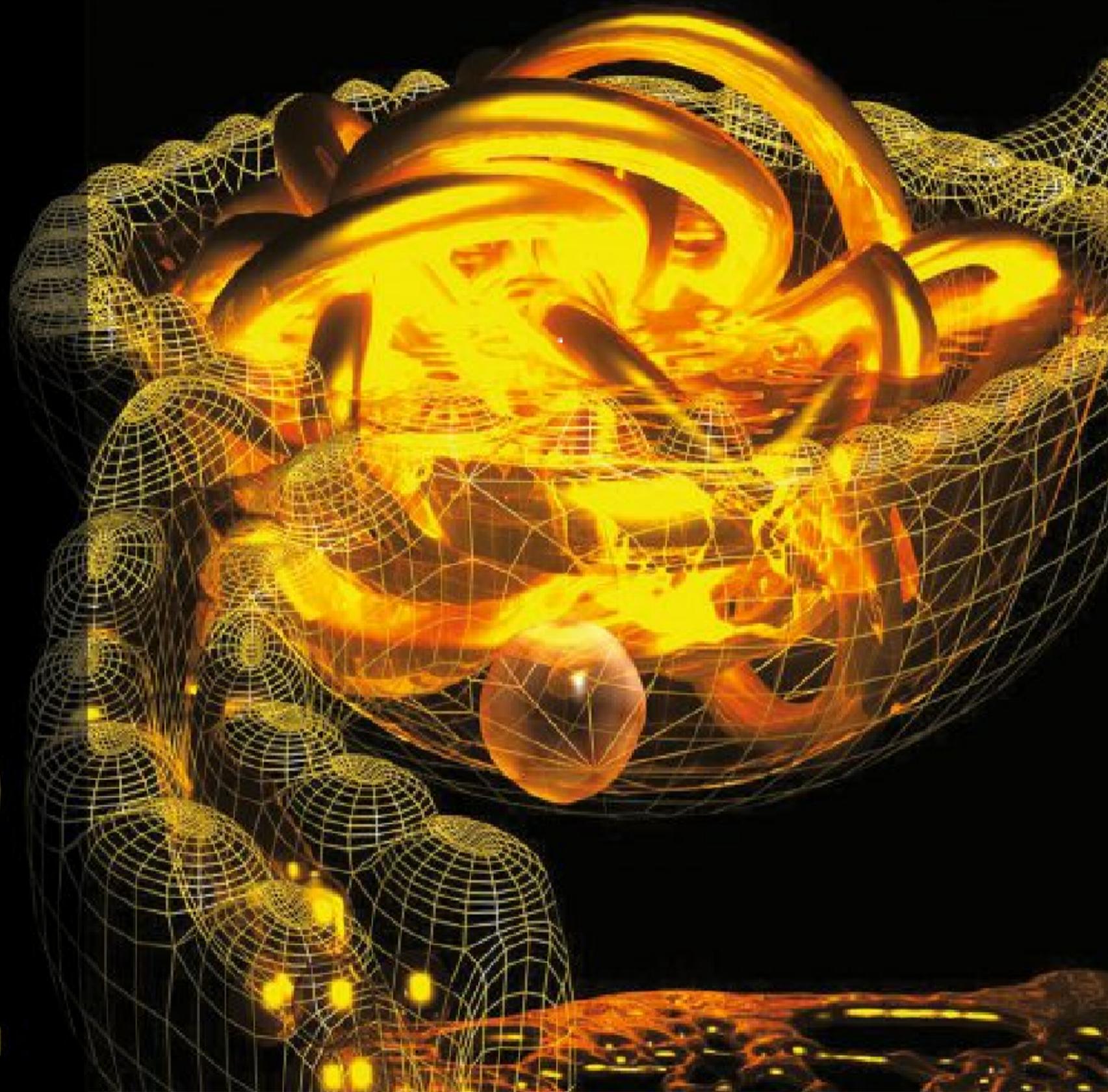


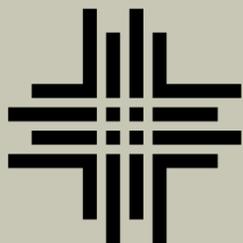
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

RENAL



VOLUME 3

**ENVOLVIMENTO RENAL NAS
DOENÇAS SISTÊMICAS**



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 3

NEFROLOGIA

2019

Cap.1: Envolvimento Renal no Diabetes Mellitus

Patologia
História Natural
Fisiopatologia
Fatores de Risco
Manifestações Clínicas
Tratamento
Outras Manifestações Renais
Perspectivas Futuras

Cap.2: Envolvimento Renal na Hipertensão Arterial Sistêmica

Patologia e Patogênese
Manifestações Clínicas e Diagnóstico
Tratamento

Cap.3: Envolvimento Renal nas Colagenoses

I - Lúpus Eritematoso Sistêmico
II - Esclerodermia
III - Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido
IV - Síndrome de Sjögren
V - Artrite Reumatoide

Cap.4: Envolvimento Renal nas Vasculites

I - Vasculites Necrosantes
II - Vasculite Leucocitoclástica

Cap.5: Envolvimento Renal nas Doenças Hematológicas

I - Anemia Falciforme

II - PTT
III - Mieloma Múltiplo
IV - Neoplasias Linfo-Hematopoiéticas

Cap.6: O Rim e as Doenças Infecciosas Sistêmicas

I - Endocardite Infecciosa
II - Outros Estados de Bacteremia
III - Sepses
IV - Leptospirose
V - Sífilis
VI - Tuberculose
VII - Hanseníase
VIII - Hepatite B
IX - Hepatite C
X - HIV/SIDA
XI - Dengue
XII - Febre Amarela
XIII - Hantavirose
XIV - Malária
XV - Doença de Chagas
XVI - Esquistossomose

