

IMUNOSSUPRESSÃO EM NEFROLOGIA

OTTO BUSATO *

O autor faz uma revisão da utilização dos imunodepressores nas principais nefropatias.

Todos os seres vivos possuem um sistema de proteção imunitária inata, para defesa das agressões estranhas. Os vertebrados com o sistema linfático (SLR) vão se adaptando às agressões externas, a medida que o indivíduo vai se expondo aos estímulos antígenos: é a chamada «imunidade de adaptação».

Além de se adaptarem, é necessário que os indivíduos reconheçam as substâncias antigênicas próprias. É na fase embrionária que isto ocorre, permitindo uma adaptação negativa. Assim, os antígenos que pudessem determinar uma auto-agressão seriam bloqueados por esse sistema. Se essa defesa natural for ultrapassada pelos procesos de auto-agressão imunológicos, não temos outra alternativa se não tentar obter uma adaptação negativa, através da imunodepressão. O que ocorre espontaneamente no organismo, é obtido pelos imunodepressores que são objeto deste trabalho.

Não tendo ainda, na prática médica corrente, possibilidades de obter adaptação negativa durante a vida em-

brionária, só podemos atuar na vida pós-fetal.

A nossa atuação imunodepressora é obtida através de inúmeros métodos terapêuticos.

Os imunodepressores inibem os componentes da ação imunitária, através de:

1. Inibição da captação do antígeno;
2. Inibição da síntese protéica;
3. Inibição da mitose das células imunitárias que são altamente proliferativas;
4. Destruição celular pela desestruturação ou morte da célula.

O método mais simples seria o da remoção do SLR ou parte dele, como ocorre na timectomia e esplenectomia.

Estas intervenções foram tentadas em transplantes renais e não deram o resultado almejado. O mesmo ocorreu com a drenagem do canal torácico e o uso do soro antilinfocítico (15).

Além da cirurgia, métodos físicos, químicos, imunológicos e outros são utilizados para a obtenção da imunodepressão. (Quadro 1).

A irradiação constitui um método físico de depressão linfocitária. O indi-

Prof. Assistente, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da UFRGS.

QUADRO I

Imunodepressores

1. Físicos	4.2.1.2 Antipurinas (6 mercap- topurina e azathiopri- na)
1.1 Irradiação	4.2.1.3 Antipirimidinas (5 flu- or-uracil)
2. Cirúrgicos	4.2.2 Antimitóticos - agentes al- quilantes
2.1 Esplenectomia	4.2.2.1 Mostarda nitrogenada
2.2 Timectomia	4.2.2.2 Ciclofosfamida
2.3 Drenagem do canal Torácico	4.2.2.3 Clorambucil
3. Outros	4.2.3 Antibióticos - Actinomici- na D
3.1 Soro antilinfocítico	4.2.4 Alcalóides da Vinca
3.1 Globulina antilinfocítica	4.2.4.1 Vinblastine
4. Químicos	4.2.4.2 Vincristine
4.1 Esteróides - Corticóides	
4.2 Citostáticos	
4.2.1 Antimetabólicos	
4.2.1.1 Antifólicos (ametopte- rina)	

víduo submetido à irradiação de todo o corpo, apresenta um extenso comprometimento do sistema linfóide, com acentuada depressão tanto da imunidade humoral, quanto da tecidual.

Os agentes químicos têm como principais representantes os esteróides e as substâncias citostáticas.

Os esteróides são as drogas mais comumente usadas para suprimir as respostas imunológicas e inflamatórias. Um dos mais importantes atributos dos esteróides é que eles podem suprimir o efeito da resposta imunitária em cada estágio de sua apresentação. Eles interferem na migração e fagocitose das células nas áreas de inflamação. O seu efeito sobre os linfócitos no homem, quando usados em grandes doses, permite reduzir os títulos de anticorpos humorais e suprimir as reações celulares de hipersensibilidade mediata. Apesar do

uso de outros agentes imunodepressores, os esteróides permanecem como sine qua non no sucesso do transplante de órgãos humanos.

