UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

WELLINGTON COSTA DA SILVA FILHO

MICROALBUMINÚRIA COMO MARCADOR DE LESÃO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

Aracaju

2014

WELLINGTON COSTA DA SILVA FILHO

MICROALBUMINÚRIA COMO MARCADOR DE LESÃO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto

Aracaju

2014

WELLINGTON COSTA DA SILVA FILHO

MICROALBUMINÚRIA COMO MARCADOR DE LESÃO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

Aracaju, _____ de junho de 2014

_____

Autor: Wellington Costa da Silva Filho

_____

Orientador Dr. Osvaldo Alves de Menezes Neto

DME/ CCBS/ Universidade Federal de Sergipe

Aracaju

2014

WELLINGTON COSTA DA SILVA FILHO

MICROALBUMINÚRIA COMO MARCADOR DE LESÃO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aracaju, _____ de junho de 2014

_____

Examinador (a)

PARECER

_____
_____
_____

Aracaju

2014

A minha mãe, Maria Batista, meus irmãos Wiiliam, Thamara e André, e a minha namorada Bárbara Francielle.

AGRADECIMENTOS

Minha maior gratidão é a Deus, pois me conduziu e me fortaleceu até aqui, cumprindo em minha vida o que está escrito em Filipenses 4:13 ‘Tudo posso naquele que me fortalece’.

A minha mãe: Maria Batista, a pessoa mais importante para mim. A senhora foi a maior colaboradora desta vitória. Obrigado pelos conselhos, me ensinando a sempre colocar Deus em primeiro lugar e a buscar o caminho dos estudos. O esforço da senhora em me garantir uma boa educação está sendo coroado. Dedico toda essa alegria que sinto em me tornar médico à senhora. Lhe amo muito!

Ao meu pai: Wellington Costa da Silva, “In Memoriam”, que enquanto esteve com a gente me deixou a forte impressão de coragem, honestidade, humildade e dedicação à família, valores que levo comigo graças ao seu exemplo.

Aos meus irmãos Thamara, William, André e Sheila. A Bárbara, minha companheira. Amo todos vocês, obrigado por fazerem parte de minha vida.

Obrigado aos irmãos da Igreja Adventista Central de Tobias, suas orações me ajudaram bastante. Aos amigos da Bahia Reginaldo e Fábio, a Tâmara, a índia, de quem eu gosto muito, a Diego de Ribeirópolis, a Vinício Vieira, a João Barbosa. Vocês são pessoas especiais, sei que torceram por essa conquista.

Aos amigos de turma, principalmente a Paulo Lyra, parceiro nas dificuldades e alegrias do curso. Conseguimos! Telma Paixão, Karla Carolline e Cristiane Santana, por todas as caronas e apostilas e tudo mais, vocês me ajudaram muito.

A todos os professores do curso que contribuíram em minha formação através do conhecimento ofertado, em especial a Dra. Rosana Cipolotti, Dra. Simone Viana e Dr. Osvaldo pelo apoio desde o momento que os conheci.

Enfim, obrigado a todos que participaram direta ou indiretamente dessa minha caminhada. Deus abençoe a cada um de vocês!

LISTA DE ABREVIATURAS

2 M	2-Microglobulina
AF	Anemia falciforme
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DF	Doença falciforme
FABP	Proteínas ligadas a ácidos graxos
FR	Função renal
FSGS	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GF	Glomerulopatia falciforme
Hb	Hemoglobina
HbF	Hemoglobia fetal
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Forma homozigótica da anemia falciforme
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IRA	Insuficiência renal aguda
ITU	Infecções do trato urinário
L-FABP	Proteínas ligadas a ácidos graxos: fração hepática
MA	Microalbuminúria
PBPM	Proteínas de baixo peso molecular
RAC	Relação albumina/creatinina
RBP	Proteína transportadora de retinol
RM	Ressonância magnética
STA	Síndrome torácica aguda
TFG	Taxa de filtração glomerular
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA 9

1 INTRODUÇÃO 9

2 HEMOGLOBINA 10

3 ANEMIA FALCIFORME 11

4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL 14

4.1 Avaliação laboratorial da função renal 15

4.1.1 Uréia 15

4.1.2 Creatinina 16

4.1.3 Cistatina C 17

4.2 Avaliação laboratorial da lesão renal 19

4.2.1 Proteinúria 19

4.2.2 Dismorfismo eritrocitário 20

4.2.3 Microalbuminúria (MA) 21

4.2.4 Proteínas ligadas a ácidos graxos: fração hepática 22

5 COMPROMETIMENTO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME 22

5.1 Introdução 22

5.2 Fisiopatologia e Manifestações Clínicas 23

5.2.1 Hematúria 23

5.2.2 Necrose papilar renal e infarto renal 24

5.2.3 Anormalidades da função tubular 24

5.2.4 Infecçõs do trato urinário 25

5.2.5 Glomerulopatia falciforme 25

5.2.6 Microalbuminúria 26

REFERÊNCIAS 27

ARTIGO CIENTÍFICO 32

INTRODUÇÃO

A nefropatia por doença falciforme é muito prevalente e potencialmente fatal (DAY et al., 2012). As alterações renais em pacientes portadores de doença falciforme iniciam na infância (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). As complicações renais incluem lesão medular crônica, necrose papilar e macrohematúria. Micro e macroalbuminúria fazem parte das anormalidades glomerulares (HIRSCHBERG, 2010).

Hiperfiltração e hipostenúria são as primeiras manifestações. Ocorrem devido à isquemia, por eventos vaso-oclusivos na microvasculatura da medula renal, os quais levam ao aumento do fluxo total plasmático renal, induzido por prostaglandinas (DAY et al., 2012). Ocorre uma perda gradual da permeabilidade seletiva da filtração glomerular, permitindo que moléculas maiores como a albumina possam permear os poros da parede capilar glomerular (YEE et al., 2011). Em longo prazo, esta doença pode causar glomerulopatias falciformes, com presença de albuminúria em até 68% dos adultos com DF e evolução para IRC em até 20% dos homozigotos (REVUELTA; ANDRÉS, 2011).

A taxa de filtração glomerular elevada em crianças portadoras de anemia falciforme, associada a uma secreção tubular de creatinina, fazem com que os níveis de creatinina sérica, eletrólitos e uréia estejam dentro da faixa de normalidade, mesmo com a presença de complicações renais e insuficiência renal iminente (YEBOAH; RODRIGUES, 2011). Esses marcadores não são bons indicadores de glomerulopatia falciforme em sua fase inicial (YEE et al., 2011).

Uma grande quantidade de crianças com AF tem hiperfiltração ainda muito cedo, sendo que a TFG vem decair após os 16 anos de idade, provavelmente por declínio da função renal. A perda de proteína renal inicia precocemente, durante a hiperfiltração e antes da queda da TFG (AYGUN et al., 2011). O mais baixo nível de albuminúria (20-200 mg / L), conhecido como microalbuminúria, é marcador pré-clínico de lesão glomerular e prevê insuficiência renal progressiva (EKE; OKAFOR; IBE, 2012). A MA é um marcador de lesão renal inicial, sua detecção precoce é importante para prevenção de complicações renais graves em portadores de anemia falciforme (IWALOKUN et al., 2012).

Com isso, torna-se importante avaliar a evolução da função renal em portadores de anemia falciforme, buscando detectar alterações em estágios iniciais por meio da dosagem de

micoralbuminúria. Além disso, tentar identificar características clínicas e/ou laboratoriais associadas à presença da mesma.

REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a afecção hematológica hereditária mais frequente no Brasil. Ela atinge expressiva parcela da população em diferentes países (HSIEN; CARVALHAES; BRAGA, 2012.). É uma doença incurável (SOUZA; RIBEIRO; BORBA, 2011). No Brasil, é considerada um problema de saúde pública (MENEZES et al., 2013). O diagnóstico neonatal da DF foi implementado no país através da Portaria nº 822 do Ministério da Saúde, de 06/06/2001 (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

É uma anemia hemolítica hereditária e crônica, resultante de uma mutação na qual ocorre a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina no códon 6 do gene da cadeia β da hemoglobina, levando à formação da hemoglobina S (MENEZES et al., 2013). Em relação à HbS, a maior prevalência ocorre na África tropical e entre os negros de países que participaram do tráfico de escravos (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

O defeito genético produz alterações na molécula de hemoglobina, fazendo com que, em baixas tensões de oxigênio, essas moléculas alteradas sofram um processo de polimerização e perda da deformabilidade característica das hemácias, deixando-as com aspecto de "foice" (ROBERTI et al., 2010) isso gera uma hemólise acelerada responsável pela anemia (PERIN et al., 2000).

Entre as condições clínicas da doença, encontramos o traço falciforme, geralmente assintomático, e indivíduos homozigóticos. No último grupo, os indivíduos têm invariavelmente uma anemia hemolítica de gravidade variável. As principais morbidades sofridas devem-se às crises vaso-oclusivas dolorosas e lesões de órgãos terminais, como consequência direta da oclusão da microvasculatura, causando possíveis lesões cerebrais, renais, pulmonares e hepáticas (FRANCO et al., 2011). Alem disso, como nas outras doenças crônicas, aspectos psicossociais afetam a adaptação emocional, social e acadêmica dos pacientes com anemia falciforme durante toda a sua vida (PERIN et al., 2000).

O tratamento para a doença falciforme consiste em medidas gerais e preventivas no sentido de minimizar as consequências da anemia crônica, crises de falcização e susceptibilidade às infecções (MANFREDINI et al., 2007). Por ser uma doença, em que a cura não é possível, a qualidade de vida surge como um desafio a ser alcançado por pacientes, familiares e profissionais de saúde (ROBERTI et al., 2010).

2 HEMOGLOBINA

A hemoglobina possui uma função essencial para a vida de todos os vertebrados e alguns invertebrados: o transporte de oxigênio. O sangue sem a hemoglobina consegue transportar apenas cerca de 2% da quantidade de oxigênio requerido, isto ocorre porque a molécula de O_2 é muito apolar e 79% do sangue é composto por água, molécula polar (VERA, 2010).

A hemoglobina é uma molécula com peso molecular de 68000, ela consegue transportar 4 moléculas de O_2 (VERA, 2010). É formada por um tetrâmero de polipeptídios de globina, um par de cadeias α iguais e outro par de cadeias não α (PERIN et al., 2000). Cada uma das quatro cadeias polipeptídicas está ligada a um grupo heme, um anel pirrólico de protoporfirina que contem em seu centro um átomo de ferro no estado reduzido (Fe^{2+}). Cada heme liga-se a uma molécula de O_2 e o transporta aos tecidos (SILVEIRA, 2010).

