente no endotélio vascular, leva a manifestações renais, cardíacas e cerebrovasculares e morte precoce. As manifestações clínicas incluem o início, durante a infância ou adolescência, de episódios de dor e parestesias nas extremidades, angioqueratomas e hipohidrose. Com a idade, podem aparecer proteinúria e linfedema. Insuficiência renal grave leva à hipertensão e uremia. O óbito ocorre devido à insuficiência renal ou doença cardíaca ou cerebrovascular. A apresentação da doença pode ser sutil, e seus sinais e sintomas são erroneamente atribuídos a outras doenças, como febre reumática, neurose, esclerose múltipla, lúpus ou petéquias.

Relatamos o caso de um paciente masculino com 46 anos que, desde a adolescência, sofre de acroparestesia, angioqueratomas disseminados, hipohidrose e intolerância ao calor. Ele foi submetido a extensa investigação com diferentes especialistas, mas nunca chegou a um diagnóstico. Iniciou hemodiálise há 3 anos e, no momento, está na lista de espera para transplante de rim. Participou de um programa brasileiro de triagem para DF, e uma atividade reduzida de α -galactosidase A (0,0027 nmol/h/mL – valor de referência 4-22) confirmou o diagnóstico de DF.

O paciente apresenta angioqueratomas na área do calção, seu ecocardiograma demonstra hipertrofia ventricular esquerda e sua história familiar é rica, pois ele tem 15 irmãos.

Este caso representa uma história muito comum entre pacientes com DF. Eles geralmente passam a maior parte de suas vidas tentando encontrar alguém que compreenda ou explique seu sofrimento. Estes resultados indicam que a DF pode ser muito mais comum entre homens que realizam hemodiálise do que antes previsto. Subseqüentemente, a DF deve ser considerada em todo paciente com doença renal sem causa aparente, principalmente quando complicações cardíacas ou cerebrovasculares sugerirem uma doença multissistêmica. O diagnóstico precoce da DF é importante, pois permite estudo familiar para identificar parentes afetados para aconselhamento genético e intervenção terapêutica.

Unitermos: Doença renal crônica, terapia de reposição enzimática, doença de Fabry, angioqueratoma *corporis diffusum*, α -galactosidase, agalsidase, doenças lisossômicas, disfunção renal.

INTRODUCTION

Fabry disease (FD) is an X-linked inborn error of glycosphingolipid metabolism due to the deficiency of α -galactosidase A. Reduced activity of α -galactosidase A causes storage of globotriaosylceramide (Gb3) inside cell lysosomes. Its progressive accumulation, particularly in the vascular endothelium, leads to renal, cardiac, and cerebrovascular manifestations and early death. The disease is panethnic, and incidence estimates range from about 1 in 40,000 to 60,000 males (1).

Clinical manifestations in classically affected hemizygotes who have no detectable α -galactosidase A activity include the onset of pain and paresthesias in extremities, vessel ectasia (angiokeratoma) in skin and mucous membranes, and hypohidrosis during childhood or adolescence. Corneal and lenticular opacities are also early findings. Proteinuria and lymphedema occur with increasing age. Severe renal impairment leads to hypertension and uremia. Death usually occurs due to renal failure or cardiac or cerebrovascular disease. Some of these manifestations have been already studied by us (2-4).

Although clinical onset occurs in childhood, disease presentation may be subtle, and its signs and symptoms are often discounted as malingering or are mistakenly attributed to other disorders, such as rheumatic fever, neurosis, multiple sclerosis, lupus, or petechiae.

FD predominantly affects males, but in contrast to some other diseases with X-linked inheritance, most female heterozygotes are also affected but do not always present with the classic phenotype.

CASE REPORT

We present a 46-year-old man who since adolescence has suffered from painful acroparesthesia, disseminated skin angiokeratomas, hypohidrosis and heat intolerance.

During his life, he has been submitted to a thorough investigation with different specialists, but never reached a diagnosis. Three years ago he was diagnosed with renal insufficiency, progressing to end-stage renal disease 1 year ago when he started

hemodialysis. At the moment, he is in standby for kidney transplantation. He also has left ventricular hypertrophy and impaired vision.

This patient was enrolled in a Brazilian FD screening and a reduced serum activity of α -galactosidase A (0.0027 nmol/h/mL – reference value 4-22) confirmed the diagnosis of FD.

On physical examination the patient was normotensive, and his body weight was 61.500 kg. Cutaneous lesions were located at the bottom area. These lesions were first noticed during adolescence, and progressively increased in number with time.

His echocardiogram demonstrated left ventricular hypertrophy, but his electrocardiogram (EKG) did not show conduction abnormalities. Serum creatinine was 6.8 mg/dL (normal range 0.6-1.3), urea 74 mg/dL (normal range 13-43). A biopsy of the kidney revealed tubular atrophy, interstitial fibrosis and glomerular sclerosis.

The family history is very rich, as the patient has 15 siblings. He has a brother who died of renal failure at 35. Genetic counseling was able to identify one nephew who also has reduced serum activity of α -galactosidase A (0.05 nmol/h/mL – reference value 4-22), with only mild symptoms of FD. Molecular analysis is under way to diagnosis the female relatives.

DISCUSSION

This case represents a very common story for Fabry patients. They usually spend most of their lives trying to find someone who could understand or explain their suffering.

Because FD is not common or well known and its early classical manifestations tend to be nonspecific, the disorder is often unrecognized, misdiagnosed, or diagnosed late in life. Males with classical phenotype typically present in childhood with the characteristic angiokeratoma and acroparesthesias. However, if these signs and symptoms are subtle or absent, the disorder may not be recognized until adulthood, when proteinuria, renal insufficiency, and/or cardiomyopathy are detected and the diagnosis is belatedly made (5).

Renal involvement has been recognized as a cardinal feature of FD, since patients with characteristic skin lesions and albuminuria were first described in 1898 (6).

The renal manifestation results from GL3 deposition in podocytes, mesangium, glomerular endothelium, epithelium of the loop of Henle and the distal tubule, arterial and arteriolar endothelial and smooth muscle cells, and interstitial cells (7). The deposition in the renal vascular endothelium is progressive and associated with interstitial fibrosis and

glomerulosclerosis (8). End-stage renal disease usually occurs in the third to fifth decade of life (9).

Screening efforts can be carried out in subpopulations thought to be at higher risk for the disease than the general population. Dialysis screening efforts seem to be worthwhile, since kidney failure is an important outcome in FD. Nakao et al. (10) screened 514 consecutive males and found six who had low levels of serum α -galactosidase, for a prevalence of 1.2%. Large scale screening efforts of dialysis populations have been carried out in the Netherlands and Austria.

These results indicate that FD may be much more common among male dialysis patients than previously recognized. Apparently, FD is seldom recognized as a cause of renal failure and, as a consequence, is possibly underdiagnosed. Subsequently, FD should be considered in every patient with unexplained renal disease, especially when cardiac or cerebral complications suggest an underlying multisystemic disorder.