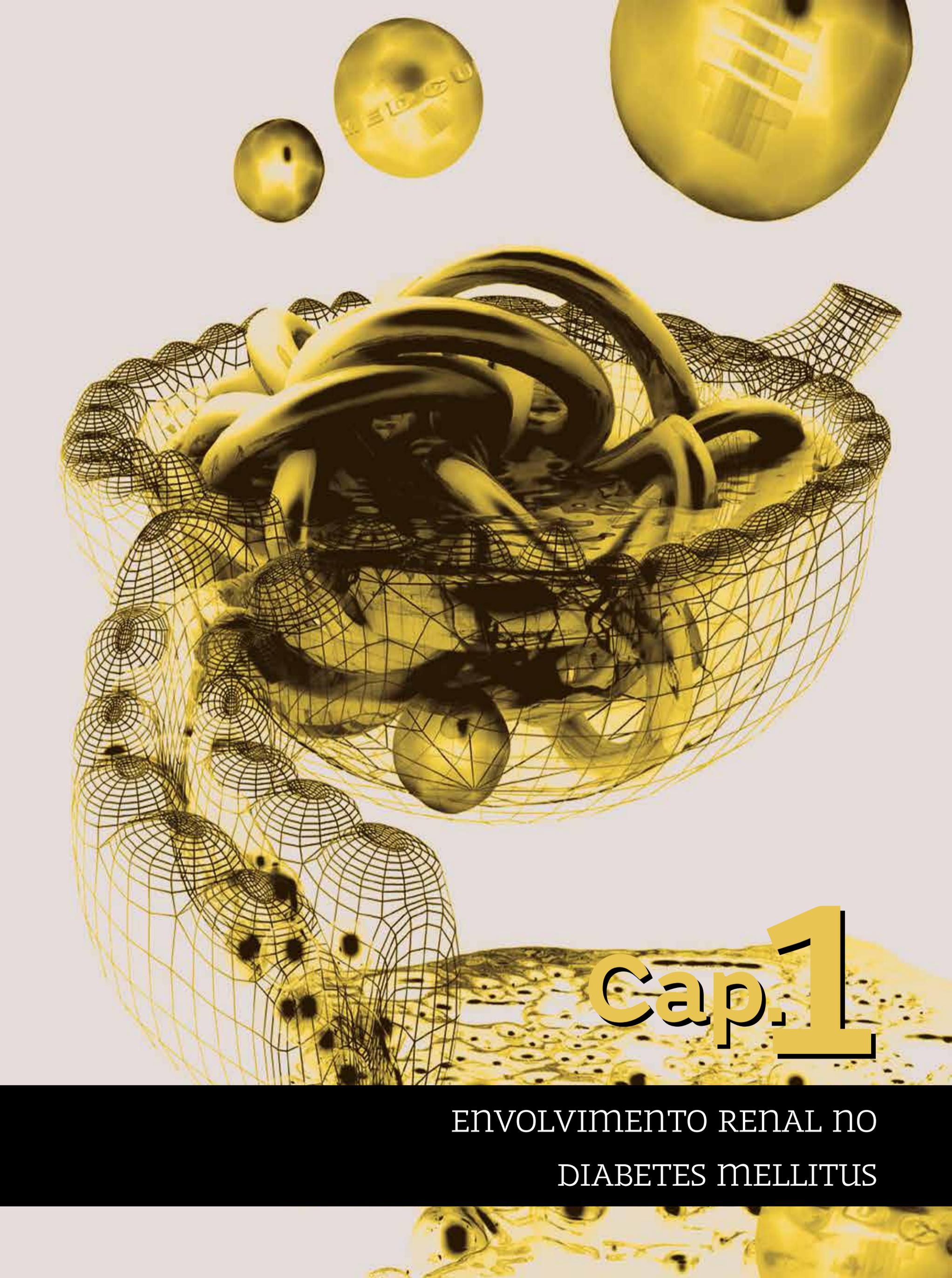
Cap.7: Envolvimento Renal em Situações Diversas

I - Amiloidose
II - Gestação

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap. 1

ENVOLVIMENTO RENAL NO
DIABETES MELLITUS

ENVOLVIMENTO RENAL NO DIABETES MELLITUS

Atenção! Podemos dividir as doenças renais de duas formas... Na primeira, a classificação é de acordo com o componente anátomo-histológico primariamente comprometido: (1) glomerular, (2) tubulointersticial, (3) vascular, (4) urológico. Na segunda forma de divisão, as nefropatias podem ser classificadas em PRIMÁRIAS (exclusivas do rim) ou SECUNDÁRIAS (acometimento renal relacionado a uma doença sistêmica). Pela sua grande importância e frequência, este volume será dedicado essencialmente às nefropatias secundárias. Começaremos pela principal: a nefropatia diabética.

QUADRO DE CONCEITOS I

PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE A NEFROPATIA DIABÉTICA

Qual é o tipo principal de lesão renal no <i>Diabetes Mellitus</i> ?	Glomeruloesclerose diabética.
Quais são as características histopatológicas?	Trata-se de um tipo especial de esclerose glomerular, caracterizada por áreas de expansão acelular da matriz mesangial, formando um material amorfo PAS + entre as alças capilares.
Quais são os tipos histológicos?	1- Glomeruloesclerose nodular (lesão de <i>Kimmelstiel-Wilson</i> – mais específica) 2- Glomeruloesclerose difusa (mais comum)
Qual é o evento fisiopatológico que “deflagra” a nefropatia diabética?	Hiperfiltração glomerular (relacionada à hiperglicemia)
Que tipo de diabetes acarreta maior risco de nefropatia, o tipo 1 ou o tipo 2?	Hoje sabemos que tanto o DM 1 quanto o DM 2 acarretam o mesmo risco de nefropatia diabética: 20-40%.
Existe alguma forma eficaz de rastreamento?	Sim – a pesquisa de microalbuminúria. A microalbuminúria reflete a fase incipiente da nefropatia diabética.
Qual é a definição de microalbuminúria?	Aumento da excreção urinária de albumina em níveis ainda indetectáveis pelos métodos convencionais (<i>Dipstick</i>). 30-300 mg/24h (urina de 24h). 30-300 mg/g de creatinina (amostra urinária matinal).
Quando iniciar o rastreamento da microalbuminúria?	DM Tipo 1: cinco anos após o diagnóstico DM Tipo 2: logo após o diagnóstico.
Qual deve ser a periodicidade do rastreamento?	Anual
Qual é o achado que marca definitivamente a evolução para nefropatia diabética declarada?	A presença de proteinúria detectável pelos métodos convencionais (<i>Dipstick</i> positivo, albuminúria > 300 mg/24h).
Quais são os possíveis sinais e sintomas clínicos?	Hipertensão arterial, hipoglicemia (necessidade de doses menores de hipoglicemiantes e insulina). Edema – Síndrome Nefrótica – Síndrome Urêmica.
Qual é a história natural da nefropatia diabética?	Início do DM até microalbuminúria: dez anos. Microalbuminúria até proteinúria declarada: 5-7 anos. Proteinúria declarada até rins terminais: 4-6 anos.
Existe alguma forma de prevenir a instalação da nefropatia diabética declarada em pacientes com microalbuminúria?	Sim, através do uso de inibidores da ECA ou antagonistas da angio II, do controle rígido da pressão arterial, da glicemia e da hipercolesterolemia.
Existe como retardar a progressão da nefropatia diabética declarada para rins terminais?	Sim, através do uso de inibidores da ECA ou antagonistas da angio II, do controle rígido da pressão arterial e da hipercolesterolemia, além de restrição de proteínas na dieta (0,8 g/kg de peso/dia) em doentes refratários às demais medidas citadas – o controle glicêmico é <u>sempre importante</u> , mas exerce menor impacto sobre o prognóstico renal neste momento...