Entre os agentes químicos estão os citostáticos, que são o maior grupo de agentes imunodepressores. Das substâncias antimetabólicas e antimitóticas somente duas permanecem em uso entre os nefrologistas, a azathioprina e a ciclofosfamida.

Também pertencem ao grupo das substâncias químicas citostáticas, a actinomicina D e os alcalóides da Vinca.

Os nefrologistas dependem desses agentes imunodepressores para:

- a) promoverem a remissão da proteinúria em casos de síndrome nefrótica;
- b) tentarem uma extinção do processo inflamatório em algu-

mas doenças glomerulares primárias e secundárias;

- c) superarem situações agudas de rejeição nos transplantes renais;
- d) manterem indefinidamente imunodeprimidos os pacientes com transplantes renais;

Não há dúvida de que no homem ocorrem dois tipos de lesões glomerulares induzidas por processos imunológicos; o primeiro, por imunocomplexos e o outro, por depósito de anticorpos antimembrana basal.

Nas doenças provocadas por imunocomplexos as lesões resultam da deposição dos complexos antígeno-anticorpo circulantes ao nível do rim. As rigens desses antígeno-anticorpos podem ser proteínas circulantes, antígenos virais ou antígenos autólogos. As estruturas atingidas podem ser também os glomérulos ou as artérias. Nos locais atingidos pode-se detectar, pela imunofluorescência, as imunoglobulinas, os componentes do complemento ou os próprios antígenos. Os depósitos que aí ocorrem são granulares, irregulares e descontinuados.

No segundo tipo, a imunofluorescência é caracterizada por acúmulo de imunoglobulinas e Complemento ao longo da membrana basal glomerular de forma completamente linear.

As principais nefropatias devidas a mecanismos imunológicos encontram-se no quadro 2, retirado do *Cornel Seminars in Nephrology*. (8)

Os agentes imunodepressores tiveram, atualmente, os seus papéis terapêuticos muito reduzidos em virtude dos maus resultados obtidos com o seu uso, em experiências bem controladas (10, 99, 13).

Os nefrologistas continuam tentando, com os imunodepressores, a remissão da proteinúria, a extinção da glomerulite nas doenças glomerulares e se esforçam para prolongar a sobrevivência dos pacientes transplantados.

Após inúmeros anos de uso destes agentes, três deles ainda continuam sendo utilizados, com sucesso e decepções: os corticóides, a ciclofosfamida e a azathioprina.

Corticóides

Os corticóides são usados, desde 1950, com a finalidade de suprimir as indesejáveis reações imunológicas que ocorrem nas nefropatias. Apesar deste longo tempo de uso, ainda existem inúmeros detalhes discutíveis sobre a sua aplicação. Na verdade ainda pouco se sabe sobre a exatidão do mecanismo antiinflamatório e antiimunológico dos corticóides. (16)

O esquema terapêutico pode ser iniciado com 60 mg/m²/dia até um máximo diário de 80 mg de prednisona. O tratamento é continuado por 28 dias a despeito do resultado obtido. Se após estas 4 semanas, a proteinúria desapareceu, os corticóides devem ser mantidos por mais 28 dias, na dose de 40mg/m² em dias alternados. Se a proteinúria permanece após estas 8 semanas, estes pacientes são classificados como corticóides resistentes e considerados candidatos ao uso de outras drogas imunodepressoras.

A principal utilização dos corticóides ocorreu na síndrome nefrótica e é nesta doença que eles desempenham um papel definitivo quando as lesões