In males FD can reliably be diagnosed by α -galactosidase A activity determination. This could then be followed by screening of family members for FD, in whom progression of renal failure or other organ failure due to disease may be detected at an earlier stage, enabling appropriate intervention.

Early diagnosis of FD is important because it allows family studies to identify other affected relatives for genetic counseling and therapeutic intervention. This is especially true now that clinical studies have shown the safety and effectiveness of enzyme replacement therapy for FD (11,12), as well as the potential for enzyme enhancement therapy (13).

REFERENCES

1. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. α -galactosidase a deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Sly WS, Beaudet AL, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001. Pp. 3733-4.
2. Ashton-Prolla P, Ashley GA, Giugliani R, Pires RF, Desnick RJ, Eng CM. Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). *Am J Med Genet.* 1999;84(5):420-4.
3. Gomes I, Nora DB, Becker J, et al. Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2003;214(1-2):21-5.
4. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme

- replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):229-40.
5. Clarke JT, Knaack J, Crawhall JC, Wolfe LS. Ceramide trihexosidosis (Fabry's disease) without skin lesions. *N Engl J Med.* 1971;284(5):233-5.
 6. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:3-7.
 7. Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol.* 1997;122:178-84.
 8. Bernstein J, Churg J. Heritable metabolic diseases. In: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editors. *Heptinstall's pathology of the kidney.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Pp. 1289-92.
 9. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2002;61(1):249-55.
 10. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kid Int.* 2003;64(3):801-7.
 11. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(1):365-70.
 12. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(1):9-16.
 13. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nat Rev Genet.* 2002;3(12):954-66.

ESTENOSE DE ARTÉRIA RENAL

RENAL ARTERY STENOSIS

Antônio Balbinotto, Fernando Saldanha Thomé, Erwin Enrique Otero Garces, Elvino Barros

Paciente de 70 anos, masculino, branco, com diagnóstico de diabetes melito tipo 2, doença renal crônica estágio 4 – depuração de creatinina endógena (DCE) estimada de 17 mL/min, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva (com fração de ejeção de 39%), tabagismo e hiperplasia prostática benigna. Durante consulta ambulatorial, apresentou mal-estar súbito, que foi acompanhado de palidez cutânea, náuseas e vômito, sendo encaminhado à emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com suspeita de infecção do trato urinário (ITU) complicada, que não foi confirmada. Durante a permanência no serviço de emergência do HCPA, apresentou dois episódios de edema agudo pulmonar, sem relato da alteração no eletrocardiograma e nas enzimas cardíacas (CK, CK-MB e troponina). Foi submetido à cineangiocoronariografia, que evidenciou lesão proximal em circunflexa direita (suboclusão), lesão leve a moderada em descendente anterior (60% em 1/3 médio) e na circunflexa (40%),

sem indicação de intervenção (figura 1). No mesmo procedimento, foi realizada aortografia abdominal, que evidenciou estenose de artéria renal (EAR) bilateral severa, obstruindo a luz em 90% à esquerda e 99% à direita (figura 2). Foi realizado ultra-som com Doppler de artérias renais: rim direito com 9 cm, contornos regulares e córtex homogêneo. O índice de resistência (IR) das artérias renais varia em torno de 0,52, com aumento do tempo de aceleração, compatível com a informação clínica de EAR. O rim esquerdo mede 9,6 cm, com contornos regulares e córtex homogêneo; IR em torno de 0,60, com aumento do tempo de aceleração, compatível com EAR. O paciente apresentava EAR bilateral com nefropatia isquêmica e quadro clínico de edema agudo pulmonar recorrente (*flash edema*). Devido à viabilidade renal, foi indicada a realização de angioplastia para a colocação de stent bilateral em artérias renais, com melhora dos sintomas e da função renal (DCE estimada de 26 mL/min) (figuras 3 e 4).



Figura 1. Cinecoronariografia.



Figura 2. Aortografia com lesão nas artérias renais direita e esquerda.



Figura 3. Artérias renais após a colocação de stent (rim direito).



Figura 4. Artérias renais após a colocação de stent (rim esquerdo).

CONSENTIMENTO E INFORMAÇÃO: A IMPORTÂNCIA DA QUALIDADE DO TEXTO UTILIZADO

CONSENT AND INFORMATION: THE IMPORTANCE OF USING QUALITY TEXTS

José Roberto Goldim

RESUMO

O consentimento informado é importante e se incorporou à prática na área da saúde, tanto na assistência quanto na pesquisa. Um dos grandes desafios do processo de consentimento informado tem sido a adequação dos textos utilizados. A legibilidade dos termos de consentimento é um dos grandes problemas para os comitês de ética em pesquisa, para os pesquisadores e para os participantes das pesquisas.

Unitermos: Consentimento informado, legibilidade, ética na pesquisa.

ABSTRACT

Informed consent is important and currently used in many health-related activities, both in healthcare and in biomedical research. One of the most important challenges regarding the informed consent process is the adequacy of texts used. The readability of informed consent forms is one of the major problems faced by research ethics committees, researchers and research subjects.

Keywords: Informed consent, readability, research ethics.

Doutor em Clínica Médica/Bioética. Biólogo, Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Laboratório de Bioética e Ética na Ciência, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS. E-mail: jgoldim@hcpa.ufrgs.br.

RELAÇÃO PROFISSIONAL E INFORMAÇÃO

Um dos componentes fundamentais do processo de consentimento informado é a informação. A tradição hipocrática, que serve de base à medicina ocidental, sempre foi tida como sendo de orientação paternalista, na qual o médico era o detentor de informações e também o responsável por todo o processo de tomada de decisões. É muito comum a referência de que o paciente não deveria ter acesso a muitas informações, pois não saberia como lidar com elas e até mesmo não as entenderia. Essa idéia pode ter sido retirada de um pequeno texto do *Corpus Hippocraticum*, contido no livro *Decorum*: “enquanto estiver atendendo ao seu paciente (...) desvie a atenção dele sobre o que estiver sen-

do feito com ele; (...) não revele qualquer condição presente ou futura do paciente” (1).

Entretanto, em outro livro do mesmo *Corpus Hippocraticum*, denominado *Prognostic* (2), esse mesmo assunto era abordado de forma diversa:

“Parece-me que é excelente que o médico realize prognósticos. Pois, se ele descobre e relata aos seus pacientes, antes que ocorram, o presente, o passado e o futuro, e preenche as lacunas nos relatos dados pelos doentes, ele terá mais condições de compreender os casos, desta forma, os homens se entregarão a ele, com confiança, para tratamento.”