A nefropatia diabética é a principal causa de Insuficiência Renal Crônica (IRC) nos EUA e na Europa, sendo responsável, nesses locais, por mais de um terço dos pacientes em tratamento dialítico ou submetidos a transplante renal.

Até pouco tempo atrás se acreditava que o risco de desenvolver nefropatia diabética fosse relativamente mais baixo em pacientes DM 2 (em comparação com o DM 1), porém, novos estudos demonstraram que *o risco é semelhante em ambos os grupos*. Devido à maior prevalência do DM 2 (responsável por > 90% dos casos de DM), a maioria dos portadores de nefropatia diabética possui esta forma da doença... Apesar das diferenças etiopatogênicas e clínicas entre os tipos 1 e 2 de diabetes, os mecanismos implicados no comprometimento renal são idênticos, e serão discutidos aqui em conjunto. Sabemos que a progressão da nefropatia diabética pode ser alterada por diversas intervenções, que têm maior impacto se instituídas precocemente. Portanto, grande ênfase deve ser dada ao rastreamento periódico de sinais incipientes (microalbuminúria) e ao tratamento precoce da nefropatia diabética (uso de IECA ou antagonistas de angio II).

PATOLOGIA

Os estudos histopatológicos têm contribuído decisivamente para o entendimento da fisiopatologia da nefropatia diabética, sendo também utilizados como parâmetro objetivo para o acompanhamento de pacientes em ensaios clínicos, em função da estreita correlação entre os achados da biópsia renal e a história natural da doença.

Os glomérulos são os principais “alvos” renais do *diabetes mellitus*. Seu envolvimento ocorre em fases clinicopatológicas subsequentes, que serão minuciosamente destrinchadas a seguir. Com a progressão da doença glomerular, outros compartimentos renais podem ser envolvidos, como o sistema tubular, o interstício e a papila renal.

1- LESÃO GLOMERULAR

Glomeruloesclerose Nodular
Glomeruloesclerose Difusa

Iniciadas cerca de dois anos após o diagnóstico do DM, as alterações mais precoces da nefropatia diabética são as seguintes:

- Espessamento da Membrana Basal Glomerular (MBG).
- Hipertrofia glomerular, associada ao aumento do tamanho dos rins (nefromegalia).
- Expansão mesangial acelular, correspondente a um material amorfo eosinofílico PAS positivo.

A hipertrofia glomerular e o espessamento da MBG são observados em quase todos os diabéticos, não sendo, portanto, necessariamente prenúncios de evolução para a glomeruloesclerose. A hipertrofia glomerular, como veremos adiante, está relacionada à hiperfiltração. Os glomérulos encontram-se aumentados em vo-

lume, por alongamento das alças capilares. A hipertrofia glomerular é acompanhada via de regra de hipertrofia tubular, levando a rins de tamanho aumentado.

A expansão mesangial, por outro lado, é um marcador de nefropatia diabética e, num subgrupo de pacientes, progride causando colapso e distorção dos capilares glomerulares (glomeruloesclerose). A violação da barreira de filtração, com redução e distorção dos podócitos, permite o extravasamento de proteínas determinando proteinúria. A área de filtração declina proporcionalmente, como evidenciado pela correlação direta dos índices que quantificam a expansão do mesângio com a taxa de filtração glomerular.

A organização intraglomerular dos depósitos mesangiais PAS positivos determina duas apresentações histológicas da nefropatia diabética:

- **Glomeruloesclerose Difusa**, se a distribuição for homogênea – **FIGURA 1**;
- **Glomeruloesclerose Nodular**, se ela ocorrer sob a forma de nódulos intercapilares, conhecidos como nódulos de **Kimmelstiel-Wilson (KW)** – **FIGURA 2**.

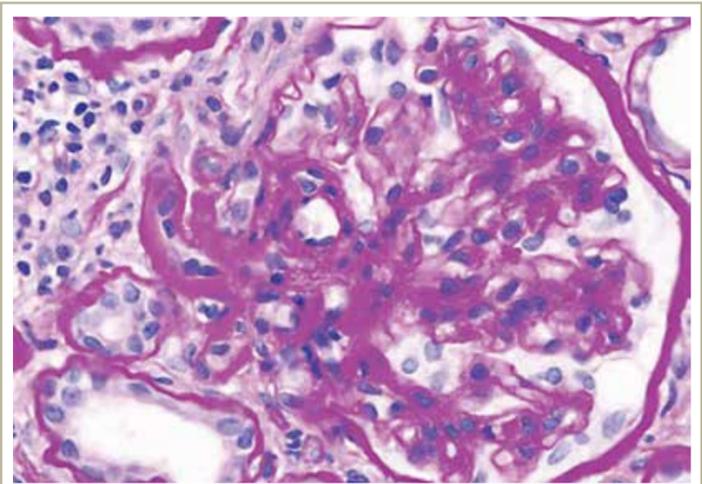


Fig. 1: Glomeruloesclerose difusa – a lesão mais frequente da nefropatia diabética.