Os diferentes tipos de cadeias de globina são designados como (α, ξ, β, δ, ε,γ) (PERIN et al., 2000). Em um adulto normal existem 3 tipos diferentes de hemoglobina: a hemoglobina A, é formada por duas cadeias α e duas β; a hemoglobina A_2, é composta por duas α e duas δ; e a hemoglobina fetal que é composta por duas α e duas γ. Elas constituem 97%, 2% e 1%, respectivamente do total de hemoglobinas (SILVEIRA, 2010).

A hemoglobina fetal representa de 50 a 85% da concentração em fetos e recém-nascidos. As hemoglobinas Gower I (duas ξ e duas ε), Gower II (duas α e duas ε) e Portland (duas ξ e duas γ) estão presentes na vida embrionária antes das 7 a 10 semanas de gestação (PERIN et al., 2000). Nos adultos, níveis variáveis de HbF podem persistir sem consequência clínica, mas no caso da anemia falciforme e da talassemia, altos níveis dessa Hb podem ter influência no quadro clínico (LULLI et al., 2013).

O mecanismo de produção das cadeias de globina segue o padrão comum ao de todas as proteínas: transcrição de DNA a RNA e tradução do RNA a molécula de globina

(SILVEIRA, 2010). Mutações nos genes das globinas podem levar a formação de hemoglobinas estruturalmente alteradas, a maioria ocorre com as cadeias β, porém alterações nas cadeias α, δ e γ podem ocorrer. (KIMURA et al.,2008).

As globinas α e ξ são sintetizadas no braço curto cromossomo 16, enquanto as cadeias ε, γ, δ e β são sintetizadas no cromossomo 11 (PERIN et al., 2000). Esses genes são ativados na sequência em que se encontram nos cromossomos ao longo da vida do individuo. Após a concepção ocorre a síntese das cadeias ξ e ε, seguidas pelas cadeias α e γ, a síntese de cadeia β ocorre após a quinta semana de gestação, a cadeia δ surge próximo ao nascimento (SILVEIRA, 2010).

3 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma enfermidade genética de grande prevalência no Brasil. Foi descrita pela primeira vez em 1910 (FONSECA et al., 2011). Ela é originaria da África e foi introduzida no Brasil com o tráfico de escravos. Com a miscigenação, a doença falciforme e o traço falciforme passaram a ocorrer tanto em negros como em brancos, com uma maior prevalência em mulheres, o que reflete o perfil da população brasileira (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010). No Brasil, nascem cerca de 3500 crianças por ano com DF, 200.000 com o traço falciforme. Aqui, estima-se que existam 7.200.000 pessoas portadoras do traço, sendo de 25 a 30 mil com DF (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

A DF resulta da mutação no cromossomo 11, com a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β de globina, gerando a hemoglobina S. Ela inclui os indivíduos com AF, homozigotos para o gene da HbS, ou a combinação do gene HbS com outros genes de diversas hemoglobinopatias (HOSTYN et al., 2011). Os traços (HbAS) são assintomáticos e possuem um mecanismo de defesa contra a infecção por malária (DOMÍNGUEZ et al., 2013). As formas mais frequentes de DF são: a anemia falciforme (HbSS), hemoglobinopatia SC, heterozigose das hemoglobinopatias S/C e a HbS/β-talassemia. (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010).

As manifestações da doença falciforme ocorrem pela presença da HbS, cujas moléculas se polimerizam na presença de baixo teor de O_2, dando ao eritrócito o aspecto alongado e rígido de “foice”. Para que a ocorra a falcização, a concentração de hemoglobina na hemácia deve está elevada (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010). As células

falciformes duram 16 a 20 dias, os eritrócitos normais duram cerca de 120 dias (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). È uma doença com comprometimento multissistêmico (FONSECA et al., 2011) que apresenta elevada morbidade e mortalidade, especialmente nos primeiros 5 anos de vida (FERNANDES et al., 2010).

Dentre os fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da doença falciforme relacionados ao eritrócito, destacam-se: o grau de hidratação do eritrócito, concentração de hemoglobina corpuscular média e o tipo de haplótipo associado ao gene da HbS. O conteúdo de água no eritrócito é afetado pela osmolaridade plasmática e pelo conteúdo de cátions na célula, com a desidratação do eritrócito a concentração de HbS aumenta. Células com concentração de hemoglobina corpuscular média elevada apresentam menor afinidade pelo O_2, menor sobrevida e alta tendência a formação de polímeros de HbS. O tipo de haplótipo está relacionados aos níveis de hemoglobina fetal, esta que atua inibindo a polimerização da HbS (FIGUEIREDO, 2007). São classificados em cinco tipos: Benin, Bantu, Senegal, Árabe-Indiano e o Camarões. O Senegal é o haplótipo associado com níveis mais elevados de HbF (SILVA; GONÇALVES, 2009).

Após a falcização, a hemácia passa a apresentar enrijecimento e alteração da membrana com aumento das moléculas de adesão. A hemácia adere ao endotélio o que leva a fenômeno de inflamação, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia e infarto local (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010). Esse fenômeno leva a vasculopatia proliferativa, com comprometimento da microcirculação e pode afetar a circulação pulmonar, cerebral e renal (FONSECA et al., 2011; HOSTYN, 2011). Além disso, complicações cardiovasculares são frequentes na AF (JUNIOR 2007).

Dor e febre são uma das manifestações mais características da AF, ocorre por obstrução da microcirculação causado pelo afoiçamento das hemácias. A febre pode ser uma manifestação secundária causada pela isquemia dos tecidos e liberação de pirógenos endógenos. Em crianças, menores de 5 anos, a dactilite geralmente é a primeira manifestação da doença (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010).

A maior suscetibilidade a infecções é uma das principais causas de mortalidade em crianças com anemia falciforme (FILHO et al., 2011), ocorre devido, principalmente, a autoesplenectomia e a hipóxia tecidual, que permite o desenvolvimento de foco infeccioso (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010).

Complicações pulmonares ocorrem de maneira aguda ou crônica (HOSTYN, 2011). São uma das principais causas de morbimortalidade em portadores de anemias falciforme.

Resultam de obstrução de vias aéreas superiores, infecções pulmonares repetitivas e inflamação crônica, levando a distúrbios obstrutivos, restritivos ou mistos e ocasionando hipertensão pulmonar (FONSECA et al., 2011). As agudas são: hiper-reatividade brônquica, tromboembolismo pulmonar e síndrome torácica aguda (STA), segunda causa mais frequente de hospitalização nesses pacientes. As crônicas causam alteração da função pulmonar. (HOSTYN, 2011).

A AF é a principal causa de AVC na infância (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010). Manifestações neurológicas da doença falciforme incluem: AVC, ataque isquêmico transitório, infartos cerebrais silenciosos e diminuição das habilidades neuropsicológicas. Elas resultam em diminuição de desempenho acadêmico, abandono escolar e sofrimento psicoafetivo. Crianças com AF precisam de avaliação neurológica através de RM de crânio, US com Doppler e medidas de função neuropsicológica (NUNEST et al., 2010).

Ansiedade, depressão, comportamento agressivo e medo vêm associados às crises de dor e internação nesses pacientes. Esses fatores também levam a dificuldade no rendimento acadêmico. Dados na literatura sugerem que 80 a 85% dos pacientes com AF possuem escolaridade baixa (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). Por esses sintomas despontarem desde cedo, na infância e adolescência, tornam-se marcantes para essas fases da vida cruciais na construção da identidade adulta. A taxa de depressão em um adulto com AF varia de 18 a 44%, semelhante à de outras doenças crônicas (BARRETO; CIPOLOTTI, 2011).

Alterações cardiovasculares na AF ocorrem devido à anemia crônica, sendo consequência da sobrecarga de volume e da síndrome do alto débito cardíaco. Já na infância, os pacientes com AF podem apresentar dilatação das câmaras cardíacas, principalmente do ventrículo esquerdo (JÚNIOR, 2007). Alterações da pressão arterial tem se mostrado incomum nos pacientes com AF, na verdade estudos realizados em adultos relataram que a DF está relacionada a menores níveis pressóricos em relação à população em geral. O que é um fato benéfico, já que a hipertensão arterial é risco para falcização, hipertensão pulmonar e AVC (HSIEN; CARVALHAES; BRAGA, 2012).

Os pacientes com AF ainda são propensos ao desenvolvimento de: litíase biliar, esta ocorre por precipitação dos sais biliares (bilirrubinato de cálcio), os quais se acumulam devido à destruição prematura dos eritrócitos, além da hiperbilirrubinemia indireta crônica (GUMIERO, 2007); crises de sequestro esplênico, com queda rápida da hemoglobina (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010), principalmente na primeira infância (FILHO et al., 2012); complicações osteoarticulares, por crises de vasoclusão e degeneração de vasos ósseos;

priapismo, ereção peniana dolorosa; e úlceras de membros inferiores (MARTINS; SOUZA; SILVEIRA 2010).

Alterações renais são complicações comuns dos portadores de AF, iniciam na infância. Ocorrem provavelmente pela anemia crônica, fluxo sanguíneo aumentado e eventos de venoclusão intraparenquimatoso. Estima-se que cerca de 1/3 dos adolescentes e adultos jovens portadores da doença possuam nefropatia (MAGALHÃES, 2007). As alterações descritas são: incapacidade de concentração urinária, defeito na acidificação urinária e na excreção de potássio e distúrbios glomerulares, como hiperfiltração glomerular e proteinúria (HSIEN; CARVALHAES; BRAGA, 2012).

4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Os rins tem o papel de manter a estabilidade interna do organismo (DONINI et al., 2009). Eles constituem o sistema de filtragem e atuam eliminando resíduos e excesso de liquido por meio da urina. Regulam a água do organismo e outros elementos como sódio, potássio, fósforo e cálcio. Também eliminam medicamentos e toxinas, alem de excretar hormônios no sangue (SIVIERO; MACHADO; RODRIGUES, 2013).