QUADRO 2

Doenças renais por mecanismo imunológico	
I. Glomerulonefrites por imuno-complexos.	2) glomerulonefrite membranoproliferativa
A. Doenças de etiologia conhecida	3) nefropatia de Berger (IgA-Igg)
1) glomerulonefrite pós-estreptocócica	4) glomerulonefrite esclerosante crônica
2) glomerulonefrite associada com outras infecções bacterianas: estafilococo, pneumococo, endocardite bacteriana	5) glomerulonefrite focal
3) glomerulonefrite associada à malária	6) doenças glomerulares não classificadas
B. Doença glomerular associada a doença sistêmica de etiologia desconhecida	II. Doenças por anticorpos anti-membrana basal
1) nefrite do lupus eritematoso sistêmico	A. Glomerulonefrite associada com Goodpasture
2) nefrite da púrpura anafilactóide	B. alguns casos classificados como glomerulonefrite rapidamente progressiva ou crônica
3) nefrite da poliarterite nodosa	III. Doença intersticial e/ou tubular
4) nefrite da crioglobulinemia idiopática	A. Infiltração intersticial mononuclear
C. Doença glomerular primária de etiologia desconhecida	1) devido a drogas (penicilina, ampicilina, nitrofurantoina, benadiona e outras)
1) glomerulonefrite proliferativa	2) devido a outras substâncias exógenas
	B. Depósito de imunoglobulinas e complemento na membrana basal tubular

na microscopia óptica são mínimas ou inexistentes.

Nas crianças nefróticas menores de 8 anos, 80-90% apresentam lesões mínimas. Nas restantes, as lesões são focais, membranosas, proliferativas e/ou mistas.

Um resumo das principais conside-

rações sobre o uso dos corticóides é apresentado abaixo:

1. Mais de 90% das repostas positivas ao tratamento com corticóides ocorre nos pacientes que apresentam lesões glomerulares mínimas;

2. Nos pacientes com proteinúria seletiva, complemento sérico normal,

ausência de hematúria, ausência de hipertensão arterial e idade inferior a 8 anos, há uma tendência altamente positiva no sentido de uma resposta ao tratamento com corticóides.

3. Há um pequeno número de outros casos com lesões glomerulares do tipo proliferativo, que também responde ao tratamento. Nos outros tipos de lesões glomerulares a experiência atual é decepcionante.

4. Não foi demonstrado nenhum benefício no prolongamento do esquema terapêutico por um período maior do que 2 meses caso ocorra de imediato uma resposta adequada.

5. Se ocorrer recidiva da síndrome nefrótica após um período de remissão, o tratamento, se reiniciado, deve ser o mesmo do primeiro período.

6. Se efeitos secundários ocorrem (quadro 3), eles podem criar problemas aos pacientes, aos familiares e ao médico. Por isto devem ser sempre usados só após um estudo adequado das possibilidades de resposta.

7. Nenhum benefício tem sido obtido com tratamento prolongado nos pacientes sem sintomas e que apresentem proteinúria e/ou hematúria isoladas. Isto também se aplica aos casos de glomerulonefrite aguda.

8. Após o tratamento por um período de 8 semanas de doses adequadas, as seguintes situações podem ocorrer:

a) houve remissão, isto é, ocorreu ausência de proteinúria em 3 exames consecutivos semanais e consequentemente desapareceu o edema;

b) pode ter ocorrido recorrência de proteinúria maciça após a urina estar livre de proteínas pelo menos durante um mês;

c) o paciente tornou-se corticóide-resistente, pois não houve remissão durante as 8 semanas de tratamento;

d) o paciente é corticóide-sensível, porque houve completa remissão da proteinúria e que continua 2 meses após o término do tratamento;

e) o paciente tornou-se corticóide-dependente porque houve remissão completa durante o tratamento, mas quando a droga foi interrompida ocorreu a recorrência da proteinúria dentro de 30 dias. Para que o paciente seja classificado nesta situação, a proteinúria deve ter aparecido por duas vezes durante os 30 dias.

Além da utilização na Síndrome Nefrótica os corticóides são usados mais comumente na nefropatia do lupus eritematoso e no transplante renal.

A nefrite do lupus tem apresentado grandes dificuldades quanto ao seu tratamento. As doses são as mesmas que na Síndrome Nefrótica. A correlação entre as manifestações clínicas, achados imunológicos e histológicos, e o prognóstico da nefrite lúpica, tem estado sob constante discussão e controvérsias. Nos casos de lesões mínimas o prognóstico é bom, já nas lesões mais intensas e com grande proliferação e/ou proteinúria maciça o prognóstico é sombrio.