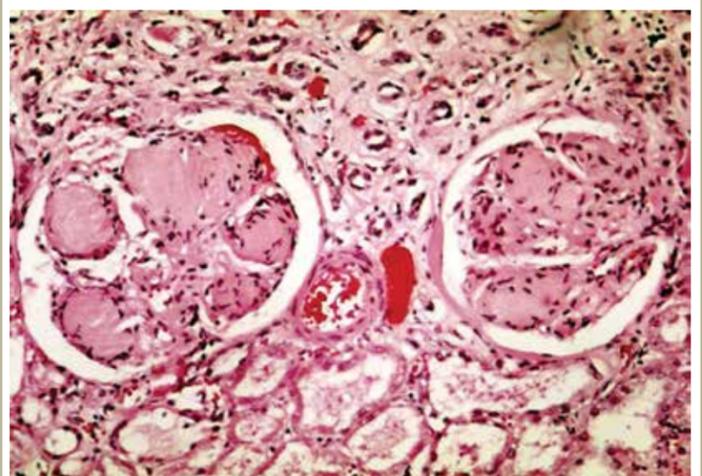


Fig. 2: Glomeruloesclerose nodular (Kimmelstiel-Wilson) – a lesão mais específica da nefropatia diabética.

Os nódulos de KW, encontrados em apenas 25% dos casos, são considerados específicos da nefropatia diabética, desde que excluídos (por análise minuciosa da histologia e imunofluorescência) os seguintes diagnósticos: amiloidose, glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulonefrite associada à doença do depósito de cadeia leve de imunoglobulina.

Com o tempo, a perda progressiva de glomérulos por esclerose global, associada à isquemia e à fibrose tubulointersticial, leva paulatinamente ao estado de rins terminais.

2- LESÃO TUBULOINTERSTICIAL E VASCULAR

A glomeruloesclerose diabética cursa também com isquemia tubulointersticial, levando à fibrose intersticial e à atrofia tubular. A isquemia do interstício renal (mesmo em fases mais precoces de nefropatia) favorece a ocorrência de **necrose da papila renal**, evento observado com relativa frequência nos pacientes diabéticos (em associação à pielonefrite ou mesmo espontaneamente). Existe uma lesão tubular quase que patognomônica da nefropatia diabética, denominada **lesão de Armani-Ebstein**. Esta é caracterizada pelo acúmulo de glicogênio e vacuolização das células da alça de Henle e do túbulo coletor.

A **arterioloesclerose hialina** associa-se com frequência à glomeruloesclerose diabética nos diabéticos Tipo 2. Trata-se do espessamento da parede arteriolar por um material hialino, decorrente do acúmulo de proteínas extravasadas do plasma. Contribui para a isquemia glomerular. Ao contrário da arterioloesclerose renal hipertensiva (exclusiva de artérias interlobulares e arteríolas aferentes), na nefropatia diabética a lesão afeta também as arteríolas eferentes...

HISTÓRIA NATURAL

FASE I – A HIPERFILTRAÇÃO (PRÉ-NEFROPATIA)

Logo após o início do DM, mais da metade dos diabéticos apresenta aumento do fluxo sanguíneo renal e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), ou seja, um estado de *Hiperfiltração Glomerular*. Os rins encontram-se aumentados (nefromegalia) e os glomérulos e túbulos tornam-se hipertrofiados. A TFG excede em 20-40% o valor normal (dos não diabéticos), variando entre 120-170 ml/min (maior no DM Tipo 1 do que no DM Tipo 2). Mesmo após a evolução para falência renal, os rins do diabético permanecem proporcionalmente maiores que os rins terminais em outras patologias. A hiperfiltração glomerular é um dos principais fatores na patogênese da nefropatia diabética (ver adiante).

Além da hiperfiltração e hipertrofia glomerular e renal, nesta fase já se nota um espessamento da membrana basal glomerular (dobra de espessura).

Estas alterações hemodinâmicas e estruturais são pelo menos em parte, dependentes da hiperglicemia crônica, uma vez que o controle glicêmico adequado pode preveni-las e revertê-las. A Fase I não é preditora da nefropatia diabética, pois apenas 20-40% evolui para a fase II, ao longo dos próximos **dez anos** (em média).

FASE II – A MICROALBUMINÚRIA FIXA (NEFROPATIA DIABÉTICA INCIPIENTE)

A microalbuminúria fixa marca o início da nefropatia diabética propriamente dita, numa fase

precoce ou incipiente. O termo “microalbuminúria” é definido como a excreção de albumina entre **30-300 mg/dia** ou entre **30-300 mg/g** (ou mcg/mg) de creatinina em amostra urinária isolada. Para ser considerada “microalbuminúria fixa”, o resultado deve se repetir em pelo menos **duas de três amostras** de urina, colhidas num período de **3-6 meses**. Episódios de “microalbuminúria transitória” podem ocorrer em pessoas normais ou em diabéticos na Fase I, desencadeados pela posição ortostática prolongada, exercício físico, infecção urinária ou doença febril aguda.

O paciente diabético que tem microalbuminúria certamente já apresenta lesão glomerular visível à microscopia óptica, caracterizada pela presença de **expansão acelular da matriz mesangial**.

Conforme já comentado no Volume I, a urina de uma pessoa normal pode conter até 150 mg de proteína em 24h. Porém, quando se trata apenas da albumina, o valor máximo considerado normal é de 30 mg em 24h. A microalbuminúria não é detectada pelos métodos convencionais, como o EAS (urina tipo 1). Este último só é positivo quando a excreção urinária de albumina é > 300 mg/24h, ou a de proteína total é > 500 mg/24h. Para detectar a microalbuminúria, utilizam-se técnicas do tipo radioimunoensaio ou ensaio imunoenzimático...