Na avaliação da função renal, a medida da taxa de filtração glomerular (TFG), é o teste laboratorial mais utilizado, apesar de existirem dificuldades em se definir essa taxa na prática diária (KIRSZTAJN, 2009). É definida como o *clearance* de uma substância presente no plasma, metabolizada somente pelos rins e filtrada livremente pelos glomérulos. Ela se reduz mesmo antes do aparecimento de sintomas de insuficiência renal. Essa avaliação é o passo mais importante para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento das doenças renais, inclusive para o cálculo adequado de doses das drogas excretadas pelos rins (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

O prejuízo da FR leva ao surgimento de complicações como hipertensão, anemia, desnutrição, osteodistrofia e neuropatia, com isso prejuízo na qualidade de vida (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

Substâncias exógenas têm sido consideradas ideais para estimativa da TFG, entre elas destacam-se a inulina, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), ácido etilenodiaminopentacético (DTPA), o iotalamato e o iohexol. Porém a utilização desses marcadores possuem desvantagens (KIRSZTAJN, 2009). As técnicas são caras e levam um

tempo prolongado para a realização, portanto não são técnicas utilizadas de rotina. Marcadores endógenos são mais rápidos e menos complexos de serem determinados (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

4.1 Avaliação laboratorial da função renal

4.1.1 Uréia

A degradação de proteínas e ácidos nucléicos leva a formação de compostos nitrogenados não protéicos. Esses produtos ocorrem como resultado do metabolismo tanto de proteínas endógenas, tecidos, como de proteínas exógenas, alimentação. A uréia representa em torno de 45% do nitrogênio não protéico presente no sangue (MOTTA, 2009)

A degradação das proteínas é mediada enzimaticamente. Após a quebra das proteínas, a formação da uréia ocorre por conversão do nitrogênio contido nos aminoácidos. Isto acontece através de um processo hepático intracelular em um ciclo enzimático (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007) Os produtos finais do metabolismo proteico são o CO2 e a amônia, desses é sintetizada a uréia. O aumento das concentrações de uréia está associado a um maior catabolismo protéico e aumento da gliconeogênese (SILVA et al., 2006).

A uréia é um fraco preditor da TFG, isso ocorre porque cerca de 40 a 70% retorna ao plasma por difusão passiva, sendo que esse processo é dependente do fluxo urinário. Com isso se houver estase urinária boa parte da uréia retorna ao plasma subestimando a TFG pela medida do *clearance* da uréia (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Além disso, um aumento do consumo de proteínas, uma lesão tecidual devido à hemorragia, trauma ou tratamento com glicocorticoides podem aumentar a uréia sem interferir na TFG. No caso de dieta com baixo nível proteico ou insuficiência hepática avançada pode ocorrer redução da uréia sem alteração na TFG (PEREZ, 2013). Infecção, febre e absorção de sangue no trato gastrointestinal também influenciam na concentração de uréia plasmática (MIZOI; DEZOTI; VATTIMO, 2008).

Sua principal utilidade está em ser determinada em conjunto com a creatinina. A razão uréia sérica/creatinina sérica pode ser encontrada em valores abaixo do esperado em casos de necrose tubular aguda, baixa ingestão de proteínas ou na insuficiência hepática, por diminuição da síntese de uréia. Se esta razão estiver elevada com a creatinina dentro do valor

de referência pode haver diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento na ingestão protéica ou sangramento gastrointestinal. Caso esta razão esteja elevada com creatinina acima do valor normal, pode haver processo obstrutivo pós-renal, como tumores ou estenoses de vias urinárias (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Ela ainda pode ser utilizada como forma de triagem para diagnosticar pacientes em diálise que estejam desnutridos (CASTRO et al., 2010).

4.1.2 Creatinina

Com a desidratação não enzimática da creatina muscular ocorre a formação da creatinina. Ela é transportada para células musculares e cérebro, após síntese nos rins, pâncreas e fígado. Nesses locais ela é fosforilada a creatina-fosfato, a qual atua como reserva de energia. A creatina-fosfato perde o ácido fosfórico para formar a creatinina, já a creatina perde água para formar a creatinina, ambas as reações ocorrem em condições fisiológicas (MOTTA, 2009). Observa-se que 1 a 2% da creatina livre se converte espontaneamente em creatinina todos os dias de maneira irreversível (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). A creatinina livre não é reutilizada e funciona como um resíduo de creatina. Quando a creatinina se difunde do músculo para o plasma, ela é removida por filtração glomerular numa velocidade quase constante (MOTTA, 2009).

A produção da creatinina não é influenciada pelo metabolismo protéico (MOTTA, 2009). Suas concentrações séricas variam com o sexo, idade, massa muscular, metabolismo muscular, peso corporal, situação nutricional e hidratação (PEREZ et al., 2013). Sua excreção por ser relativamente constante faz com que a concentração sérica de creatinina seja um importante fator de avaliação da função renal. Sendo mais específica e sensível que a concentração de uréia para avaliar a velocidade de filtração glomerular (MOTTA, 2009). A análise da creatinina é barata e a molécula possui boa estabilidade química (PEREZ et al., 2013).

Uma pequena parcela da creatinina é ativamente secretada, isto é o suficiente para superestimar a taxa de filtração glomerular (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Cerca de 28% da depuração em humanos é devido a secreção tubular. Algumas drogas influenciam no transporte de creatinina tubular como a cimetidina, e o trimetroprim, além de medicamentos

como o hormônio do crescimento e o fenofibrato, os quais aumentam sua produção. Em doenças hepáticas a produção fisiológica está reduzida (DALTON, 2011).

Caso haja uma condição que diminua a velocidade de filtração glomerular da creatinina, haverá uma menor excreção urinária e uma maior concentração de creatinina no plasma. Os níveis de creatinina só atravessam a faixa de referência para normalidade caso 50 a 70% da função renal esteja afetada, com isso valores dentro da faixa não garantem função renal normal (MOTTA, 2009). Após a queda rápida da TFG, existe um atraso de dias para o aumento da creatinina sérica, da mesma maneira, após o inicio da melhora da filtração glomerular, ocorre uma demora na queda da creatinina sérica (PERES et al., 2013).

O *clearance* é a medida da velocidade de remoção de uma substância do sangue quando esta passa pelos rins. È definido como o volume de plasma mínimo, o qual contem a quantidade total de uma substancia excretada pela urina em um minuto. Ele avalia a velocidade de filtração glomerular. È calculado com a fórmula C=UV/P, U é a concentração da substância na urina, V volume de urina por unidade de tempo, em militros/minuto, P é a concentração plasmática e C a depuração (*clearence*) em mL/minuto (MOTTA, 2009). Mesmo superestimando a TFG, o *clearance* de creatinina é um dos marcadores mais usados para avaliação da função renal. È dosado com uma amostra de sangue e outra de urina em 24h. Este método possui o inconveniente que é a dificuldade do paciente em coletar corretamente a urina de 24h (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Para se evitar a coleta de urina de 24h e a influência da secreção ativa foram criadas algumas fórmulas com o objetivo de se estimar a TFG, são elas: a MDRD e a Cockcroft-Gault. A MDRD inclui as seguintes variáveis, creatinina sérica, uréia sérica, albumina, idade, gênero e raça, é mais eficaz em detectar alterações nas fases iniciais da doença. O problema é a dificuldade em se categorizar os indivíduos por raça aqui no Brasil e o fato de utilizar metodologia enzimática e não colorimétrica, mais aceita em nosso meio. A fórmula de Cockcroft-Gault requer o peso do paciente para o cálculo, e tende a superestimar a TFG (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

4.1.3 Cistatina C

A cistatina C vem ganhando grande aceitação mundial como marcador indireto da função renal (KIRSZTAJN, 2009). Desde 1985 vários estudos tem observado sua relação com o ritmo de filtração glomerular. Ela foi considerada equivalente a creatinina sérica como marcador de função renal, é conhecida também como traço gama e pós-gama-globulina (NERI et al., 2010). Trata-se de uma proteína catiônica que possui ponto isoelétrico de 9,3. É uma proteína não glicada e possui massa molecular de 13359 Da. Faz parte da superfamília das cistatinas. Possui cerca de 120 aminoácidos dispostos em cadeia polipeptídica simples. Trata-se de um potente inibidor das proteases cisteínicas e é produzida em ritmo constante por todas as células nucleadas do organismo humano, sendo encontrada nos líquidos biológicos. O gene que a codifica está localizado no cromossomo 20 (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

Por possuir baixo peso molecular e carga elétrica positiva, a cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos, sua concentração não depende de fatores como idade, sexo, massa muscular, dieta e peso. Com isso, não existe diferença significante de valores de referência entre o sexo masculino e o feminino, porém seus níveis podem ser influenciados pelo uso de corticóide e pela função tireoidiana. Em crianças saudáveis, os valores de referência a partir do segundo ano de vida são idênticos aos do adulto (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

A cistatina C não possui sua concentração sérica afetada por condições extrarrenais como inflamações ou neoplasias, ao contrário de outras proteínas de baixo peso molecular, também catabolizadas no túbulo proximal como a β2-microglobulina, que possui 11,8 KDa. A concentração urinária da cistatina C é praticamente indetectável. Como é metabolizada e reabsorvida nos túbulos proximais, ela não retorna a circulação de maneira intacta (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

Por esses aspectos vem se confirmando a ideia que os níveis séricos de cistatina C são melhores indicadores da TFG que a creatinina, principalmente na população pediátrica (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011) e em indivíduos com grande massa muscular (KIRSZTAJN, 2009). Ela mostrou-se superior a creatinina em prever quais indivíduos com doença renal crônica evoluiriam com complicações cardiovaculares. Outra utilização promissora da cistatina C é como marcador precoce de lesão renal aguda (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

Sua dosagem pode ser feita do soro e do plasma heparinizado, no líquor, ela pode ser degradada rapidamente (NERI et al., 2010). Equações para estimar a TFG com base na

concentração plasmática de cistatina estão sendo produzidas. Apesar de tudo, trata-se de um exame de alto custo e que ainda necessita de mais estudos para esclarecimento de suas limitações e reais indicações (GABRIEL; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2011).

4.2 Avaliação laboratorial da lesão renal

4.2.1 Proteinúria

A pesquisa de proteinúria é um marcador de lesão renal que possui implicações prognósticas e diagnósticas. Constitui um fator preditor de nefropatia e de acordo com o tipo, sua intensidade e duração, é também preditor de doença renal crônica (KIRSZTAJN, 2009). Ela é válida tanto através da pesquisa de proteína total como da fração albumina (BASTOS; ANDRIOLO; KIRSZTAJN, 2011). A albuminúria é o principal marcador do dano renal parenquimatoso (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Em indivíduos saudáveis é possível detectar até 150 mg de proteína em um período de um dia. Proteínas com peso molecular < 60 KDa são filtradas pelo glomérulo e reabsorvidas nos túbulos proximais, se existirem condições que favoreçam um aumento na quantidade de proteínas filtradas e diminuam a taxa de reabsorção tubular, poderá ocorrer proteinúria (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). È considerada proteinúria quando seu valor é > 300 mg/dia, ausência se < 30 mg/dia e microalbuminúria se entre 30 e 300 mg/dia (BASTOS; ANDRIOLO; KIRSZTAJN, 2011).