Esses dois textos se opõem ao direito do paciente de ter informações e explicações. A visão mais freqüente da escola hipocrática é a de que não deveria ser permitido que o paciente tivesse acesso às informações que

o médico dispunha, conforme a proposição feita no livro *Decorum*. A citação do livro *Prognostic* possibilita uma visão bastante diferente da anterior. De acordo com essa proposta, o médico deveria informar adequadamente seus pacientes, pois assim estaria aumentando o vínculo e a confiança. Essa visão da relação médico-paciente é extremamente atual e rompe, pelo menos em termos de informação, com a proposta paternalista sempre associada à tradição hipocrática.

No início do século XIX, Thomas Percival, em seu livro *Medical Ethics* (3), propôs que o médico deveria utilizar uma linguagem clara e acessível quando de sua relação com os pacientes.

“Quando um médico ou cirurgião for chamado para dar evidências, ele deve evitar, tanto quanto possível, todos os termos técnicos ou obscuros e as demonstrações desnecessárias de erudição médica.”

As últimas considerações de Hipócrates e as de Thomas Percival já continham as características fundamentais de como a informação deve ser passada à pessoa que está sendo convidada a participar de um projeto de pesquisa. O importante é manter uma linguagem acessível, tanto em termos de estrutura de texto quando do vocabulário utilizado.

Para que haja uma decisão válida, a informação fornecida, além de clara e suficiente, deve ser igualmente não-tendenciosa. O importante é possibilitar que o indivíduo tenha acesso a informações relevantes para a sua tomada de decisão.

O item IV.1 da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde estabelece os aspectos básicos sobre as informações que devem constar no consentimento livre e esclarecido.

“IV.1 - Exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível e que inclua necessariamente os seguintes aspectos:

- a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa;
- b) os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados;
- c) os métodos alternativos existentes;
- d) a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;
- e) a garantia de esclarecimento, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;
- f) a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;
- g) a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;

h) as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e

i) as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.”

As características do processo de obtenção do consentimento informado vêm sendo sistematicamente pesquisadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) desde 1995. Inúmeros livros, artigos, dissertações de mestrado e teses de doutorado já foram publicados sobre esse tema com base em pesquisas realizadas em Porto Alegre (3,4).

O termo de consentimento é o item que mais tem gerado pendência em projetos de pesquisa avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA. Um primeiro estudo revisou os problemas referidos em 1.903 pareceres dados pelo CEP/HCPA para projetos de pesquisa, no período 1985 a 1998. A inadequação no termo de consentimento estava presente em 82% dos pareceres (5). Em outra avaliação, realizada nos anos 2000 e 2001, os problemas com o termo de consentimento tiveram uma frequência de 66% (6).

CONSENTIMENTO E VOCABULÁRIO

A adequação vocabular é uma das características mais fundamentais do processo de consentimento. Sempre que forem utilizadas palavras técnicas na elaboração de termos de consentimento, devem ser dados esclarecimentos sobre o seu significado. O pesquisador deve ter cuidado na seleção dessas palavras e expressões, pois o significado das mesmas pode representar o seu próprio sentido ou a expressão de um propósito (7). Na primeira forma, o significado da palavra é dado pelo próprio uso, isto é, o significado da palavra é o seu uso na linguagem. Dessa forma, muitas palavras utilizadas na área da saúde são, na realidade, uma linguagem profissional médica, que pode não ter significado claro para as demais pessoas. O significado também pode ser entendido como uma intenção (8). As palavras podem representar aquilo que a pessoa – no caso, o pesquisador – pretende dizer, prescindindo-se da referência objetiva da própria palavra. Podem ser utilizadas palavras que tenham algum significado, às quais o pesquisador tenha que se referir dizendo “com isto quero dizer...”. Dessa maneira, o documento escrito pode não ser auto-explicativo, necessitando de esclarecimentos adicionais. Um outro elemento complicador para essa situação é o de que nem sempre quem explica e busca obter o termo de consentimento é a pessoa que o redigiu. A intenção do uso das palavras pode não ter sido compartilhada, permitindo diferentes significados, dependendo de quem fornece as explicações. A ambigüidade, presente em inú-

meros palavras utilizadas na linguagem médica, pode fazer com que diferentes significados sejam utilizados para uma mesma expressão. Existem alguns vocabulários disponíveis para facilitar a adequação de termos médicos para uma linguagem mais coloquial (9).

CONSENTIMENTO E ESTRUTURA DE TEXTO

A estrutura de texto também é importante. A utilização de palavras, frases ou parágrafos longos dificulta o acompanhamento da leitura e a compreensão das idéias que estão sendo apresentadas. Isso pode ser mensurado através de índices de legibilidade.

Existem inúmeros índices – tais como o índice de legibilidade de Flesch-Kincaid (ILFK) (10), o índice de facilidade de leitura de Flesch (IF) (11) e o índice de Gunning (12) – para avaliar o nível de escolaridade compatível com a estrutura de texto que está sendo proposta para uma pessoa. O ILFK tem sido o mais utilizado. É considerado como o índice padrão para estabelecer o grau de dificuldade de leitura para os manuais elaborados pelo governo norte-americano, especialmente pelo Departamento de Defesa. Um documento é considerado como adequado para a leitura por uma pessoa mediana quando tem valores do ILFK compatíveis com uma escolaridade entre 6 e 10 anos de estudo (13).

A relação entre estrutura do texto e dificuldade de compreensão ou nível de escolaridade necessário tem sido bastante estudada, especialmente em língua inglesa. Esse índice foi desenvolvido inicialmente para língua inglesa e posteriormente validado para inúmeras outras línguas. Atualmente, ele está disponível no editor de textos Word, dentro do item “Verificação de ortografia e gramática”, mas tem que ser ativado no item “Opções”.

A UTILIZAÇÃO DOS ÍNDICES DE LEGIBILIDADE EM TEXTOS EM LÍNGUA PORTUGUESA

Com a finalidade de avaliar a possibilidade de utilização de índices de legibilidade em português, foram selecionados, aleatoriamente, de forma estratificada, por volume de material publicado diariamente, 33 textos publicados em dois jornais diários de grande circulação em Porto Alegre: Correio do Povo e Zero Hora. Esse método replicou a estratégia já utilizada em língua inglesa. A estratificação foi estabelecida de maneira a garantir que fossem incluídos textos considerados mais simples, como reportagens de esportes e polícia, até os mais

elaborados, como os editoriais. Alguns cronistas e articulistas foram selecionados pela sua representatividade e pela possibilidade de identificarem situações intermediárias às duas já descritas. Foram incluídos 11 diferentes articulistas ou editorias. Cada um deles foi avaliado através de três diferentes textos, como maneira de verificar se os mesmos mantinham um padrão de legibilidade. Dessa forma, foi estabelecida a base documental utilizada nesta avaliação, que constou de 33 textos jornalísticos.