Discute-se, atualmente, o uso de doses maciças de corticóides intravenosos no tratamento de situações agudas e com lesões severas. O esquema terapêutico é de 1 g de prednisolona intravenoso durante 3 dias, como é realizado nos casos de rejeição dos transplantes renais.

Com estas doses, pode-se obter rápida melhora nas manifestações renais e extrarrenais, possibilitando o trata-

QUADRO 3

Complicações do uso dos corticóides

Acne	Edema passageiro
Miopatia	Catarata
Paniculite	Glaucoma
Necrose asséptica de osso	Fígado gorduroso
Osteoporose	Diabete mellitus
Disseminação de tumores	Pancreatite
Hiperuricemia	Úlcera péptica
Hiperazotemia	Perfuração intestinal
Hiperlipidemia	Déficit de crescimento
Alterações psicóticas	Hipertricosose
Euforia	Hipofunção do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal
Insônia	Síndrome da retirada
Hiperatividade motora	Ação teratogênica?
Hipertensão arterial	

mento posterior com doses de manutenção bem menores. (3)

Nos transplantes renais as doses iniciais são da ordem de 200mg, sendo diminuídos até atingirem 0,50mg/Kg no fim dos primeiros trinta dias. Posteriormente as doses, conforme a evolução, atingem ao fim do 1º ano, a níveis de 0,25 mg/Kg/ dia. Nos transplantes de rim com doador cadavérico as doses são maiores e dependem da evolução de cada caso. Nas crises agudas de rejeição as doses são aumentadas abruptamente e geralmente são usados intravenosamente por 3 a 5 dias consecutivos num total de 1000 mg diários de prednisolona. Há alguns centros que usam os corticóides somente quando há crise de rejeição.

Nas demais nefropatias o uso dos corticóides está sofrendo revisão séria e cuidadosa. Os últimos estudos bem documentados mostram a ausên-

cia de resultados positivos, o que não justifica a utilização dos corticóides, submetendo-se os pacientes aos riscos do seu uso.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um derivado da mostarda nitrogenada, sintetizada em 1958. Desde que foi produzida vem sendo usada no lupus eritematoso sistêmico, nas crioglobulinemias, no transplante renal e nas doenças glomerulares primárias e secundárias. Apesar de bons resultados na Síndrome Nefrótica com lesões mínimas (11) a ciclofosfamida é uma medicação que não deve ser usada como 1ª opção, devido aos problemas que podem ocorrer, tais como:

1. Leucopenia, que é um achado comum nos pacientes que recebem doses acima de 30mg/Kg/dia. O uso as-

sociado de 20 mg de prednisona em dias alternados, reduz o seu surgimento. Quando os leucócitos caem a níveis menores do que 2000, o tratamento deve ser interrompido. Contudo, quando ocorre a recuperação dos leucócitos, o tratamento deve ser reiniciado com a metade da dose.

2. Há aumento da morbidade e da mortalidade por maior incidência de infecção devido a fungos, vírus e bactérias.

3. Pode ocorrer cistite hemorrágica produzida por efeito químico da droga sobre a bexiga. A hematúria e disúria são os dados clínicos que permitem diagnosticar a cistite hemorrágica. Pode-se prevenir esta situação com uma ingestão abundante de líquidos.

4. A alopecia é um fato importante que perturba esteticamente muitos pacientes. É passageiro e a volta se faz, normalmente, sem problemas.

5. O sistema reprodutivo pode ser afetado temporária ou permanentemente. (6). Nos meninos, pode ocorrer esterilidade no período púber, as gônadas, porém, se desenvolvem normalmente, produzindo andrógenos. Entretanto, pode ocorrer azoospermia ou oligospermia. Estes fatos foram provados inclusive por biópsias testiculares. Os mesmos fatos de esterilidade ocorrem em meninas e mulheres.

Outros efeitos secundários podem surgir, mas são de fácil controle, tais como: náuseas, vômitos, anorexia e diarreia.