A proteinúria pode ser identificada através de amostra isolada de urina, como forma de rastreamento de doença renal (KIRSZTAJN, 2009). O teste com fitas reagentes não é específico, e não é sensível o suficiente para valores abaixo de 300 mg/L e sua eficácia depende do fluxo de urina, porém é de baixo custo e fácil aplicação (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Por conta da variação da diluição nas amostras de urina, algumas correções são recomendadas (KIRSZTAJN, 2009). Tem sido defendida também a dosagem da creatinina na amostra de urina, sendo então expressa a relação proteína/creatinina ou albumina/creatinina como forma de quantificação da proteinúria, com esse objetivo pode ser feito também a urina de 24 horas, considerado o padrão ouro. Já foi demonstrada a eficácia da RAC em gestantes, transplantados renais e pacientes com nefropatia diabética (SOLORZANO et al., 2012).

O padrão glomerular de proteinúria é definido pela perda de albumina sérica na urina juntamente com outras proteínas com o tamanho equivalente, por exemplo, antitrombina, transferrina, pré-albumina, entre outras. Caso possa ser detectado também a presença de proteínas maiores como a α2-macroglobulina suspeita-se de lesão glomerular de maior gravidade. Se houver aumento do nível sérico de certas proteínas, seja por hemólise, rabdomiólise ou gamopatias monoclonais, é observado o padrão de aumento de fluxo, o qual pode levar a necrose tubular devido ao aumento da concentração intracelular nos túbulos proximais (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Quando a função tubular renal torna-se deficiente existe também um aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular, o teste para determinação de PBPM na urina se baseia no fato de que os túbulos proximais reabsorvem quase toda a proteína de baixo peso molecular filtrada como, por exemplo, a 2-microglobulina (2M), a proteína transportadora de retinol (RBP), lisozima, RNase pancreática e cadeias leves de imunoglobulinas. Quando ocorre lesão dos túbulos aumenta também na urina a atividade de enzimas de origem tubular como a N-acetil-D-glucosaminidase, alanina-aminopeptidase, fosfatase alcalina entre outras. A facilidade de dosar estas PBPM faz com elas sejam o teste de escolha para avaliação da função do túbulo proximal. No caso de pacientes com glomerulopatias a dosagem de RBP é um teste útil para avaliar progressão da doença e resposta ao tratamento (KIRSZTAJN, 2009).

4.2.2 Dismorfismo eritrocitário

A hematúria é a eliminação de um número aumentado de hemácias na urina. Ela pode ser classificada de acordo com a sua localização em glomerulares ou não glomerulares. As glomerulares são de causas nefrológicas. Se as hemácias são detectadas apenas pela sedimentoscopia urinária, é considerada hematúria microscópica (VASCONCELLOS; PENIDO; VIDIGAL, 2005).

È possível fazer a distinção entre hematúrias glomerulares e não glomerulares pela diferenciação morfológica de hemácias na urina. Se a hematúria não é glomerular, na urina encontram-se hemácias isomórficas, com tamanho uniforme, semelhantes às hemácias encontradas na circulação sanguínea. Já na hematúria glomerular, as hemácias são dismórficas, com alteração na forma, cor, volume e conteúdo de hemoglobina (VASCONCELLOS; PENIDO; VIDIGAL, 2005). Acantócitos, eritrócitos de forma anelar e

protrusões vesiculares são mais específicos para a lesão glomerular. Isso seria explicado pela alteração na membrana celular dos eritrócitos ao passarem pela membrana glomerular lesada. Essa relação foi confirmada pela biópsia renal (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

4.2.3 Microalbuminúria (MA)

Em 24 horas a excreção normal de albumina na urina é em torno de 20 mg (SILVA et al., 2008). Se ocorrer uma taxa persistente entre 30 e 300 mg em amostras de urina de 24 horas ou entre 20 e 200 μg em amostras minutadas de repouso, isso é considerado microalbuminúria (MA). Ela foi observada inicialmente em pacientes diabéticos tipo I, porém ela também ocorre em não diabéticos, principalmente em hipertensos, sendo fator de risco para aterosclerose (BOTTINI et al., 2005). É marcador de lesão endotelial e precoce de lesão renal (MOURA et al., 2013). O mecanismo fisiopatológico se dá por processo inflamatório sistêmico, lesão endotelial e aumento da permeabilidade capilar (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

A coleta de urina de 24 horas é o método mais utilizado para detecção de MA, porém pode ser detectada também através da coleta da primeira micção do dia. O cálculo da ralação albumina/creatinina diminui o efeito do volume numa amostra de urina (SILVA et al., 2008).

Existem limitações para a dosagem da microalbuminúria como, por exemplo: exercício físico intenso, o qual pode causar aumento transitório na excreção de albumina, a correlação entre a coleta de 24 horas e a de uma única micção é maior se as amostras são obtidas no meio da manha, a relação albumina/creatinina pode não ser precisa em indivíduos muito musculosos ou muito caquéticos, pois a excreção de creatinina pode divergir muito do valor estimado (SILVA et al., 2008). Além disso, fatores como infecção do trato urinário, ingestão de proteínas, gravidez, doenças agudas e diabetes mal controlado aumentam a variabilidade intraindividual da excreção de albumina (BOTTINI et al., 2005).

A presença de MA representa a manifestação clínica mais precoce da nefropatia diabética (SILVA et al., 2008), principalmente em pacientes diabéticos tipo I (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Prediz também proteinúria e mortalidade cardiovascular (MOURA et al., 2013). Ela também está associada ao risco relativo de desfechos primários como AVC e infarto do miocárdio. O risco desses eventos aumenta com o aumento dos níveis de MA

(SILVA et al., 2008). Pacientes com insuficiência cardíaca, que evoluem com microalbuminúria, apresentam um pior prognóstico (VILLACORTA et al., 2012).

4.2.4 Proteínas ligadas a ácidos graxos: fração hepática

São pequenas proteínas citosólicas pertencentes à família das lipocaínas que facilitam a beta-oxidação por conta da ligação e transporte de ácidos graxos de cadeia longa. Existem cerca de nove FABPs identificadas para cada tecido. O tipo hepático é chamado de L-FABP (PERES et al., 2013). Ele realiza o transporte de ácidos graxos livres no túbulo proximal, após a reabsorção desses ácidos juntamente com a albumina (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

A L-FABP é encontrada nas células epiteliais dos túbulos proximais, ela pode ser filtrada pelo glomérulo, porém é logo reabsorvida no túbulo proximal (SILVA, 2013). Sua presença na urina indica lesão tubulointesticial renal. É um marcador com alta especificidade renal, não sofrem interferência da idade, sexo, massa muscular e outras afecções que não sejam dos rins. Além disso, permite a avaliação tubulointesticial (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Possui utilidade para avaliação renal em diabetes tipo II, doença glomerular crônica, doença renal policística, glomeruloesclerose focal, nefropatia por IgA, nefropatia por contraste radiológico, choque séptico, pós transplantes em doadores renais, em crianças prematuras. È dosado através do ELISA (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

5 COMPROMETIMENTO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

5.1 Introdução

A nefropatia é uma afecção comum dos pacientes com doença falciforme, ela acomete cerca de 1/3 dos adolescentes e adultos jovens, porém as anormalidades nos rins desses pacientes já começam na infância (MAGALHÃES, 2007). A taxa aumentada de filtração glomerular induzida por prostaglandinas, leva a aumento no fluxo renal total, sendo observada nos primeiros anos de vida em pacientes HbSS. A inabilidade de concentração da urina adequadamente também é uma das primeiras manifestações da nefropatia por anemia

falciforme (DAY et al., 2012). A hematúria é a manifestação mais comum, os fenômenos vaso-oclusivos levam também a necrose papilar renal e a alterações da função tubular. Em longo prazo, podem ocorrer glomerulopatias e evolução para doença renal crônica. O traço falciforme também está associado a carcinomas medulares renais (REVUELTA; ANDRÉS, 2011).

Insuficiência renal em estágio final está presente em cerca de 11% dos pacientes com anemia falciforme. Com o aumento da expectativa de vida nos pacientes com DF a proporção de indivíduos com alteração renal decorrente da doença tende a aumentar. Hiperfiltração prolongada leva a esclerose glomerular e em seguida a queda da taxa de filtração glomerular com o passar dos anos do paciente, se esse declínio for contínuo acabará em insuficiência renal em sua fase final. A lesão do glomérulo pode levar a proteinúria até mesmo caracterizando síndrome nefrótica, ou iniciará com albuminúria (DAY et al., 2012). Devido à lesão medular crônica pode ocorrer também acidose tubular renal distal tipo IV. Histologicamente a FSGS é a lesão glomerular predominante em pacientes com anemia falciforme. (HIRSCHBERG, 2010).

Pode existir uma associação entre proteinúria e hemólise, baixo nível de hemoglobina e LDH aumentado, em crianças. Estudos realizados em adultos não repetiram esse achado, mas conseguiram encontrar uma associação entre baixos níveis de Hb e hiperfiltração (DAY et al., 2012). É importante a determinação de causas e fatores de risco de hiperfiltração glomerular para que se possam programar intervenções precocemente. (HIRSCHBERG, 2010).

5.2 Fisiopatologia e Manifestações Clínicas

5.2.1 Hematúria

A hematúria é uma consequência da falcização, sendo a macroscópica mais comum que a microscópica. É frequentemente unilateral ocorrendo mais no rim esquerdo, pois a localização da veia renal esquerda está entre a aorta e a artéria mesentérica, fazendo com que esse vaso sofra uma maior pressão causando hipóxia relativa na medula renal e facilitando a falcização (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). O afoiçamento medular interno e em alguns casos

a necrose papilar são a causa da hematúria (YEBOAH; RODRIGUES, 2011). Ela é mais frequente em pacientes com traço do que em homozigotos (MAGALHÃES, 2007).

5.2.2 Necrose papilar renal e infarto renal

Possui uma prevalência de 30 a 40% em pacientes homozigotos, pode levar a IRA. Infecções do trato urinário podem ser um fator de risco. Na presença de hematúria isolada, histologicamente pode haver congestão medular. Após a congestão pode haver fibrose da vasa recta e infarto das papilas. As mudanças mais importantes afetam medula renal e papila interna, levando a disfunção dos túbulos coletores dos néfrons justamedulares (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). A necrose papilar ocorre em todos os pacientes que possuem o gene para a hemoglobina S (YEBOAH; RODRIGUES, 2011).