Como rastrear a Nefropatia Diabética?

Indicado para todo diabético Tipo 1 com mais de 12 anos de idade, a partir de **cinco anos do diagnóstico**, e para todo o diabético Tipo 2 já **no momento do diagnóstico**, em função da dificuldade em datar o início da doença.

1) dosar a creatinina sérica e calcular a taxa de filtração glomerular – maiores detalhes sobre as formas de calcular a TFG serão vistos no volume V.

2) coletar um EAS. Se houver proteinúria (confirmada numa segunda amostra), na ausência de hematúria e cilindros celulares, o paciente a princípio tem “nefropatia diabética declarada”, já na fase III (adiante).

3) se o EAS for negativo para proteinúria, deve-se pesquisar a **microalbuminúria**. Se positiva na primeira dosagem, para ser considerada fixa, deve-se repetir o resultado em pelo menos duas de três dosagens, realizadas num período de 3-6 meses.

4) se negativo, o rastreamento (cálculo da TFG + dosagem de microalbuminúria) deve ser repetido **anualmente**.

A microalbuminúria pode ser quantificada por dois diferentes métodos: (1) urina coletada por 24 horas com dosagem direta superior a **30 mg**, (2) urina coletada pela manhã (para subtrair o efeito albuminúrico da posição ortostática e do exercício físico) com razão de Alb/Cr (albumina/creatinina) superior a **30 mg/g** – este último é o mais simples, e é considerado o método de escolha para rastreamento.

QUADRO DE CONCEITOS II

ALTERAÇÕES MAIS PRECOCES	Hipertrofia renal, espessamento da MBG	Não necessariamente indica evolução para doença renal avançada.
ALTERAÇÃO MAIS COMUM	Glomeruloesclerose difusa	Comprometimento difuso e homogêneo de cada glomérulo envolvido.
ALTERAÇÃO MAIS CARACTERÍSTICA	Glomeruloesclerose nodular (Kimmelstiel-Wilson)	Patognômico de nefropatia diabética, desde que excluídos: - Amiloidose - GN membranoproliferativa - GN por doença de cadeia leve

Boa parte dos pacientes diabéticos com microalbuminúria irá evoluir para as fases mais avançadas da nefropatia diabética se não receber tratamento específico...

Além das implicações prognósticas e terapêuticas para a nefropatia diabética, a microalbuminúria aumenta cerca de cinco vezes a mortalidade cardiovascular, correlacionando-se com um perfil lipídico desfavorável. No DM tipo 1 a microalbuminúria sempre representa a existência de nefropatia, mas no DM tipo 2 ela também pode representar um sinal de *disfunção endotelial sistêmica*, cursando com aumento da permeabilidade da parede vascular às partículas lipoproteicas aterogênicas.

Além do *Diabetes Mellitus*, outros fatores de risco para microalbuminúria fixa são:

- Hipertensão arterial;
- Tabagismo;
- Dislipidemia;
- Obesidade.

FASE III – A PROTEINÚRIA “MANIFESTA” (NEFROPATIA DIABÉTICA DECLARADA)

A demonstração de uma excreção urinária de albumina superior a 300 mg/24 horas, em pelo menos duas dosagens, caracteriza a evolução para a nefropatia diabética declarada. No EAS (Urina I), já se pode perceber a presença de proteína pelo *dipstick*. A proteinúria costuma progredir rapidamente, podendo alcançar níveis nefróticos ($\geq 3,5$ g/24h) em **10-20%** dos pacientes após alguns poucos anos. Desde a instalação da microalbuminúria até o aparecimento da proteinúria, correm em média **5-7 anos**.

Simultaneamente, a TFG inicia seu declínio como resultado da *glomeruloesclerose*, característica histológica desta fase (glomerulopatia avançada). A queda da TFG é, em média, da ordem de 12 ml/minuto/ano (embora exista grande variação individual).

Observa-se um aumento acentuado na incidência de **hipertensão arterial** nesta fase, mesmo antes do desenvolvimento da azotemia (elevação de escórias nitrogenadas). Clinicamente, já é frequente o surgimento de **edema periférico**. Assim como a proteinúria aparece como primeiro achado laboratorial da nefropatia diabética, o edema pode ser encarado como o primeiro sinal clínico. *Sua patogênese ainda é pouco esclarecida, já que frequentemente ocor-*

re em pacientes com proteinúria inferior a 3,5 g/24h e na ausência de hipoproteinemia. A presença do edema generalizado e da proteinúria $\geq 3,5$ g/24h define a “síndrome nefrótica” na nefropatia diabética. Curiosamente, a hipoproteinemia é incomum neste contexto... Em contraste com outras patologias glomerulares, a proteinúria da nefropatia diabética se mantém elevada mesmo após a evolução para falência renal!



ATENÇÃO

A retinopatia também está presente nesta fase em 90% dos diabéticos Tipo 1 e em cerca de 60% dos diabéticos Tipo 2. A ausência de retinopatia em pacientes diabéticos com proteinúria ou síndrome nefrótica fala contra nefropatia diabética e deve desencadear a investigação de outras glomerulopatias.

SAIBA MAIS...

Por que a síndrome nefrótica associada à nefropatia diabética pode cursar com níveis séricos de albumina preservados???

Ao contrário das glomerulopatias primárias que induzem síndrome nefrótica, a nefropatia diabética não é uma doença essencialmente “inflamatória”, isto é, não há um processo de agressão autoimune aos glomérulos renais acompanhado de inflamação sistêmica! Os principais mecanismos fisiopatogênicos da nefropatia diabética são metabólicos (hiperglicemia) e hemodinâmicos (hiperfiltração glomerular), que juntos promovem glomeruloesclerose em indivíduos geneticamente predispostos... Pois bem, a albumina é um *marcador negativo de fase aguda*, pois sua síntese hepática é reduzida diante de um estímulo inflamatório sistêmico, como ocorre nas doenças autoimunes. Assim, nas glomerulopatias autoimunes, temos grande perda urinária de albumina acompanhada de uma dificuldade em aumentar sua síntese hepática. Logo, nestes casos os níveis de albuminemia tendem a ser proporcionalmente mais baixos para um mesmo grau de proteinúria... Na nefropatia diabética o fígado consegue compensar melhor a perda urinária de albumina, aumentando sua síntese.