Em virtude desses parafeitos, é necessário que os pacientes tratados com ciclofosfamida, sejam informados e controlados quanto a essas possíveis complicações.

Assim, o uso de tal droga deve ser justificado e utilizado, apenas, quando realmente possa auxiliar definitivamente. Por isso, o seu uso está indicado no grupo de pacientes resistentes aos corticóides e naqueles em que ocorreram recidivas freqüentes, ou ainda nos pacientes que apresentaram problemas tóxicos com o uso dos corticóides e azathioprina. (17).

A dose do medicamento varia de 2-5 mg/Kg/dia. A administração simultânea, de 20 mg de Prednisona em dias alternados, durante todo o período de tratamento, tem sido preconizado numa tentativa de minorar os efeitos sobre a medula óssea. Ainda são necessários estudos mais prolongados e com maior número de pacientes para se estabelecer a dose mínima efetiva e o tempo de tratamento.

Realizando uma experiência, Banat (1) utilizou a ciclofosfamida na dose de 3mg/Kg/dia por um período de 8 semanas em 82 crianças com Síndrome Nefrótica sensível aos corticóides. Uma criança morreu e 69% estavam em remissão após um ano e 44% após 4anos. O autor obteve uma resposta similar aos corticóides e chegou à conclusão de que se deve reservar a ciclofosfamida para os pacientes que apresentam resistência aos corticóides ou recidivas freqüentes.

Chiu (4) realizou um trabalho acompanhando por um período maior, pacientes tratados com ciclofosfamida e observou que ela reduz o número das recidivas e aumenta o intervalo das mesmas, isto, quando comparado com o tratamento pelos corticóides. Mas o autor não esqueceu de tecer comentários sobre o emprego cuidadoso

desta droga, tendo em vista a sua grande potencialidade tóxica.

No lupus eritematoso sistêmico, Feng (5) utilizou a ciclofosfamida em 42 pacientes, por um período de 6 a 48 meses, numa média de 34 meses.

Analisando a resposta do tratamento aos 12 meses, ele obteve em 15 casos remissão completa; em 20, obteve a permanência de alterações mínimas; em 4, a resposta foi negativa e ocorreu uma morte.

Com estes resultados, o autor acredita que a ciclofosfamida desempenha um papel importante no tratamento desta colagenose.

As complicações sérias foram raras, mas ocorreram 8 casos de alopecia, 5 pacientes apresentaram herpes zoster, 2 tuberculose pulmonar, 2 infecções por fungos da pele e 1 cistite hemorrágica.

No grupo das mulheres 14 tiveram alterações menstruais.

Azathioprina

A azathioprina é um derivado da mercaptopurina que foi sintetizada em 1961. A partir de 1962 tornou-se a principal arma dos nefrologistas na manutenção terapêutica dos transplantes renais.

Com doses diárias de 2-5 mg/Kg/dia pode-se obter efeitos imunodepressores e anti-inflamatórios.

A azathioprina é parcialmente transformada em 6-mercaptopurina, mas ficou provado que a primeira tem maior efeito imunodepressivo que a 6 MP. O seu efeito depende de seus metabólitos, que são degradados rapidamente em menos do que 4 horas. Isto explica porque não há somação de

efeitos de sua atividade na Insuficiência Renal. Comparado com outro imunodepressor a azathioprina é relativamente bem tolerada, mas ela pode predispor a infecções especialmente renais, aplasia medular e certas doenças malignas.

O principal uso da azathioprina ocorre nos transplantes renais, onde até o presente momento a sua utilização permanente é insubstituível.

Na Síndrome Nefrótica o seu uso é possível quando surge resistência aos corticóides. Quando isto ocorre as lesões histológicas são as mais variadas, incluindo lesões focais, membranosas, proliferativas e mistas. O resultado terapêutico tem sido decepcionante. (15)

Na experiência com 15 pacientes, realizado por Techan (15), 5 apresentaram uma resposta parcial, enquanto que nos outros dez, a resposta foi negativa. Nenhum paciente com glomerulonefrite focal respondeu ao tratamento.