O grau de dificuldade de leitura dos termos de consentimento informado foi avaliado pelo ILFK. Este índice se baseia no comprimento das palavras e frases do texto, sendo calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{ILFK} = [(0,39 \times \text{média de palavras por frase}) + (11,8 \times \text{média de sílabas por palavra})] - 15,59.$$

O resultado obtido com a fórmula estima os anos de estudo necessários para a adequada compreensão do texto. Os valores do ILFK mais efetivos são os que exigem de 6 a 10 anos de escolaridade.

Foi utilizado, também, o IF, que avalia o grau de facilidade de leitura dos textos em uma escala percentual. A fórmula inclui o tamanho das sentenças e o número de sílabas em uma amostra de 100 palavras. A fórmula é a seguinte:

$$\text{IF} = 206.835 - [(1,015 \times \text{comprimento médio das sentenças}) + (0,846 \times \text{sílabas}/100 \text{ palavras})].$$

Quanto maior o valor, maior a facilidade de leitura do texto avaliado e menor o nível de escolaridade necessário (tabela 1).

Tabela 1. Interpretação dos valores obtidos com o índice de Flesch

Índice de Flesch (%)	Dificuldade de leitura	Escolaridade aproximada
90-100	Muito fácil	4ª série
80-90	Fácil	5ª série
70-80	Razoavelmente fácil	6ª série
60-70	Padrão	7ª e 8ª série
50-60	Razoavelmente difícil	Início do nível médio
30-50	Difícil	Níveis médio e superior
0-30	Muito difícil	Nível superior

O cálculo do ILFK e do IF foi realizado, neste estudo, com o programa Grammatik IV (14).

Todos os textos utilizados já tinham sido publicados e divulgados ao grande público, não tendo sofrido qualquer alteração ou outra forma de utilização, a não ser avaliação dos índices de legibilidade.

O valor do ILFK obtido a partir do texto da reportagem esportiva foi o mais baixo, exigindo 7 anos de escolaridade. O valor mais elevado foi obtido com o texto de um editorial, que atingiu 17 anos de escolaridade (tabela 2). O valor médio obtido foi de 10,13 \pm 3,08 anos.

Tabela 2. Resultados obtidos com o índice de Flesch-Kincaid em 33 textos publicados em jornais de circulação diária de Porto Alegre

Jornal	Matéria	Índice de Flesch-Kincaid
Zero Hora	Esportes	7
Correio do Povo	Esportes	7 a 9
Zero Hora	Reportagem esportiva	7 a 9
Zero Hora	Reportagem policial	7 a 9
Zero Hora	Esportes	8 a 9
Zero Hora	Crônica	8 a 10
Zero Hora	Colunista	9 a 11
Zero Hora	Colunista	10 a 11
Zero Hora	Colunista	10 a 11
Correio do Povo	Editorial	15 a 16
Zero Hora	Editorial	16 a 17

Os textos jornalísticos também foram avaliados pelo IF, que é uma escala de facilidade de leitura, ou seja, os valores baixos indicam textos fáceis, e os valores elevados, textos difíceis de serem lidos. Os valores obtidos variaram de 68% na reportagem esportiva, valor compatível com um texto de leitura padrão, até 26% no editorial, que pode ser considerado como sendo um texto de leitura muito difícil. A média desses valores foi de 49%, e a mediana, de 53%.

De forma complementar, com a finalidade de avaliar comparativamente os índices de legibilidade de um mesmo texto em língua inglesa e portuguesa, foi utilizado um fragmento do texto de William Shakespeare, em sua obra *Rei Lear* (ato 1, cena 1). Em ambas as versões, original (15) e traduzida (16), o texto se manteve com o score 8 no ILFK.

PESQUISAS COM TERMOS DE CONSENTIMENTO

A utilização de índices de legibilidade para avaliar termos de consentimento foi proposta por Grunder, em um pequeno artigo publicado em 1978, que comparou duas fórmulas de cálculo: IF e índice de Fry (17). Este

último é semelhante ao ILFK. Morrow, em 1980, publicou o primeiro artigo que avaliava a legibilidade de diferentes termos de consentimento (18). Com base nos resultados obtidos, criticou a dificuldade de leitura, equivalente a mais de 12 anos de estudo, de alguns documentos que revisou.

A maioria dos resultados que vêm sendo publicados desde 1978 tem demonstrado que o nível de escolaridade exigido para a leitura adequada dos termos é muito elevado, situando-se entre 8 e 17 anos de estudos formais (19-22).

Um artigo publicado no *New England Journal of Medicine* comenta que os padrões de legibilidade estabelecidos pelos próprios comitês de ética em pesquisa não são atendidos nem pelos termos de consentimento oferecidos como exemplos aos pesquisadores. Os autores ainda colocam outro aspecto relevante, dizendo que a obtenção do consentimento informado em pesquisa é um desafio especial, pois requer um nível de compreensão que vai além do usualmente exigido na assistência em saúde (23).

No âmbito local, já foram realizados inúmeros estudos com o objetivo de verificar a adequação da linguagem utilizada nos termos de consentimento. Em uma amostra de 12 termos de consentimento utilizados em projetos de pesquisa realizados no HCPA, em 1998 e 1999, o ILFK apresentou uma média de 14,58 anos, com desvio padrão de 3,91 anos e mediana de 13,5 anos, variando de 10 a 22 anos de escolaridade. Em 91,7% dos termos de consentimento avaliados, seriam necessários 11 ou mais anos de escolaridade. Sabe-se que, na Região Sul do Brasil, apenas 16,6% das pessoas adultas têm 11 ou mais anos de escola (24).

Na área assistencial, a situação também se repete. Foram analisados 48 diferentes termos de consentimento, de 15 serviços da área médica do HCPA. O ILFK variou de 10 anos a 36 anos de escolaridade, com uma média de 16,4 \pm 5,1 anos e moda de 13 anos de escolaridade. Todos esses valores estão acima da média de escolaridade da população atendida no HCPA, que é de 6 anos de escolaridade (25).

Em um outro estudo, que avaliou a utilização e adequação do processo de consentimento em pesquisas com idosos, utilizando-se o índice de legibilidade, foi verificado que 83% dos termos de consentimento utilizados apresentaram estrutura de texto considerada difícil. Todos os termos de consentimento exigiram escolaridade mais elevada que a dos participantes, sendo que a maior parte (83%) era constituída por textos que exigiam mais do que o dobro da escolaridade verificada no grupo de participantes (26).

Esses mesmos termos foram avaliados quanto ao grau de dificuldade percebido pelos pesquisadores e pe-

los indivíduos pesquisados. O texto foi considerado difícil por 75% dos idosos participantes da pesquisa. Por outro lado, 100% dos pesquisadores consideraram o mesmo texto acessível (27).