O ambiente da medula renal é propenso a falcização, pois a pressão parcial de O_2 é abaixo do limiar de falcização, além da alta osmolaridade que desidrata os eritrócitos. A acidose neste ambiente também contribui para o afoiçameto dos eritrócitos (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). A recorrente falcização é responsável pelo desenvolvimento da necrose papilar renal de forma clinicamente silenciosa e lentamente progressiva (PHAM et al., 2000).

5.2.3 Anormalidades da função tubular

A hipostenúria é a anormalidade tubular mais comum em pacientes com anemia falciforme, possui uma concentração de urina máxima em torno de 400-450 mOsm/Kg. Esta condição pode levar a desidratação, principalmente se associada a ingestão insuficiente de líquido ou perdas de água extrarrenais Em crianças menores de 10 anos pode se utilizar a transfusão de sangue como forma de reversão do quadro (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). As principais manifestações clínicas são poliúria, noctúria e enurese. A desidratação comumente precipita crise vaso-oclusiva (MAGALHÃES, 2007). A acidose tubular distal acompanha a hipostenúria (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). No traço falciforme, a acidificação renal é comum. Normalmente este defeito não causa acidose metabólica sistêmica. Não há perda proximal de bicarbonato (SABORIO; SCHEINMAN, 1999).

O túbulo proximal aumenta a reabsorção de sódio e diminui sua excreção na urina. Devido ao aumento da reabsorção proximal de fosfato, o risco de hiperfosfatemia aumenta com a hemólise, pela sobrecarga de fosfato. A medida do *clearance* de creatinina pode superestimar a TFG, caso a secreção tubular de creatinina esteja preservada (REVUELTA; ANDRÉS, 2011).

5.2.4 Infecçõs do trato urinário

Por conta dos infartos no baço, os pacientes com anemia falciforme possuem uma maior facilidade para obterem infecções por bactérias encapsuladas. Nestas infecções estão incluídas as ITUs, sendo que estas podem causar crises de falcização (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). As bactérias envolvidas são principalmente *E. coli e Klebsiela/enterobacter sp* (MAGALHÃES, 2007).

5.2.5 Glomerulopatia falciforme

A GF tem como marcador inicial a albuminúria. A prevalência varia de 21,3 a 28% em pacientes de 3 a 20 anos, sendo que em 20 meses 10,5% evoluem para proteinúria, a qual segue progredindo para insuficiência renal em até 72% destes pacientes (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). A hiperfiltração pode levar a glomeruloesclerose (CHRISTOPHER, 2012). Outros fatores como fagocitose mesangial de células falcizadas, glomerulonefrite por imunocomplexos devido à auto-antígenos provenientes de túbulos isquêmicos e hipertrofia glomerular podem contribuir nesse processo (MAGALHÃES, 2007).

Podem ser descritos os seguintes tipos de glomerulopatias em pacientes com AF: GESF, glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomerulopatia específica para DF e microangiopatia trombótica. Todas essas possuem hipertrofia glomerular e capilares dilatados (REVUELTA; ANDRÉS, 2011). O padrão de alargamento glomerular é mais visto nos glomérulos justamedulares. Depósito de hemossiderina em células tubulares também é um achado comum e podem desempenhar papel de progressão da nefropatia (SABORIO; SCHEINMAN, 1999).

5.2.6 Microalbuminúria

Marcadores comuns de função renal, como a creatinina sérica, não são confiáveis nos estágios iniciais de glomerulopatia em pacientes com anemia falciforme, isso ocorre devido ao aumento da TFG, massa muscular baixa e ao aumento da secreção tubular de creatinina desses pacientes (YEE et al., 2011).

Existe uma perda gradual na permeabilidade seletiva da filtração glomerular, permitindo a passagem de moléculas maiores como a albumina (YEE et al., 2011). Assim o mais baixo nível de albuminúria (20-200mg/L), conhecido como microalbuminúria, é um marcador precoce de dano glomerular e pode prever insuficiência renal futura, estando associado à hiperfiltração. Em crianças com anemia falciforme foram relatadas taxas de microalbuminúria que vão de 18,4 a 46% (EKE; OKAFOR; IBE, 2012). A prevalência de microalbuminúria é maior com o aumento da idade. A prevalência de MA é também maior no sexo feminino, mas isso pode ocorrer por conta da maior quantidade de ITUs e leucocitúria nesse gênero, o que pode confundir (IMUETINYAN; OKOEGUALE; EGBERUE; 2011). Os diferentes haplótipos da doença também podem interferir na prevalência da microalbuminúria em diferentes populações (BOLARINWA et al., 2012).

Ela pode está relacionada com um maior índice de hospitalização, crises dolorosas e concentração mais baixa de hemoglobina (EKE; OKAFOR; IBE, 2012). A MA tem sido associada também com um maior número de leucócitos, LDH elevada e sua presença na criança pode deixa-la mais propensa a ter pressão arterial anormal (AYGUN et al., 2011). A presença de albumina na urina contribui para o crescimento bacteriano e causa bacteriúria assintomática, esta que é um fator de risco para ITUs e crises de falcização das células (IWALOKUN et al., 2012). Existe ainda uma associação positiva entre microalbuminúria e síndrome torácica aguda (MAGALHÃES, 2007).

O uso de hidroxiuréia pode ser utilizado na prevenção da albuminúria (ALVAREZ et al., 2012). Ela combinada ao uso de IECA diminui a progressão de miroalbuminúria para proteinúria (REVUELTA; ANDRÉS, 2011).

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, O.; MILLER, S. T.; WANG, W. C.; LUO, Z.; McCARVILLE, M. B.; SCHWARTZ, G. J.; THOMPSON, B.; HOWARD, T.; IYER, R. V.; RANA, S. R.; ROGERS, Z. R.; SARNAIK, S. A.; THORNBURG, C. D.; WARE, R. E. Effect of Hydroxyurea Treatment on Renal Function Parameters: Results from the Multi-Center Placebo-Controlled BABY HUG Clinical Trial for Infants with Sickle Cell Anemia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 59(4), p. 668–674, october, 2012.

AYGUN, B.; MORTIER, N. A.; SMELTZER, M. P.; HANKINS, J. S.; WARE, R. E. Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. **Pediatr Nephrol**, v. 26(8), p. 1285–1290, august, 2011.

BARRETO, F. J. N.; CIPOLOTTI, R. Sintomas depressivos em crianças e adolescentes com anemia falciforme. **J Bras Psiquiatr**, v. 60(4), p. 277-83, 2011.

BASTOS, M. G.; ANDRIOLO, A.; KIRSZTAJN, G. M. Albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. Dia Mundial do Rim, 2011.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J Bras Nefrol**, v. 33(1), p. 93-108, 2011.

BOLARINWA, R. A.; AKINLADE, K. S.; KUTI, M. A. O.; OLAWALE, O. O.; AKINOLA, N. O.; Renal Disease in Adult Nigerians with Sickle Cell Anemia: A Report of Prevalence, Clinical Features and Risk Factors. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 23(1), p. 171-175, 2012.

BOTTINI, P. V. et al. Utilização da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 2, p. 99-103, abril, 2005.

CASTRO, M. C. M. et al. Importância da avaliação bioquímica mensal na triagem de pacientes com desnutrição em hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 32(4), p. 352-358, 2010.

CHRISTOPHER, R. **MICROALBUMINURIA AS PREDICTOR OF EARLY GLOMERULAR INJURY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA AT MUHIMBILI NATIONAL**. 2012. 58 f. A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Medicine (Paediatrics and Child Health) of the Muhimbili University of Health and Allied Sciences - Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Tanzania, 2012.

DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 1, fevereiro, 2011.

DAY, T. G.; DRASAR, E. R.; FULFORD, T.; SHARPE, C. C.; THEIN, S. L. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. **Haematologica**, v. 97(2), p. 201-205, 2012.

DOMÍNGUEZ, Y. et al. Prevalence of common hemoglobin variants in an afro-descendent Ecuadorian population. **BMC Research Notes**, v. 6, p. 132, 2013. Disponível em:< http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/132>. Acesso em: 23 mar. 2014.

EKE, C. B.; OKAFOR, H. U.; IBE, B. C. Prevalence and Correlates of Microalbuminuria in Children with Sickle Cell Anaemia: Experience in a Tertiary Health Facility in Enugu, Nigeria. **International Journal of Nephrology,** 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/240173>. Acesso em: 23 mar. 2014.

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32(3), p. 203-208, 2010.

FERNANDES; A. P. P. C.; JANUÁRIO, J. N.; CANGUSSU, C. B.; MACEDO, D. L.; VIANA, M. B. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **J Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 86(4), p. 279-284, 2010.

FIGUEIREDO, M. S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 29(3), p. 215-217, 2007.

FILHO, I. L. S.; RIBEIRO, G. S.; MOURA, P. G.; VECHI, M. L.; CAVALCANTE, A. C.; SERPA, M. J. A. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 34(3), p. 196-201, 2012.

FONSECA, C. S. V.; MELO, C. A. A.; CARVALHO, R. M.; NETO, J. B.; ARAÚJO, J. G.; CIPOLOTTI, R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29(1), p. 85-90, 2011.

FRANCO, L.; RASSI, L. A.; ÁVILA, M. P.; MAGACHO, L. Análise da camada de fibras nervosas da retina pela tomografia de coerência óptica em pacientes com anemia falciforme. **Rev Bras Oftalmol**, v. 70(3), p. 143-6, 2011.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? **J Bras Nefrol**, v. 33(2), p. 261-267, 2011.

GUMIERO, A. P. S.; BRANDÃO, M. A. B.; PINTO, E. A. L. C.; ANJOS, A. C. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. **Rev Paul Pediatr**, v. 25(4), p. 377-81, 2007.

HIRSCHBERG, R. Glomerular Hyperfiltration in Sickle Cell Disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, p. 748–749, 2010.

HOSTYN, S. V.; JOHNSTON, C.; BRAGA, J. A. P.; CARVALHO, W. B.; NOGUEIRA, S. C. Fisioterapia respiratória em crianças com doença falciforme e síndrome torácica aguda. **Rev Paul Pediatr**, v. 29(4), p. 663-8, 2011.

HSIEN, H. C.; CARVALHAES, J. T. A.; BRAGA, J. A. Pressão arterial em crianças portadoras de doença falciforme. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 30(1), p. 87-92, 2012.

IMUETINYAN, B. A. I.; OKOEGUALE, M. I.; EGBERUE, G. O. Microalbuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 22(4), p. 733-738, 2011.