A princípio, pacientes com quadro sugestivo de nefropatia diabética não necessitam de biópsia renal para confirmar este diagnóstico (ex.:

DM de longa duração, retinopatia, rins de tamanho aumentado). Por outro lado, uma biópsia renal estará indicada sempre que houver indícios clinicolaboratoriais de que a nefropatia do paciente pode ser “não diabética”. Indicaremos a biópsia, portanto, se:

- 1- A proteinúria for encontrada antes de cinco anos do diagnóstico de DM Tipo 1.
- 2- Houver hematúria dismórfica e/ou cilindros celulares (hemáticos e/ou leucocitários) no EAS.
- 3- Ausência de retinopatia diabética.
- 4- Rins de tamanho reduzido, em vez de rins de tamanho normal ou aumentado (ausência de nefromegalia).
- 5- Insuficiência renal de rápida evolução.

FASE IV – FASE AZOTÊMICA (INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E UREMIA)

Quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de um limiar, em torno de 40 ml/min, tem início a elevação da creatinina sérica, marcando o início da fase azotêmica. Esta fase da nefropatia diabética ocorre, em média, **4-6 anos** após o início da proteinúria declarada. Nesse momento, a evolução para a síndrome urêmica e rins em estado terminal é a regra, mesmo com as intervenções atualmente disponíveis que retardam o processo de deterioração renal.

É importante termos em mente que, desde a instalação da azotemia, a evolução para rins em fase terminal, com necessidade de métodos de substituição renal (diálise, transplante), correm em média **2-3 anos**.

FISIOPATOLOGIA

Três elementos concorrem para o desenvolvimento de nefropatia diabética: fatores *metabólicos*, *hemodinâmicos* e *genéticos*.

1- FATORES METABÓLICOS

1.1- Hiperglicemia: a hiperglicemia crônica resulta na *glicosilação não enzimática* de diversas proteínas plasmáticas e teciduais. Este fenômeno, inicialmente reversível, origina proteínas glicosiladas que sofrem rearranjo molecular e se tornam *produtos glicosilados avançados* (AGE). Os AGE podem causar dano tecidual por sua reatividade com outras proteínas, modificando sua estrutura ou função, ou pela ativação de diversas linhagens celulares, como células endoteliais, fibroblastos, células mesangiais e macrófagos. Isso justificaria a expansão da matriz mesangial (as células mesangiais ativadas produzem excesso de substâncias). Em suporte a tal hipótese, foi demonstrado que a albumina glicosilada é capaz de induzir, em modelos animais, as lesões encontradas na nefropatia diabética (espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial). Anticorpos antialbumina glicosilada previnem a ocorrência das lesões... O

mesmo efeito protetor foi observado com a administração de aminoguanidina, um inibidor da glicosilação proteica.

1.2- Dislipidemia: não se sabe o mecanismo, mas a hipercolesterolemia é um fator de risco bem documentado para nefropatia diabética, e tende a se agravar uma vez que a nefropatia se desenvolva, gerando um ciclo vicioso.

1.3- Sorbitol: a glicose que penetra nas células é parcialmente convertida em sorbitol pela *aldose reductase*. A hiperatividade desta via enzimática tem relevância na patogênese da catarata, retinopatia e neuropatia, sendo ainda discutida a sua importância para a nefropatia diabética. Inibidores da aldose reductase têm sido testados em ensaios clínicos, mas seu real benefício ainda não foi demonstrado.

1.4- Citocinas e hormônios: o *TGF-beta* (fator de crescimento transformador beta) tem sua produção aumentada na nefropatia diabética, contribuindo para a proliferação mesangial e síntese de colágeno nos glomérulos. Fatores hormonais, como a angiotensina II (que estimula fibroblastos a produzir colágeno), também aumentam na nefropatia diabética e provavelmente possuem um papel importante (até porque o bloqueio de sua síntese ou atuação – com IECA e BRA, respectivamente – reduz a progressão da nefropatia diabética)...

1.5- Pró-renina: a pró-renina possivelmente tem algum papel na patogênese da nefropatia diabética em crianças e adolescentes com DM tipo 1. Portadores de nefropatia apresentam níveis aumentados deste marcador, e seu bloqueio farmacológico em estudos experimentais reduziu a incidência de nefropatia em ratos. A pró-renina é um precursor da renina, sendo inadequadamente secretada pelas células do aparelho justaglomerular no DM 1.