Em 1971, um grupo de médicos da Inglaterra, realizou uma experiência controlada sobre o uso da azathioprina e corticóides em doenças renais crônicas (9). O número de pacientes tratados por um período de 2 anos foi de 72, outros 77 de mesma característica foram os pacientes controle.

O resultado mostrou que os pacientes não foram beneficiados com esse tratamento, não havendo, portanto, diferenças entre uns e outros. Entretanto, a mortalidade foi bem maior no grupo dos pacientes tratados. Os mesmos resultados foram obtidos por outros autores. (7), chegando à conclusão de que nos pacientes que apre-

sentam freqüentes recidivas não há vantagem para a azathioprina quando comparada com placebos.

Às vezes, os imunodepressores são usados simultaneamente, como no tratamento da glomerulonefrite rapidamente progressivo, primária ou secundária. (2) Este autor usou prednisona, azathioprina, ciclofosfamida, dipiridamol e heparina. Os pacientes foram tratados por um período de 1 a 34 meses. Dos 16 pacientes, 6 estavam em anúria e oligúria e nenhum respondeu ao tratamento; os outros

10 que estavam em déficit funcional que variava de 3,2 a 21,6 ml/min de depuração glomerular, obtiveram alguma melhora funcional. Por isso, a associação nem sempre resulta em aumento das possibilidades de resposta terapêutica.

SUMMARY

The author reviews the clinical use of immunodepressive drugs on the main nephropaties.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BARRATT, T. M. et alii — Cyclophosphamide treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *The Lancet*, 1(7898):55-8, Jan. 1975.
2. BROWN, C. B. et alii — Combined immunosuppression and anticoagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *The Lancet*, 2(7890): 1166-72, Nov. 1974.
3. CATHCART, E. S. et alii — Beneficial effects of methylprednisolone pulse therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *The Lancet*, 1(7952): 163-6, Jan. 1976.
4. CHIU, J. & DRUMMOND, K. N. — Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 84(6):825-30, June 1974.
5. FENG, P. H. et alii — Cyclophosphamide in treatment of systemic lupus erythematosus: 7 year's experience. *British Medical Journal*, 2(5864): 450-2, May 1973.
6. KUMAR, R. et alii — Cyclophosphamide and reproductive function, *The Lancet*, 1(7762):1212-4, June 1972.
7. LINSHAW, M. A. & GRUSKIN, A. B. — Management of the nephrotic syndrome. *Clinical Pediatrics*, 13(1):45-51, Jan. 1974.
8. McCLUSKEY, R. T. — Human renal diseases presumed or known to result from immunologic mechanisms, In: BECKER, E. L. — *Cornell seminars in nephrology*. New York, John Wiley & Sons, 1973. p. 163-84.
9. MEDICAL research council — Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. *British Medical Journal*, 2(5756): 239-41, May 1971.
10. RAIJ, L.; HOYER, J. R.; MICHAEL, A. F. — Steroid-resistant nephrotic

- syndrome: recurrence after transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 77(4):581-6, Oct. 1972.
11. RIZVI, S. N. A. & VAISHNAVA, H. — Cyclophosphamide in minimal-change nephrotic syndrome. *The Lancet*, 2(7770):229, July. 1972.
 12. SIEGEL, N. J. et alii — Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *The Journal of Pediatrics*, 87(3):377-80, sept. 1975.
 13. SMITH Jr., F. G. et alii — The nephrotic syndrome: current concepts. *Annals of Internal Medicine*, 76(3):463-77, Mar. 1972.
 14. STARZI, T. E. et alii. — The clinical use of antilymphocyte globulin in renal homotransplantation. *Transplantation*, 5(4):1100-5, July 1975.
 15. TEEHAN, B. P. et alii — Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 130(6):877-82, Dec. 1972.
 16. ZURIER, R. B. & WEISSAMANN, G. — Anti-immunologic and anti-inflammatory effects of steroid therapy. *The Medical Clinician of North America*, 57(5):1295-307, Sept. 1973.

OTTO BUSATO
 Av. Goethe, 156
 90.000 — Porto Alegre, RS — BRASIL