Em um estudo com 200 pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, foi avaliado o impacto da possibilidade da leitura prévia do termo de consentimento comparativamente à leitura no momento da obtenção. Também foi comparada a utilização de uma versão habitual do termo com a de uma outra mais acessível, utilizando, para tal, os índices de legibilidade. A dificuldade de compreensão do texto se manteve, e a leitura prévia não facilitou a compreensão. Um achado interessante foi que a versão de texto mais acessível aumentou a confiança dos pacientes na instituição e nos médicos envolvidos (28).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde o primeiro estudo sobre consentimento e informação realizado em nosso meio, em 1995, todos os participantes informaram que aceitaram participar da pesquisa antes de ler o termo, com base apenas nas informações verbais fornecidas pelos pesquisadores (29). No estudo com pacientes que foram submetidos a endoscopia digestiva alta, 19% dos pacientes adultos e 21% dos idosos aceitaram se submeter ao exame, mesmo sem entender o termo de consentimento (30).

É necessário que o processo de obtenção do consentimento vá além da simples suposição de autonomia do sujeito, visando obter a sua autorização (31). O importante é buscar uma efetiva interação entre o possível participante da pesquisa e o pesquisador, onde as informações dadas por escrito possam, de fato, ser úteis no processo de informação, compreensão e comprometimento recíproco (32). Leavitt comenta que esta é uma importante questão, que deveria ter sido levantada anos atrás, pois desde que a autonomia virou um dogma na ética biomédica, muitos pesquisadores consideram que basta o sujeito **ser autônomo** para poder consentir. Porém, para que o consentimento seja realmente livre e informado, o sujeito deve entender claramente **com o que** ele está consentindo (33).

REFERÊNCIAS

- Hippocrates. *Decorum*. Cambridge: Harvard; 1992. V. 2. Pp. 197-9.
- Hippocrates. *Prognostic*. Cambridge: Harvard; 1992. V. 2. Pp. 7.
- Goldim JR, Francisconi CF, Matte U, Raymundo MM. A experiência dos Comitês de Ética no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Bioética*. 1998;6(2):211-6.
- Clotet J, Goldim JR, Francisconi CF. Consentimento informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000.
- Raymundo MM, Matte U, Goldim JR. Consentimento informado e avaliação de projetos de pesquisa no período de 1996 a 1997. *Revista HCPA*. 1998;18 Supl:30-1.
- Oliveira JG, Pithan CF, Raymundo MM, Goldim JR. Comparação entre problemas verificados na avaliação de termos de consentimento informado entre dois períodos. In: *Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 21., 2001, Porto Alegre. *Revista HCPA*. 2001;21 Supl:142-3.
- Mora JF. *Diccionario de filosofia*. Madrid: Alianza. 1979. Pp. 3021-4.
- Abbagnano N. *Diccionario de filosofia*. São Paulo: Mestre Jou; 1970. Pp. 857-61.
- Rossi R, Goldim JR, Francisconi CF. Glossário de termos científicos para elaboração do consentimento informado. *Rev Medicina ATM*, Porto Alegre. 1999;19(1):304-309.
- Price GD. *The easiest way to improve your writing*. 2nd ed. San Francisco: Reference; 1990. Pp. :50-1.
- Flesch R. A new readability yardstick. *J Appl Psychol*. 1948;32:221-33.
- Gunning R. *The technique of clear writing*. New York: McGraw-Hill; 1971.
- Ressler S. Perspectives on electronic publishing. Disponível em: <http://www.nist.gov/itl/div894/ovrt/people/sressler/Persp/Views.html>.
- Grammatik IV. San Francisco: Reference Software, 1990.
- Wells S, Taylor G, editors. *William Shakespeare: The complete works*. Oxford: Oxford; 1991. Pp. 946.
- Shakespeare W. *O Rei Lear*. Porto Alegre: LP&M, 1997:13.
- Grunder TM. Two formulas for determining the readability of subject consent forms. *American Psychologist* 1978;33(8):773-5.
- Morrow GR. How readable are subject consent forms? *JAMA* 1980;244(1):56-8.
- Tarnowski KJ, Allen DM, Mayhall C, Kelly PA. Readability of pediatric biomedical research informed consent forms. *Pediatrics* 1990;85(1):58-62.
- Priestley KA, Campbell C, Valentine CB, Denison DM. Are patient consent forms for research protocols easy to read ? *BMJ* 1992;305(6864):1263-4.

21. Grossman SA, Piantadosi S, Covahey C. Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families ? J Clin Oncol 1994;12(10):2211-5.
22. Wagner L, Davis S, Handelsman MM. In search of the abominable consent form: the impact of readability and personalization. J Clin Psychol 1998;54(1):115-20.
23. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. N Engl J Med 2003;348(8):721-6.
24. Goldim JR. O Consentimento informado e a adequação de seu uso na pesquisa em seres humanos [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
25. Bulla MC, Benincasa CC, Goldim JR, Francisconi CFM. O uso de termos de consentimento informado nas áreas assistenciais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev AMRIGS. 2003;47(2):101-3.
26. Glock RS. Utilização e adequação do processo de consentimento informado em pesquisas com idosos [dissertação]. Porto Alegre: PUCRS; 2002.
27. Glock RS, Goldim JR. O processo de consentimento informado em pesquisa com idosos. Rev Med PUCRS. 2003;13(1):14-20.
28. Francisconi CFM. O processo de obtenção do consentimento informado em situações de prática endoscópica e em atendimento clínico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [tese]. Porto Alegre: UFRGS; 2003.
29. Viegas MAV. O processo de consentimento informado em estudos clínicos em oncologia: percepções dos pacientes [dissertação]. Porto Alegre: PUCRS; 1998.
30. Souza JR. Risco, desconhecimento e incerteza em procedimento assistencial diagnóstico envolvendo pacientes idosos [dissertação]. Porto Alegre: PUCRS; 2005.
31. Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Rev AMRIGS. 2002;46(3,4):109-16.
32. Glock RS, Goldim JR. Informed consent in gerontology. Eubios J Asian Int Bioeth. 2003;13(1):6-8.
33. Leavitt FJ. Compromised autonomy, and asian autonomy: commentaries on Glock & Goldim, and Dena Hsin-Chen Hsin. Eubios J Asian Int Bioeth. 2003;13(1):8.

ATUALIZANDO O CÓDIGO GENÉTICO: O RNA DE INTERFERÊNCIA
– UM COMENTÁRIO SOBRE O PRÊMIO NOBEL DE MEDICINA E
FISIOLOGIA DE 2006

UPDATING THE GENETIC CODE: INTERFERENCE RNA – A COMMENT ON
THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2006

Ursula Matte¹, Fernanda Oliveira¹, Roberto Giugliani²

INTRODUÇÃO

O ácido ribonucléico (RNA) é geralmente conhecido como a molécula intermediária no processo de transmissão da informação genética codificada pelo ácido desoxirribonucléico (DNA) e traduzida em proteínas pelo ribossomo. Esse processo de transferência da informação genética é conhecido como o dogma central da biologia molecular (figura 1). Entretanto, a função biológica do RNA é bastante mais complexa, e estudos realizados nos últimos 5 anos têm praticamente redefinido o papel do RNA na biologia molecular, ao revelarem seu papel no controle da expressão gênica. Essa descoberta é importante não só para o entendimento dos processos celulares em condições normais e patológicas, mas também por representar uma poderosa ferramenta para o estudo da função dos genes a partir de seu silenciamento, sendo uma alternativa potencial para o tratamento de diversas doenças.