IWALOKUN, B. A.; IWALOKUN, S. O.; HODONU, S. O.; AINA, O. A.; AGOMO, P. U.; Evaluation of Microalbuminuria in Relation to Asymptomatic Bacteruria in Nigerian Patients with Sickle Cell Anemia. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 23(6), p. 1320-1330, 2012.

JÚNIOR, J. L. S.; RODRIGUES, A. C. T.; BUCK, P. C.; GUALLANDRO, S. F. M.; MADY, C. Reserva de Fluxo Coronariano na Anemia Falciforme. **Arq Bras Cardiol**, v. 88(5), p. 552-558, 2007.

KIMURA, E. M. et al. Identificação e caracterização de variantes novas e raras da hemoglobina humana. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 30(4), p. 316-319, 2008.

KIRSZTAJN, G. M.; Avaliação de Função Renal. **J Bras Nefrol**, v. 31 (Supl 1), p. 14-20, 2009.

LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 39(6), p. 943-9, 2005.

LULLI, V. et al. MicroRNA-486-3p Regulates γ-Globin Expression in Human Erythroid Cells by Directly Modulating BCL11A. **PLoS ONE**, volume 8, issue 4, e60436, april, 2013.

MAGALHÃES, I. Q. Alterações renais nas doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 29(3), p. 279-284, 2007.

MANFREDINI, V.; CASTRO, S.; WAGNER, S.; BENFATO, M. S. A FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME. **Infarma**, v. 19, n. 1/2, 2007.

MARTINS, P. R. J.; SOUZA, H. M.; SILVEIRA, T. B. Morbimortalidade em doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32(5), p. 378-383, 2010.

MENEZES, A. S. O. P.; LEN, C. A.; HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T. R. A.; BRAGA, J. A. P. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 31(1), p. 24-9, 2013.

MIZOI, C. S.; DEZOTI, C.; VATTIMO, M. F. F. Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20(4), p. 385-393, 2008.

MOTTA, V. T. NITROGÊNIO NÃO-PROTÉICO. IN: _____. **Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações**. 5. ED. Rio de Janeiro: Medbook, 2009. cap.15, p. 232-240.

MOURA, R. S. S. S. et al. Cistatina C, PCR, Log TG/HDLc e Síndrome Metabólica estão Relacionados a Microalbuminúria na Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, 2013. Disponível em: < http://www.arquivosonline.com.br/2014/aop/aop_5432.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2014.

NERI, L. A. L.; MENDES, M. E.; NETO, E. D.; SUMITA, N. M.; MEDEIROS, F. S. Determinação de cistatina C como marcador de função renal. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 6, p. 443-453, dezembro, 2010.

NUNEST, S.; MIRANDA, D. L.; REIS, A. T.; GRAMACHO, A. M. S.; LUCANA, R.; ARGOLLO, N. Complicações neurológicas em anemia falciforme: avaliação neuropsicológica do desenvolvimento com o NEPSY. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32(2), p. 181-185, 2010.

PERES, L. A. B. et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. **J Bras Nefrol**, v. 35(3), p. 229-236, 2013.

PERIN, C.; FILHO, E. C.; BECKER, F. L.; BALDISSEROTTO, F. M.; RAMOS, G. Z.; ANTONELLO, J. S.; ALEXANDRE, C. O. P.; CASTRO, E. C. ANEMIA FALCIFORME. Porto alegre, outubro, 2000.

PHAM, P. T. T.; PHAM, P. C. T.; WILKINSON, A. H.; LEW, S. Q. Renal abnormalities in sickle cell disease. **Kidney International**, v. 57, p. 1-8, 2000.

REVUELTA, K. L.; ANDRÉS, M. P. R.; Kidney abnormalities in sickle cell disease. **Revista Nefrologia**, v. 31(5), p. 591-601, 2011.

ROBERTI, M. R. F.; MOREIRA, C. L. N. S. O.; TAVARES, R. S.; FILHO, H. M. B.; SILVA, A. G.; MAIA, C. H. G.; LIMA, F. L.; TEIXEIRA, D. F.; RECIPUTTI, B. P.; FILHO, C. R. S.; FILHO, J. S.; SANTOS, D. B.; LEMOS, I. P. Avaliação da qualidade de vida em portadores de doença falciforme do Hospital das Clínicas de Goiás, Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32(6), p. 449-454, 2010.

SABORIO, P.; SCHEINMAN, J. I. Sickle Cell Nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v. 10, p. 187–192, 1999.

Salão de Iniciação Científica – PUCRS, X., 2009. DONINI, R. P. et al. **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS.**

SILVA, A. R. D.; **Síndrome Cardiorenal: Diagnóstico e Terapêuticas Atuais**. 2013. 39 f. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina (ciclo de estudos integrado) - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR Ciências da Saúde, Covilha, 2013.

SILVA, A. S. R. et al. Comportamento das concentrações séricas e urinárias de creatinina e uréia ao longo de uma periodização desenvolvida em futebolistas profissionais: relações com a taxa de filtração glomerular. **Rev Bras Med Esporte**, v. 12, n. 6, nov/dez., 2006.

SILVA, L. B.; GONÇALVES, R. P. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da β^S-globina em Fortaleza, Ceará. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, 2009.

SILVA, R. P. et al. Dosagem de Microalbuminúria em Hipertensos e em Pacientes Portadores de Doença Coronariana. **Arq Bras Cardiol**, v. 90(2), p. 108-113, 2008.

SILVEIRA, Z. M. L. **CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR E LABORATORIAL DA TALASSEMIA BETA E DA INTERAÇÃO HEMOGLOBINA S/TALASSEMIA BETA**. 2010. 82 f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRN, como requisito a obtenção de grau de MESTRE em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Bioanálises. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

SIVIERO, P.; MACHADO, C. J.; RODRIGUES, R. N. Doença Renal Crônica: um agravo de proporções crescentes na população brasileira – CEDEPLAR/UFMG – TD 467, 2013.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. Avaliação da função e da lesão renal:um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5, p. 329-337, outubro, 2007.

SOLORZANO, G. T. M. et al. Relação proteína/creatinina na urina versus proteinúria de 24 horas na avaliação de nefrite lúpica. **J Bras Nefrol**, v. 34(1), p. 64-67, 2012.

SOUZA, A. A. M.; RIBEIRO, C. A.; BORBA, R. I. H. TER ANEMIA FALCIFORME: nota prévia sobre seu significado para criança expresso através da brincadeira. **Rev Gaúcha Enferm**. Porto Alegre, v. 32(1), p. 194-6, mar., 2011.

SOUZA, K. C. M.; ARAÚJO, P. I. C.; JUNIOR, P. R. B. S.; LACERDA, E. M. A. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. **Rev. Nutr**, v. 24(6), p. 853-862, nov./dez., 2011.

VASCONCELLOS, L. S.; PENIDO, M. G. M. G.; VIDIGAL, P. G. Importância do dismorfismo eritrocitário na investigação da origem da hematúria: revisão da literatura. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 2, p. 83-94, abril, 2005.

VERA, L. F. LA HEMOGLOBINA: UNA MOLÉCULA PRODIGIOSA. **Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)**, v. 104, n. 1, p. 213-232, 2010.

VILLACORTA, H. et al. Microalbuminuria es un Marcador Pronóstico Independiente en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica. **Arq Bras Cardiol**, v. 98(1), p. 62-69, 2012.

YEBOAH, C. T. O.; RODRIGUES, O. RENAL STATUS OF CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE IN ACCRA, GHANA. **GHANA MEDICAL JOURNAL**, v. 45, n. 4, december, 2011.

YEE, M. M.; JABBAR, S. F.; OSUNKWO, I.; CLEMENT, L.; LANE, P. A.; ECKMAN, J. R.; GUASCH, A. Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Children with Sickle Cell Disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, p. 2628–2633, november, 2011.

ARTIGO CIENTÍFICO

MICROALBUMINÚRIA COMO MARCADOR DE LESÃO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME

(MICROALBUMINÚRIA AS A MAKER OF RENAL DAMAGE IN SICKLE CELL DISEASE)

Wellington Costa da Silva Filho[1], Rosana Cipolotti[2], Osvaldo Alves de Menezes Neto[3], Paulo de Oliveira Lyra Neto[4], Antônio Pereira da Silva Neto [5].

1- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
2- Médica Docente - Universidade Federal de Sergipe.
3- Médico - Universidade Federal de Sergipe.
4- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
5- Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

Correspondência: Osvaldo Alves de Menezes Neto

Endereço Físico: Av. Gonçalo Rolemberg Leite, 1913, Luzia. Aracaju-Sergipe

1. RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência de microalbuminúria em portadores de AF e identificar características clínicas e/ou laboratoriais associadas. **Metodologia:** Os prontuários dos pacientes foram revisados em busca de informações sobre a presença de complicações. Realizou-se coleta de sangue para dosagem de exames laboratoriais. Foi solicitada pesquisa de microalbuminúria de 24 horas. Foram utilizados os testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher na análise estatística de variáveis categóricas. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos foram utilizados o teste T de *Student* ou o teste de Mann-Whitney. O nível de significância foi estabelecido com p inferior a 0,05. **Resultados:** No presente estudo, a frequência de microalbuminúria foi 19,05% e a média de idade de pacientes com microalbuminúria positiva foi de 14,1 anos. A presença de microalbuminúria esteve significativamente relacionada á idade e aos níveis de bilirrubina total e indireta. A média do clearance de creatinina foi acima dos valores de normalidade (162,2 ml/min/1,73m^2), revelando hiperfiltração. A existência de microalbuminúria apresentou relação significativa com o valor médio de creatinina sérica (p=0,048). A MA apontou hiperfiltração com valores médios de creatinina e proteinúria normais. A presença de colelitíase demonstrou-se um fator protetor para ocorrência de MA, sendo que 68,7% desses pacientes foram negativos para MA (p=0,006). **Conclusão:** Exames comuns de função renal não são confiáveis em detectar lesão em pacientes com AF, principalmente em crianças e adultos jovens, devendo-se solicitar a pesquisa de microalbuminúria de 24 horas. São necessários maiores estudos que associem a presença de MA com características clínicas e laboratoriais.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, Taxa de Filtração Glomerular, Proteinúria, Hemólise, Diagnóstico.