2- FATORES HEMODINÂMICOS

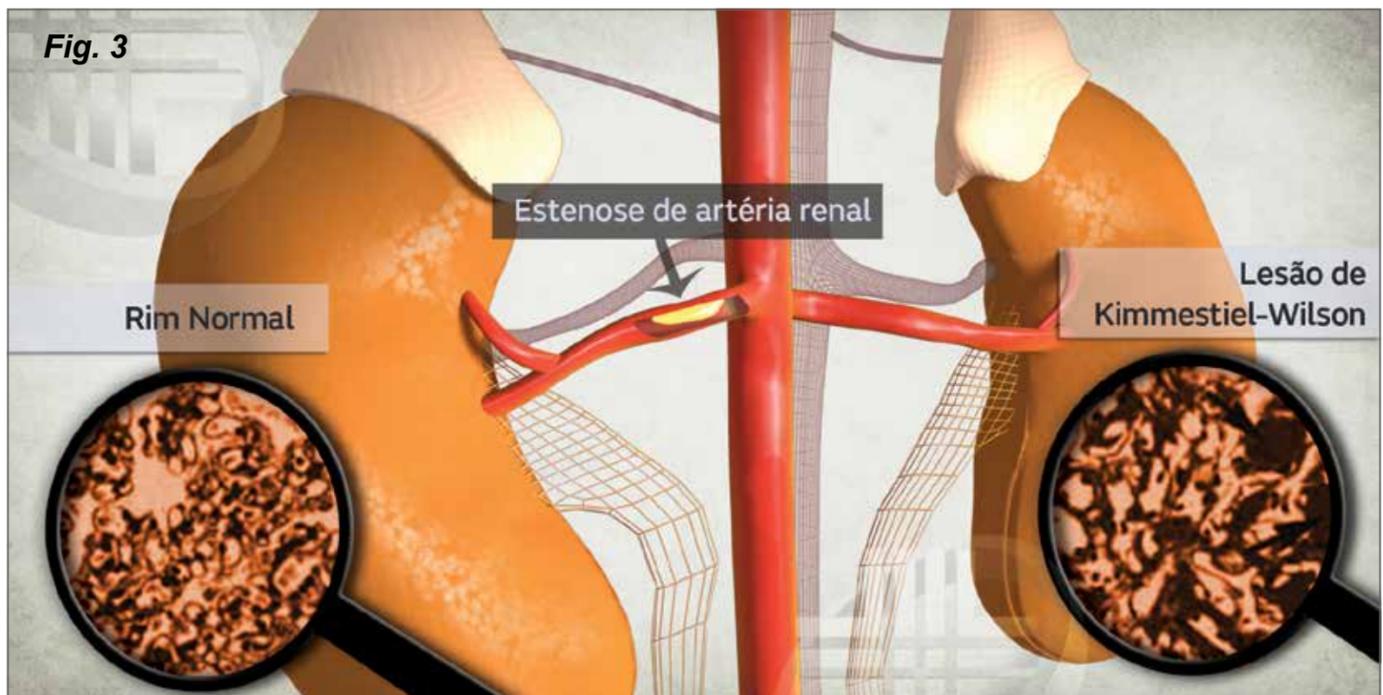
Atribui-se ao hiperfluxo renal um importante papel no surgimento e progressão da nefropatia diabética. A hiperfiltração glomerular (TFG > 125 ml/min) está presente logo após o diagnóstico de diabetes em grande parte dos pacientes! Sabe-se que, quanto maior a TFG (principalmente se > 150 ml/min), maior a chance de se desenvolver nefropatia diabética no futuro. O aumento do fluxo pela arteríola aferente determina *hipertensão intraglomerular*, que se reflete sobre as alças capilares, estimulando a esclerose glomerular...

A hiperfiltração glomerular nos diabéticos é dependente da hiperglicemia, sendo revertida com o adequado controle glicêmico. *Como explicar este fenômeno?* Sabemos que a glicose é reabsorvida juntamente com o sódio no túbulo proximal. Logo, mais glicose reabsorvida, mais sódio e água também são reabsorvidos, o que tende a aumentar a volemia. Essa tendência de aumento da volemia promove a liberação de *peptídio natriurético atrial*, cujo

efeito é a dilatação da arteríola aferente, aumentando o fluxo glomerular e a natriurese. Surge hipertensão intraglomerular que pode, em longo prazo, induzir a glomeruloesclerose... Na medida em que a glomeruloesclerose se completa (levando à perda de néfrons), a hiperfiltração compensatória nos néfrons remanescentes acaba acelerando o próprio processo de glomeruloesclerose! Uma forte evidência clínica que sustenta tal hipótese é o comprovado efeito benéfico dos IECA e BRA na prevenção secundária da nefropatia diabética (isto é, essas drogas, ao reduzirem a pressão intraglomerular dilatando preferencialmente a arteríola

la *eferente*, são eficazes em prevenir a progressão da nefropatia diabética).

Um relato de autópsia de um paciente diabético e portador de estenose de artéria renal unilateral é muito ilustrativo neste sentido: a glomeruloesclerose nodular, típica do diabetes, foi encontrada exclusivamente no rim sem lesão arterial obstrutiva. Os glomérulos do rim afetado pela estenose da artéria renal eram normais, pois foram “protegidos” do efeito deletério do hiperfluxo (**FIGURA 3**). Modelos animais utilizando clampeamento da artéria renal confirmam este fenômeno.



3- FATORES GENÉTICOS

A constatação de agrupamento familiar na nefropatia diabética sugere fortemente a existência de uma população de risco geneticamente determinado. O risco de nefropatia diabética aumenta de 30% para 70% em diabéticos Tipo 1 que possuem um irmão que teve nefropatia diabética. Os negros e os índios Pima americanos diabéticos Tipo 2 têm uma chance muito maior de desenvolver nefropatia diabética que os caucasianos... Acredita-se que essa predisposição seja *poligênica*, uma vez que os múltiplos estudos disponíveis observaram variadas associações entre o risco de nefropatia e diferentes polimorfismos genéticos (ex.: o genótipo “DD” no gene que codifica a ECA se associa a um elevado risco de nefropatia diabética).

FATORES DE RISCO

Entre os fatores de risco para instalação e/ou progressão da doença renal nos pacientes diabéticos, os mais relevantes são: a) história familiar de nefropatia diabética; b) hipertensão arterial; c) níveis de hemoglobina glicosilada; d) duração do DM; e) retinopatia; f) hipercolesterolemia; g) raça (negros, hispânicos e índios Pima) e h) tabagismo – ver **Tabela 1**. Vale ressaltar uma observação curiosa: se um paciente é diabético há mais de 30 anos e nunca desenvolveu microalbuminúria, o risco de evoluir com nefropatia diabética no futuro é praticamente nulo (isto é, provavelmente se trata de um doente com “proteção” geneticamente determinada)! Logo, a duração do DM é fator de risco até um certo momento (cerca

de 30 anos de doença), após o que espera-se uma incidência de nefropatia diabética bastante reduzida...

Tab. 1: Fatores de risco para a nefropatia diabética.

História familiar de nefropatia diabética
Hipertensão arterial
Duração do DM
Níveis de hemoglobina glicosilada
Retinopatia
Hipercolesterolemia
Raça (negros, hispânicos e índios Pima)
Tabagismo

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A nefropatia diabética, à semelhança de diversas doenças renais, produz sintomas clínicos tardiamente, quando as possibilidades de intervenção são limitadas. Portanto, a vigilância dos sinais laboratoriais, em especial da microalbuminúria pela relação albumina/creatinina, merece especial atenção.