Na década de 1980, foi demonstrado que a introdução de um RNA com orientação oposta ao RNA normal era capaz de diminuir os níveis da proteína codificada por aquele RNA (1,2). Esse mecanismo foi denominado de RNA anti-sentido (*antisense*, figura 2), e imaginava-se que a diminuição na síntese protéica decorresse do pareamento entre as duas fitas de RNA complementares, o que impediria sua ligação ao ribossomo. Essa técnica foi amplamente utilizada em modelos experimentais, sendo conhecida também como *knock-*

down, uma vez que a perda da expressão não era total como ocorre nos modelos *knock-out*. Em 1998, Mello & Fire descobriram um mecanismo muito mais específico e eficiente de silenciamento gênico: o RNA de interferência (RNAi) (3). Essa descoberta lhes valeu o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2006.

O que Mello & Fire observaram foi que a introdução de um RNA dupla fita na célula era capaz de praticamente eliminar a expressão da proteína codificada por aquele RNA, de maneira muito mais eficiente do que o RNA anti-sentido. Os experimentos descritos no artigo da revista *Nature* são extremamente elegantes e simples. Os autores compararam a diminuição da expressão de uma proteína no modelo animal *C. elegans* através da introdução de moléculas de RNA com sentido normal, anti-sentido ou dupla fita e verificaram que a dupla fita de RNA apresentava o melhor resultado. Além disso, testaram o ponto em que o mecanismo ocorria através da introdução de fitas duplas correspondentes a diferentes regiões do gene: promotor, íntron ou éxon. Se o silenciamento ocorresse apenas nos dois primeiros casos (promotor e íntron), isso significaria que ele tinha lugar no núcleo da célula. Ao contrário, foi observado que o silenciamento ocorria apenas quando o RNA de fita dupla inserido correspondia a regiões exônicas, o que significa que o mecanismo ocorre no citoplasma e é dirigido ao RNA maduro (sem íntrons). Dessa forma, os autores concluíram tratar-se de um mecanismo de

¹ Centro de Terapia Gênica, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Centro de Terapia Gênica, Centro de Pesquisas, HCPA, Porto Alegre, RS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, UFRGS, Porto Alegre, RS. Serviço de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, RS. Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Correspondência: Ursula Matte, Centro de Terapia Gênica, Centro de Pesquisas – HCPA, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS.

silenciamento pós-transcricional (3). Essa conclusão foi reafirmada em outro trabalho do mesmo grupo ainda em 1998 (4).

Os detalhes do processo pelo qual o silenciamento ocorre foram elucidados em pouco tempo (5,6) e envolvem uma série de enzimas capazes de reconhecer e clivar moléculas de RNA mensageiro. Inicialmente, uma enzima chamada *Dicer* reconhece e cliva moléculas de RNA de fita dupla em fragmen-

tos de cerca de 21 pares de bases. Em seguida, esses fragmentos são reconhecidos por um complexo enzimático chamado *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC), do qual fazem parte várias enzimas, entre elas a *Slicer*, uma proteína da família dos argonautas. O RISC liga-se a uma das fitas do RNA e percorre o citoplasma em busca de fragmentos complementares a essa região. Quando esses fragmentos são encontrados, eles se pareiam à região complementar, e o

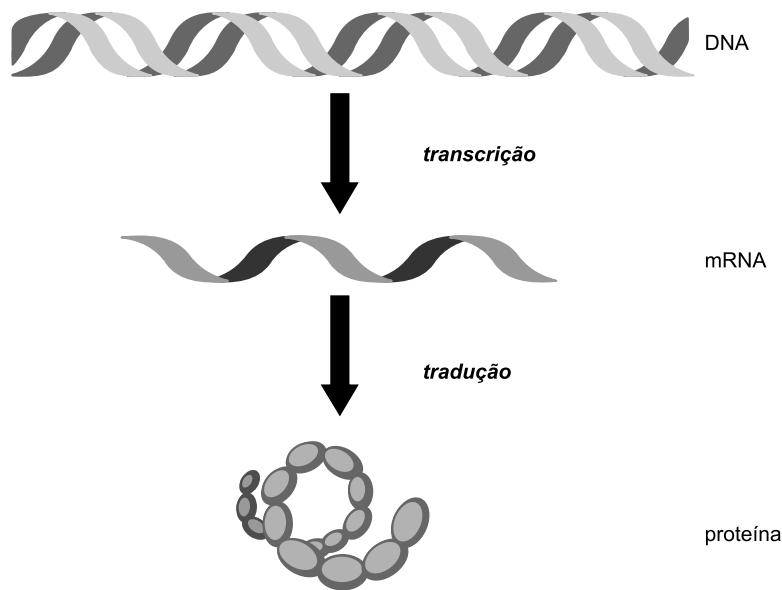


Figura 1. O dogma central da biologia molecular. Na verdade, uma supersimplificação dos processos envolvidos na transformação da informação genética codificada pelo DNA em uma proteína composta por aminoácidos.

DNA = ácido desoxirribonucléico; mRNA = ácido ribonucléico mensageiro.

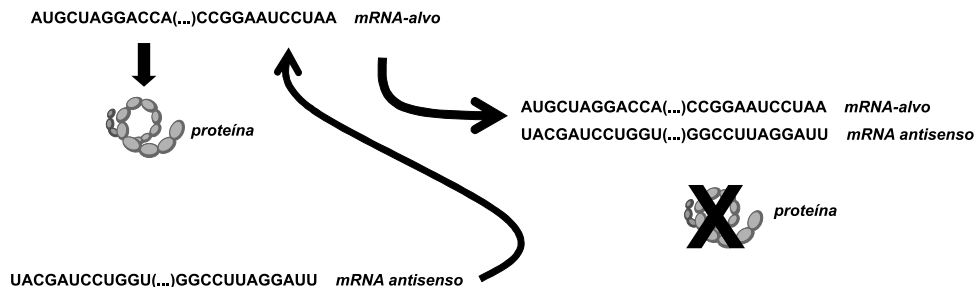


Figura 2. Mecanismo de ação do RNA antisense. A inibição da transcrição ocorre por pareamento, que explica a baixa eficiência do silenciamento (relação 1:1 entre mRNA-alvo e antisense). Nem todos os nucleotídeos do mRNA estão representados.