2. ABSTRACT

Objectives: To evaluate the prevalence of microalbuminuria in patients with AF and to identify clinical and / or laboratory features associated. **Methods:** The medical records of patients were reviewed for information on the presence of complications. Held collect blood for laboratory tests. Search microalbuminuria 24 hours was requested. The chi-square or Fisher in the statistical analysis of categorical variables were used. To compare numerical variables between two groups, the Student t test or Mann-Whitney test were used. The level of significance was set to p less than 0.05. **Results:** In this study, the frequency of microalbuminuria was 19.05% and the mean age of patients with positive microalbuminuria was 14.1 years. The presence of microalbuminuria was significantly related to age and levels of total and indirect bilirubin. The mean creatinine clearance was above the normal range (162.2 ml/min/1, 73m2), revealing hyperfiltration. The presence of microalbuminuria showed significant correlation with the average serum creatinine (p = 0.048). The MA showed hyperfiltration with mean values of creatinine and normal proteinuria. The presence of gallstones was demonstrated a protective factor for the occurrence of MA, while 68.7% of these patients were negative for MA (p = 0.006). **Conclusion:** Common renal function tests are not reliable in detecting lesions in patients with AF, especially in children and young adults, one should ask the research of microalbuminuria 24 hours. Larger studies involving the presence of MA with clinical and laboratory characteristics are needed.

Keywords: Sickle Cell Disease, Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, Hemolysis, Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

A nefropatia por doença falciforme é muito prevalente e potencialmente fatal. Hiperfiltração e hipostenúria são as primeiras manifestações.[1] A taxa de filtração glomerular (TFG) elevada em crianças portadoras de anemia falciforme (AF), associada a uma secreção tubular de creatinina, fazem com que os níveis de creatinina sérica, eletrólitos e uréia estejam dentro da faixa de normalidade, mesmo com a presença de complicações renais e insuficiência renal iminente.[2] Com isso, esses marcadores não são bons indicadores de glomerulopatia falciforme em sua fase inicial.[3] Já a perda de proteína renal inicia precocemente, durante a hiperfiltração e antes da queda da TFG.[4]

O mais baixo nível de albuminúria (30-300 mg em amostras de urina de 24 horas), conhecido como microalbuminúria (MA), é marcador pré-clínico de lesão glomerular e prevê insuficiência renal progressiva.[5,6] A MA é um marcador de lesão renal inicial, sua detecção precoce é importante para prevenção de complicações renais graves em portadores de anemia falciforme. Sua presença na urina ainda contribui para o crescimento bacteriano e causa bacteriúria assintomática, esta que é um fator de risco para ITUs e crises de falcização das células.[7] Também pode está relacionada com um maior índice de hospitalização, crises dolorosas, concentração mais baixa de hemoglobina[5], maior número de leucócitos e LDH elevada e sua presença na criança pode deixa-la mais propensa a ter pressão arterial anormal.[4] Existe ainda uma associação positiva entre microalbuminúria e síndrome torácica aguda.[8]

Os objetivos deste estudo foram avaliar a frequência de microalbuminúria em portadores de anemia falciforme acompanhados no ambulatório de hematologia pediátrica do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe, comparando-a com outros marcadores de lesão renal, bem como identificar características clínicas e/ou laboratoriais associadas à sua presença.

2. MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal envolvendo pacientes portadores de AF, com diagnóstico comprovado por eletroforese de hemoglobina, que compareceram à consulta no

ambulatório de hematologia pediátrica do HU entre janeiro de 2009 e janeiro de 2014. Consentimento livre e esclarecido foi obtido dos responsáveis ou dos próprios pacientes, quando maiores de 18 anos.

Durante a consulta, informações como sexo, idade, antecedentes patológicos e uso de medicamentos foram obtidas do próprio paciente ou responsável.

Os prontuários dos pacientes foram revisados em busca de informações sobre tratamento com hidroxiuréia e presença de complicações. Foram consideradas complicações as seguintes situações: vasculopatia cerebral, osteonecrose, esplenectomia ou colecistectomia, colelitíase, presença de úlceras maleolares, hipertrofia ventricular esquerda (ECO), síndrome torácica aguda e priapismo.

Realizou-se coleta de sangue para dosagem dos seguintes exames: hemograma completo, contagem de reticulócitos, DHL, bilirrubina total e frações, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA). Foi solicitada pesquisa de microalbuminúria de 24 horas para todos os pacientes. A excreção de creatinina urinária em 24 horas foi empregada para o cálculo da relação albumina/creatinina. Considerou-se microalbuminúria valores entre 30-300mg em 24 horas. Valores acima de 300mg correspondem à macroalbuminúria.[9] A TFG foi avaliada através do clearance de creatinina na urina de 24 horas. Sumário de urina foi solicitado para todos os pacientes para avaliação da densidade urinária e sedimentoscopia. Todos os exames foram realizados no laboratório do HU.

A análise estatística dos resultados foi desenvolvida através do programa *Epi Info™ for Windows* versão 7.0. As variáveis numéricas foram expressas por média ± desvio-padrão. Na análise estatística das variáveis categóricas foram utilizados os testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos foram utilizados o teste T de *Student* ou o teste de Mann-Whitney, quando mais adequado. O nível de significância foi estabelecido quando o valor de p foi inferior a 0,05.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE – 0095.0.107.000-10).

3. RESULTADOS

Foram analisados 257 pacientes com anemia falciforme, com idade média de 12,4 anos, com mínima de 0,2 e máxima de 35 anos. A distribuição quanto ao sexo mostrou uma porcentagem de 50,6% (130 pacientes) do sexo masculino. A pesquisa de microalbuminúria de 24 horas foi realizada em 147 pacientes, sendo que 19,05% destes apresentaram valor alterado (>30mg em 24 horas). O valor médio de hemoglobina foi de 8,5 g/dL com valor mínimo de 5,3 e máxima de 13,7.

Foi observado que 41 pacientes (22,2%) estavam em uso de hidroxiuréia. A transfusão de hemácias foi realizada por cerca de 60% (113 pacientes), sendo que 12,9% destes pacientes possuíam microalbuminúria, quando pesquisados.

A média de internações foi de 0,7 por ano. Ecocardiograma alterado foi observado em 35% dos 117 pacientes avaliados com o ECO. Colelitíase foi observada em 62 pacientes (25%), sendo que 77,4% destes pacientes foram pesquisados para presença de microalbuminúria, estando ela presente em 31,2% dos mesmos. A síndrome torácica aguda foi observada em 85 pacientes (47%), não havendo correlação significativa entre esta e a presença de microalbuminúria (p=0,31). (Tabela 1).

Tabela 1. Características (frequências) demográficas e clínicas dos pacientes portadores de anemia falciforme.

VARIÁVEIS		Total (n= 257)		Microalbuminúria superior a 30 mg/em 24 horas		
		frequência	%	Sim	Não	P
Sexo	Feminino	127	49,4	16 (23,5)	52 (76)	0,12
	Masculino	130	50,6	10 (12,5)	70 (87)	0,12
Ecocardiograma Alterado		41	35,0	3 (10,3)	26 (89,6)	0,51*
Acidente Vascular Encefálico		26	10,5	4 (21)	15 (78,9)	0,45*
Colelitiase		62	25,0	15 (31,2)	33 (68,7)	**0,006**
Hidroxiuréia		41	22,2	7 (25,9)	20 (74)	0,3
Síndrome Torácica Aguda		85	47,0	5 (41,6)	44 (89,8)	0,31
Transfusão de hemácias		113	60,0	8 (12,9)	52 (87,1)	0,05*
Úlceras membros inferiores		22	8,8	5 (26,3)	14 (73,6)	0,47

*Teste não paramétrico: Kruskall-Wallis

A média de idade de pacientes com microalbuminúria positiva foi de 14,1 anos, enquanto a de pacientes negativos para a pesquisa da mesma foi de 19,7 anos, revelando-se

significativa esta relação (p<0,01). O valor médio de bilirrubina total foi de 3,9 mg/dL, sendo de 3,2 nos pacientes positivos para microalbuminúria (p=0,01). A média dos valores de bilirrubina indireta foi de 3,2 mg/dL, sendo menor nos pacientes microalbuminúricos, 2,5 (p=0,02). A presença de microalbuminúria também apresentou relação significativa com o valor médio de creatinina sérica, sendo de 0,4 mg/dL a média e de 0,39 nos microalbuminúricos (p=0,048). O mesmo ocorreu com a relação albumina/creatinina, média de 37,8 mcg/mg, sendo de 14 nos micoralbuminúricos (p=0,0). A microalbuminúria esteve significativamente relacionada aos valores médios de proteinúria de 24 horas (p=0,0). Não houve diferença significativa entre a média do clearance de creatinina de 24 horas entre os pacientes com e sem microalbuminúria de 24 horas. (Tabela 2).

Tabela 2. Características (médias e desvios padrão) demográficas e laboratoriais dos pacientes portadores de anemia falciforme.

VARIÁVEIS Média (desvio-padrão)	Total (n= 257)	Microalbuminúria superior a 30 mg/em 24 horas		
		Sim	Não	P
Idade (anos)	12,4 (7,8)	14,1	19,7	**<0,01**
Internações/ano	0,7 (0,8)	0,9	0,5	0,17
Leucócitos	12539,8 (4466,7)	13038	13384	0,66*
Hemoglobina	8,5 (1,45)	8,1	8,2	0,69
Reticulócitos	7,0 (4,3)	7,4	6,4	0,3
Bilirrubina total	3,9 (2,8)	3,2	4,3	**0,01***
Bilirrubina indireta	3,2 (2,7)	2,5	3,1	**0,02***
Desidrogenase láctica	1329,4 (761,4)	1351	1483	0,44
Densidade urinária	1,0 (0,005)	1014	1013	0,28
Uréia	17,2 (8,5)	16,5	17,7	0,53
Creatinina	0,4 (0,1)	0,39	0,45	**0,048**
Proteinúria	168,1 (232,03)	95,2	209	**0,0***
Relação albumina/creatinina	37,8 (62,3)	14	77,8	**0,0***
Clearance de creatinina	162,2 (54,8)	162,0	162,4	0,9
TGO	53,06 (23,5)	54	61	0,15

*Teste não paramétrico: Kruskall-Wallis

4. DISCUSSÃO

No presente estudo, a frequência de microalbuminúria foi 19,05% e condiz com a encontrada na literatura (18,4 a 46% em crianças e 40% em jovens adultos com AF).[5,10] A presença de microalbuminúria esteve significativamente relacionada á idade e aos níveis de bilirrubina total e indireta. Os pacientes com microalbuminúria possuíam uma média de idade inferior aos pacientes negativos para a pesquisa da mesma, contrariando a literatura, a qual

relata que a prevalência tende a ser maior com o aumento da idade dos pacientes pesquisados.[11] Já foi vista relação significativa entre a presença de micro ou macroalbuminúria e a concentração baixa de bilirrubina no soro em pacientes com hipertensão arterial e em pacientes diabéticos tipo 2, relacionando-se também com a taxa de filtração glomerular estimada.[12,13] Porém, não foram encontrados estudos para a população específica de pacientes com anemia falciforme.