RNA = ácido ribonucléico; mRNA = ácido ribonucléico mensageiro.

RNA mensageiro é clivado, impedindo a sua tradução e, conseqüentemente, a formação da proteína (7,8). A figura 3 demonstra de forma esquemática o mecanismo de ação do RNAi.

Inicialmente, imaginou-se que esse mecanismo ocorresse apenas em condições experimentais, porém logo se descobriu tratar-se de um mecanismo natural e amplamente distribuído entre os diferentes organismos (mamíferos, insetos, plantas). Acredita-se que o papel da RISC e da *Dicer* seja o de proteção contra infecções virais, já que, normalmente, a presença de RNA dupla fita é um evento associado a certos tipos de vírus (9). Além disso, em 2001, descobriu-se que o mecanismo de RNAi faz parte do sistema de controle da expressão gênica de eucariotos através do microRNA (miRNA) (10,11). O miRNA é uma pequena molécula de RNA que forma uma alça de cerca de 21 nucleotídeos, que sofre a ação da *Dicer* e ligação ao RISC para silenciamento do RNA-alvo. Geralmente, um miRNA é capaz de silenciar mais de

um gene, e cada gene sofre a ação de vários miRNA. Atualmente, existem várias bases de dados de miRNA que estão disponíveis para consulta na internet (12). Mais recentemente, mecanismos semelhantes ao RNAi têm sido descritos como envolvidos na manutenção da condensação da heterocromatina presente em regiões não-transcritas do DNA (13,14) e também na regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento (15).

De qualquer forma, o uso do RNAi como uma ferramenta de estudo tornou-se amplamente difundido. A figura 4 mostra o número de publicações no PubMed, por ano, pesquisadas com a palavra-chave *RNA interference*. O principal motivo é que os níveis de silenciamento alcançados com essa técnica chegam a mais de 90%, tornando possível a criação de linhagens celulares sem a expressão do gene de interesse de forma muito mais barata do que a partir da criação de animais *knock-out* por técnicas convencionais de interrupção gênica.

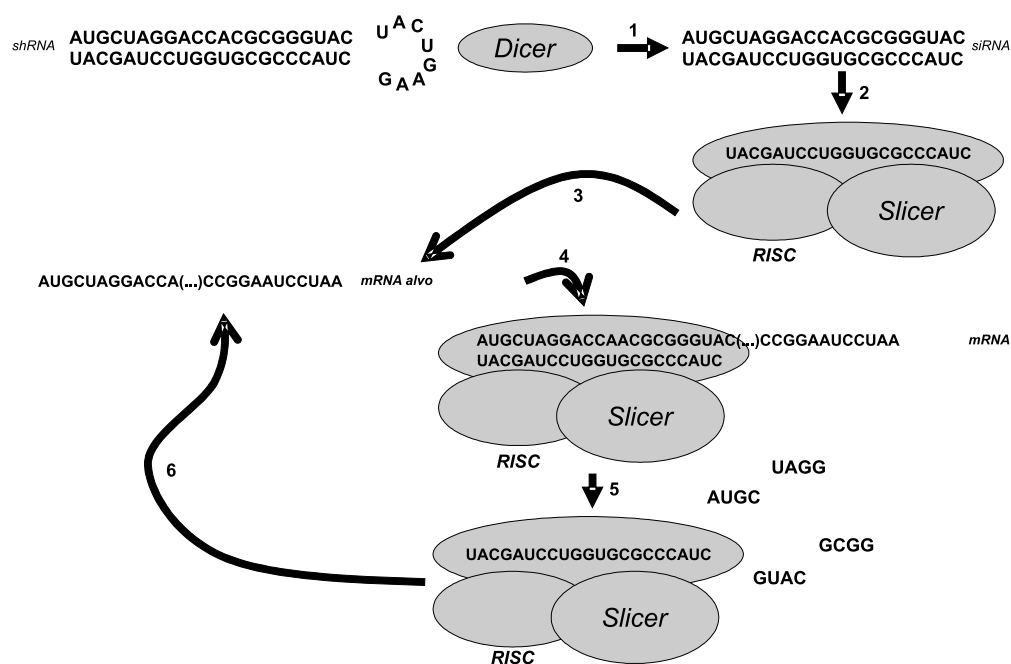


Figura 3. Mecanismo de ação do RNAi. Uma molécula de RNA dupla fita (no caso, um short hairpin RNA) inserida na célula é clivada pela enzima *Dicer* (1). Em seguida, uma das fitas liga-se ao RISC (2) e sai em busca de moléculas homólogas (3). Com a ligação do mRNA-alvo ao complexo (4), a *Slicer* cliva o mRNA-alvo, impedindo a sua tradução (5). O complexo permanece ativo e pode silenciar outras moléculas de mRNA-alvo (6). Note que o silenciamento também pode iniciar diretamente no passo 2, com a adição de siRNA.

RNA = ácido ribonucléico; RNAi = RNA de interferência; RISC = RNA-Induced Silencing Complex; mRNA = ácido ribonucléico mensageiro; siRNA = small interfering RNA.

Como um mesmo fragmento de RNA ligado ao RISC é capaz de silenciar várias moléculas de RNA mensageiro (mRNA), fica claro por que o silenciamento por RNAi é mais eficiente que o RNA anti-sentido. Porém, o que não é tão claro é como um fragmento de apenas 21 nucleotídeos pode ser específico no silenciamento de genes que, normalmente, possuem um mRNA de cerca de 3.000 nucleotídeos. Esse ponto ainda é controverso. Por um lado, vários estudos demonstram a especificidade do silenciamento, que pode chegar, inclusive, a discriminar duas moléculas de RNA-alvo que diferem por apenas um nucleotídeo (16). Por outro lado, existem vários estudos alertando para os efeitos indesejados do silenciamento gênico usando RNAi (17). É preciso deixar claro que esses estudos muitas vezes envolvem a administração de grandes quantidades de RNAi de forma sistêmica, e que os efeitos são observados em órgãos com alto grau de expressão gênica, como o fígado. Porém, em nível experimental, é muito mais comum a falha na seqüência desenhada do RNAi em silenciar o gene de interesse do que o inverso – a tal ponto que as empresas que vendem essas moléculas anunciam que, de cada três moléculas desenhadas, estima-se que apenas uma vá de fato funcionar.

Entre as estratégias para o uso de RNAi, está a administração direta de moléculas de RNA dupla fita de 21 pares de bases, os *short interfering RNA* (siRNA).

Essas moléculas não necessitam da presença da *Dicer* e ligam-se diretamente ao RISC, mas o silenciamento induzido é temporário. Outra estratégia é a administração de vetores que contenham a seqüência de interesse transcrita sob a forma de uma alça, ou *short hairpin RNA* (shRNA), semelhante aos miRNA. Nesse caso, o tempo de silenciamento é maior, podendo, inclusive, ser permanente se for usado um vetor adequado (18). Além disso, modificações nos vetores podem tornar a expressão do shRNA tecido-específico, o que aumenta ainda mais a especificidade e a segurança dessa terapia. Ao contrário do que ocorre em plantas, em mamíferos, a via de silenciamento não se autoperpetua e, portanto, só é ativa enquanto houver moléculas de RNA dupla fita presentes na célula (19).