A média da relação albumina/creatinina nestes pacientes foi um pouco acima do valor normal (37,8 mcg/mg), sendo menor em pacientes com microalbuminúria (p=0,0).

A média do clearance de creatinina foi acima dos valores de normalidade (162,2 ml/min/1,73m^2) revelando ocorrência de hiperfiltração, porém seus níveis não variaram significativamente em relação à presença ou não de MA. A hiperfiltração pode levar a glomeruloesclerose.[14] Outros fatores como fagocitose mesangial de células falcizadas, glomerulonefrite por imunocomplexos devido à auto-antígenos provenientes de túbulos isquêmicos e hipertrofia glomerular podem contribuir nesse processo.[8] A taxa aumentada de filtração glomerular induzida por prostaglandinas, leva a aumento no fluxo renal total, sendo observada nos primeiros anos de vida em pacientes HbSS. A inabilidade de concentração da urina adequadamente também é uma das primeiras manifestações da nefropatia por anemia falciforme.[1]

Na anemia falciforme existe uma perda gradual na permeabilidade seletiva da filtração glomerular o que permite passagens de moléculas como a albumina, e por isto a microalbuminúria, a qual está associada à hiperfiltração, torna-se um marcador precoce de dano glomerular.[5] Após a esclerose haverá queda da TFG. Com o passar dos anos do paciente, se esse declínio for contínuo, acabará em insuficiência renal em sua fase final. Portanto a lesão do glomérulo iniciará com a albuminúria, podendo até mesmo chegar a proteinúria caracterizando síndrome nefrótica.[1]

O nível médio da creatinina sérica nos pacientes estudados foi abaixo do valor considerado normal (0,4mg/dL), e isto pode ser explicado pelo aumento da TFG, massa muscular baixa e ao aumento da secreção tubular de creatinina desses pacientes (média de idade 12,4 anos).[3] Nos pacientes pesquisados para MA e positivos para a mesma, o valor da creatinina foi ainda menor que nos não microalbuminúricos, e essa relação mostrou-se significativa (p=0,048). Os níveis médios de proteinúria também variaram significativamente com relação á presença microalbuminúria (p=0,0). Sendo que a média de proteinúria esteve dentro da faixa de normalidade nos pacientes estudados (168,1 mg/24h), sendo menor nos

pacientes positivos para MA (95,2 mg/24h). Com isso, a MA apontou hiperfiltração e lesão glomerular mesmo com valores médios de creatinina e proteinúria normais. Mostrando que esses marcadores não são ideais nas fases iniciais de glomerulopatia por doença falciforme.[3]

Conforme sugere a literatura, o presente estudo demonstrou uma maior média de internações em pacientes com MA, porém não houve relação de significância (p=0,17). O grupo de pacientes com MA não apresentou níveis significativamente menores de hemoglobina, o que pode ser explicado pelo fato de os pacientes com microalbuminúria ainda não possuírem lesão renal a ponto de diminuir a produção de eritropetina pelo rim.[5,15]

As médias de leucócitos, desidrogenase láctica[4] e densidade urinária[7] não foram significativamente diferentes no grupo de pacientes com MA.

Apesar de existirem estudos que relacionam a contagem de reticulócitos com a presença de albuminúria e a taxa de filtração glomerular,[16] o presente estudo não demonstrou variação significativa dos níveis de reticulócitos por conta da presença de MA.

Os pacientes com AF ainda são propensos ao desenvolvimento de litíase biliar, esta ocorre por precipitação dos sais biliares (bilirrubinato de cálcio), os quais se acumulam devido à destruição prematura dos eritrócitos, além da hiperbilirrubinemia indireta crônica. Outro estudo, porém, refere que a hemólise crônica pode indicar presença de hiperfiltração a qual está diretamente associada à ocorrência de microalbuminúria.[17,10] Apesar disso, a presença de colelitíase nos pacientes com anemia falciforme demonstrou-se, neste estudo, um fator protetor para ocorrência de MA, sendo que 68,7% desses pacientes foram negativos para a pesquisa de MA (p=0,006).

Alterações cardiovasculares na AF ocorrem devido à anemia crônica, sendo consequência da sobrecarga de volume e da síndrome do alto débito cardíaco. Já na infância, os pacientes com AF podem apresentar dilatação das câmaras cardíacas, principalmente do ventrículo esquerdo.[18] No presente estudo, 35% dos pacientes pesquisados com ECO apresentaram este exame alterado, mas sem correlação positiva com MA.

Ao contrário do que alguns estudos sugerem, não houve relação positiva significante entre microalbuminúria e síndrome torácica aguda, pelo contrário, nos pacientes com STA pesquisados a maioria não apresentava MA (p=0,31).[8,15]

A maioria dos pacientes em uso de hidroxiuréia foram negativos para pesquisa de MA (74%), porem não houve relação de significância nesta comparação (p=0,3). È importante levar em conta que pacientes falciformes que utilizam hidroxiuréia já possuem alguma outra complicação mais grave da doença, com isso o estudo pode não representar a realidade.[19]

Mesmo já tendo sido relatada prevalência significativamente maior de albuminúria em pacientes com ulceração crônica da perna. Não houve relação significativa entre úlceras em membros inferiores e a presença de microalbuminúria. Outros estudos também não conseguiram encontrar associação significativa entre estas lesões e a presença de hiperfiltração.[16,10]

Este estudo possui algumas limitações. Por ser do tipo transversal, não é possível concluir uma relação de causa e efeito entre as variáveis analisadas. Até o momento, não há protocolos estabelecidos para detecção precoce da lesão renal na AF.

Estudos prospectivos são necessários para investigar o efeito da hiperfiltração glomerular, a história natural da microalbuminúria e avaliar outros fatores possivelmente relacionados ao desenvolvimento da nefropatia falciforme.

5. CONCLUSÕES

Observou-se elevada prevalência de hiperfiltração entre portadores de AF. Exames comuns de função renal não são confiáveis em detectar lesão em pacientes com AF, principalmente crianças e adultos jovens, devendo-se nesses casos solicitar a pesquisa de microalbuminúria de 24 horas. Ainda são necessários maiores estudos que associem a presença de MA com características clínicas e laboratoriais em pacientes com anemia falciforme.

6. AGRADECIMENTOS

Aos acadêmicos de medicina da UFS que participaram da realização deste estudo.

7. REFERÊNCIAS

1.Day TG, Drasar ER, Fulford T, Sharpe CC, Thein SL. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. Haematologica 2012; 97(2):201-205.

2.Yeboah CTO, Rodrigues O. RENAL STATUS OF CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE IN ACCRA, GHANA. GHANA MEDICAL JOURNAL. 2011; 45(4):155-160.

3.Yee MM, Jabbar SF, Osunkwo I, Clement L, Lane PA, Eckman JR, Guasch A. Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Children with Sickle Cell Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6:2628–2633.

4.Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Hankins JS, Ware RE. Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. Pediatr Nephro. 2011; 26(8):1285–1290.

5.Eke CB, Okafor HU, Ibe BC. Prevalence and Correlates of Microalbuminuria in Children with Sickle Cell Anaemia: Experience in a Tertiary Health Facility in Enugu, Nigeria. International Journal of Nephrology [Internet] 2012 [citado 2014 Abr 15]; 2012:7p. Disponível em: http://www.hindawi.com/journals/ijn/2012/240173/

6.Bottini PV, Afaz HS, Silveira S, Garlipp CR. Utilização da relação albumina/creatinina no diagnóstico de microalbuminúria. J Bras Patol Med Lab. 2005; 41(2):99-103.

7.Iwalokun BA, Iwalokun SO, Hodonu SO, Aina AO, Agomo PU. Evaluation of Microalbuminuria in Relation to Asymptomatic Bacteruria in Nigerian Patients with Sickle Cell Anemia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012; 23(6):1320-1330.

8.Magalhães IQ. Alterações renais nas doenças falciformes. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet] 2007 [citado 2014 Abr 15]; 29(3):279-284. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a17.pdf

9. Bastos MG, Andriolo A, Kirsztajn GM. Dia Mundial do Rim 2011 Albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. J. Bras. Nefrol. 2011; 33(1):1-7.

10. Haymann JP, Stankovic K, Levi P, Avellino V, Tharaux PL, Letavernier E, Grateau G, Baud L, Girot R, Lionnet F. Glomerular Hyperfiltration in Adult Sickle Cell Anemia:A Frequent Hemolysis Associated Feature. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:756–761.

11. Imuetinyan BAI, Okoeguale MI, Egberue GO. Microalbuminuria in Children with Sickle Cell Anemia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011; 22(4):733-738.

12. Huang SS, Huang PH, Chiang KH, Chen JW, Lin SJ. Association of serum bilirubin levels with albuminuria in patients with essential hypertension. Clin Biochem. 2011; 44(10-11) :859-63.

13. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Hasegawa G, Nakamura N. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. Kidney International. 2008; 74:1197–1201.

14. Christopher R. MICROALBUMINURIA AS PREDICTOR OF EARLY GLOMERULAR INJURY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA AT MUHIMBILI NATIONAL [tese]. Tanzania: Muhimbili University of Health and Allied Sciences; 2012. 58 p.

15. Ataga KI, Brittain JE, Moore D, Jones SK, Hulkower B, Strayhorn D et al. Urinary Albumin Excretion is Associated with Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease: Potential Role of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1. Eur J Haematol. 2010; 85(3):257–263.

16. Asnani MR, Fraser RA, Reid ME. Higher Rates of Hemolysis Are Not Associated with Albuminuria in Jamaicans with Sickle Cell Disease. PLoS ONE. 2011; 6(4).

17. Gumiero APS, Brandão MAB, Pinto EALC, Anjos AC. Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. Rev Paul Pediatr. 2007; 25(4):377-81.

18. Júnior JLS, Rodrigues ACT, Buck PC, Guallandro SFM, Mady C. Reserva de Fluxo Coronariano na Anemia Falciforme. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(5):552-558.

19. Alvarez O, Miller ST, Wang WC, Luo Z, McCarville MB, Schwartz GJ et al. Effect of Hydroxyurea Treatment on Renal Function Parameters: Results from the Multi-Center Placebo-Controlled BABY HUG Clinical Trial for Infants with Sickle Cell Anemia. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59(4):668–674