Além de reformular o conceito do papel do RNA na fisiologia celular, a descoberta do RNAi modificou as possibilidades de estudo das funções dos genes *in vitro* e possibilitou uma nova área de atuação para a terapia gênica. Até então, terapia gênica era sinônimo de introdução de um gene funcional na célula. A partir da descoberta do RNAi, tornou-se possível também atuar de forma a silenciar a expressão de um gene, seja para fins de estudo, seja com fins terapêuticos. Além disso, por se tratar de um mecanismo pós-transcricional, não há alteração do genoma celular. Da mesma forma, todos os trabalhos que envolvessem a inibição da ação de uma proteína eram mediados pelo

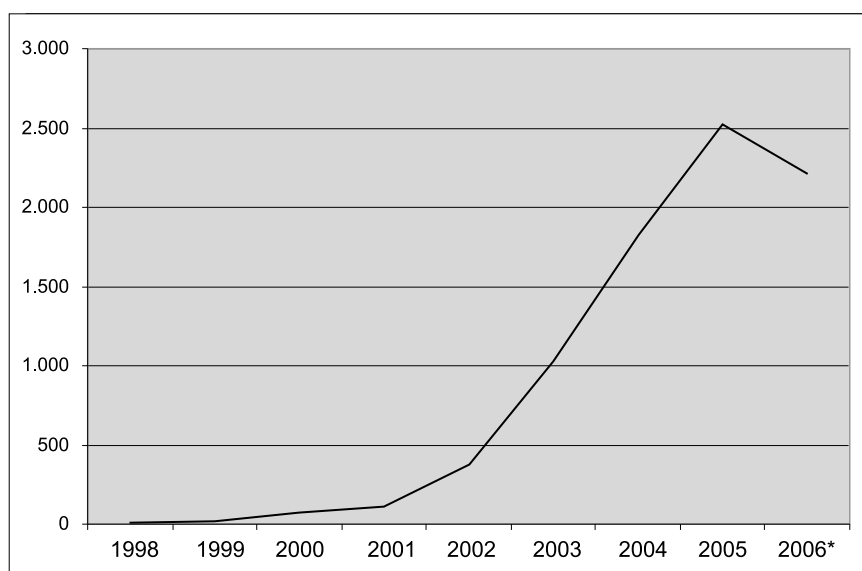


Figura 4. Número de publicações com a palavra-chave RNA interference disponíveis no PubMed por ano.

*Dados até outubro de 2006.

uso de anticorpos contra a proteína em questão ou contra os seus ligantes. Entretanto, a falta de especificidade tecidual do anticorpo acarreta uma série de efeitos colaterais. A partir do uso de RNAi, espera-se que seja possível uma administração e expressão localizada do RNA dupla fita para um silenciamento gênico tecido-específico.

Várias companhias já possuem produtos em fase de testes pré-clínicos, e pelo menos um produto já está em ensaio clínico de fase I. As doenças que são passíveis de tratamento por RNAi são aquelas que envolvem a expressão de um gene anormal, como o câncer, as infecções virais, certas doenças neurodegenerativas (como doença de Huntington e de Machado-Joseph), entre outras. Os principais alvos para uso clínico do RNAi, atualmente, concentram-se nas doenças virais, pois as seqüências-alvo são muito diferentes das seqüências do hospedeiro, diminuindo a possibilidade de efeitos indesejados (*off-target*) (20). Estudos *in vivo* em roedores têm demonstrado a possibilidade de uso dessa tecnologia em doenças como hepatite B (21), e um estudo em primatas não-humanos demonstrou a segurança e a eficácia do silenciamento do gene ApoB para redução nos níveis de colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (22).

No Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o Centro de Terapia Gênica possui um projeto em andamento para o uso de RNAi para o fator de transformação do crescimento-²¹ (TGF-²¹) em um modelo animal de fibrogênese hepática por ligadura de ducto biliar, em colaboração com o Laboratório de Hepatologia Experimental. O plasmídeo contendo a seqüência-alvo para TGF-²¹ encontra-se à disposição para uso de outros grupos de pesquisa interessados na aplicação dessa metodologia em diferentes modelos experimentais.

REFERÊNCIAS

- Mizuno T, Chou MY, Inouye M. A unique mechanism regulating gene expression: translational inhibition by a complementary RNA transcript (micRNA). *Proc Natl Acad Sci*. 1984;81(7):1966-70.
- Nordström K, Wagner EG. Kinetic aspects of control of plasmid replication by antisense RNA. *Trends Biochem Sci*. 1994;19(7):294-300.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
- Montgomery MK, Xu S, Fire A. RNA as target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(26):15502-7.
- Tuschl T, Zamore PD, Lehmann R, Bartel DP, Sharp PA. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA *in vitro*. *Genes Dev*. 1999;13(24):3191-7.
- Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*. 2000;404(6775):293-6.
- Mello CC, Conte D Jr. Revealing the world of RNA interference. *Nature*. 2004;431(7006):338-42.
- Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature*. 2004;431(7006):343-9.
- Plasterk RH. RNA silencing: the genome's immune system. *Science*. 2002;296(5571):1263-5.
- Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001;294(5543):858-62.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001;294(5543):853-8.
- Sanger Institute. miRBase: the home of microRNA data. Disponível em: <http://microrna.sanger.ac.uk/sequences/>.
- Sijen T, Vijn I, Rebocho A, et al. Transcriptional and posttranscriptional gene silencing are mechanistically related. *Curr Biol*. 2001;11(6):436-40.
- Hall IM, Shankaranarayana GD, Noma K, Ayoub N, Cohen A, Grewal SI. Establishment and maintenance of a heterochromatic domain. *Science*. 2002;297(5590):2232-7.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901-6.
- Miller VM, Xia H, Marrs GL, et al. Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(12):7195-200.
- Barik S. RNAi in moderation. *Nat Biotechnol*. 2006;24(7):796-7.
- Lu PY, Xie F, Woodle MC. *In vivo* application of RNA interference: from functional genomics to therapeutics. *Adv Genet*. 2005;54:117-42.
- Hamilton AJ, Baulcombe DC. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science*. 1999;286(5441):950-2.
- Uprichard SL. The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Lett*. 2005;579(26):5996-6007.

21. Morrissey DV, Lockridge JA, Shaw L, et al. Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs. *Nat Biotechnol.* 2005;23(8):1002-7.
22. Zimmermann TS, Lee AC, Akinc A, et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature.* 2006;441(7089):111-4.