Durante a fase proteinúrica, a **hipertensão arterial** é comumente identificada, mesmo antes do declínio acentuado da taxa de filtração glomerular, e o paciente pode desenvolver edema, não relacionado à hipoalbuminemia. O **edema** generalizado (anasarca) pode ocorrer mesmo na ausência de proteinúria nefrótica ou hipoalbuminemia. Uma redução da TFG pode se manifestar apenas com episódios de **hipoglicemia** em diabéticos que vinham em uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. A insulina é depurada principalmente pelos rins – na pre-

sença de baixa TFG, os níveis séricos de insulina podem ficar exageradamente elevados após aplicação subcutânea de insulina ou uso de secretagogo oral... Neste caso, será necessário reduzir a dose ou mesmo suspender o medicamento (diz-se que o DM pode ser “autocontrolado” pela nefropatia...).

Quando a TFG se aproxima de **15 ml/min** os sintomas habituais da **síndrome urêmica** se manifestam e são muito mal tolerados pelos pacientes diabéticos... Esse fato se deve ao comprometimento combinado do diabetes e da uremia sobre as mesmas estruturas, exacerbando sua expressão clínica! São exemplos: a dor da neuropatia periférica; as náuseas e os vômitos (gastroparesia diabética associada); a ocorrência mais precoce da hipercalemia em diabéticos com hipoaldosteronismo hiporreninêmico (ver adiante).

Em função desta maior intolerância, os diabéticos são referidos mais precocemente para a terapia de substituição renal: diálise/transplante.

As manifestações clínicas da síndrome urêmica são múltiplas, exemplificadas por anorexia, náusea, vômitos, pericardite, polineuropatia periférica de predomínio sensitivo, encefalopatia (convulsões, letargia ou coma); dispneia, edema, derrames cavitários (ascite, derrame pleural e pericárdico), hipertensão arterial de difícil controle, hipercalemia com redução generalizada da força muscular e risco aumentado de arritmias fatais, astenia e cansaço determinados pela anemia. Estudaremos a síndrome urêmica de forma mais aprofundada no volume V...

TRATAMENTO

1- O CONTROLE GLICÊMICO

Há várias décadas, análises epidemiológicas já haviam estabelecido uma relação entre hiperglicemia e complicações microvasculares do diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Porém, foi no final dos anos 90 que dois grandes estudos multicêntricos demonstraram que o controle glicêmico rigoroso reduz a incidência dessas complicações (prevenção primária) e atenua a evolução das lesões estabelecidas (prevenção secundária). A **Tabela 2** sintetiza as principais características e resultados desses dois estudos que, por suas dimensões e tempo de seguimento prolongado, comprovaram definitivamente que **o tratamento intensivo da hiperglicemia afeta favoravelmente o prognóstico da doença**, encerrando esta antiga polêmica.

Com base nestas evidências, a recomendação atual em relação ao controle glicêmico dos diabéticos Tipo 1 e Tipo 2 consiste em manter o nível de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) menor ou igual a **7%**.

Apesar da importância do controle glicêmico na prevenção primária e secundária da nefropatia diabética, as lesões avançadas cursando com proteinúria declarada e/ou falência renal não se beneficiam tanto dessa estratégia agressiva. **As fases de maior benefício, portanto, são a pré-nefropática (Fase I) e a da microalbuminúria (Fase II)!!!**



Outra linha de evidência que reforça a importância do controle glicêmico é a observação da não reincidência da nefropatia diabética em enxertos de pacientes que se tornam euglicêmicos após transplante renal e pancreático combinado.

Tab. 2: Resultados dos estudos multicêntricos que avaliaram o impacto do controle glicêmico sobre as complicações microvasculares do diabetes.

ESTUDO	DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)		UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)	
População	1441 Diabéticos Tipo I		3867 Diabéticos Tipo II	
Follow-up	Nove Anos		Dez Anos	
Grupos	Intensivo	Conservador	Intensivo	Conservador
TRATAMENTO	MIDI ¹	Convencional ²	Hipoglicemiante ou Insulina ³	Convencional ⁴
Média HbA1c	7,2%	9,1%	7,0%	7,9%

PREVENÇÃO ⁵	Retinopatia	Nefropatia	Neuropatia	Eventos Microvasculares Combinados
Primária	76%	34%	60%	25%
Secundária	54%	56%	---	Não Avaliada

1 - Múltiplas Injeções Diárias de Insulina, objetivando manter a glicemia de jejum < 120 mg% e HbA1c < 6%.

2 - Misturas de Insulina duas vezes ao dia suficiente para controle sintomático.

3 - Sulfonilureia com ou sem Metformina ou Insulina com o objetivo de manter a glicemia de jejum < 106 mg%.

4 - Dieta e, se necessário, hipoglicemiantes com o objetivo de manter os pacientes assintomáticos e com a glicemia de jejum < 270 mg%.

5 - Percentual de redução do grupo tratado intensivamente em relação ao grupo tratado conservadoramente.

Já foi também demonstrado que, em alguns pacientes que se submeteram a transplante pancreático isolado, as lesões renais regrediram após dez anos de acompanhamento com biópsias sequenciais.

2- Os INIBIDORES DA ECA E OS ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II

Diversos estudos demonstraram que os inibidores da ECA (grupo do captopril) e os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (grupo do losartan) podem retardar a evolução da microalbuminúria para proteinúria declarada. Estas drogas também são capazes de retardar a progressão das fases mais avançadas da nefropatia diabética. Os efeitos benéficos dos IECA foram muito bem documentados com estudos randomizados em diabéticos Tipo 1, embora tais resultados também possam ser extrapolados para o Tipo 2. Os benefícios dos Antagonistas da Angio II foram mais bem estudados em diabéticos Tipo 2, embora, por semelhança, estes resultados também possam ser extrapolados para o Tipo 1.

O uso de captopril mostrou-se eficaz em determinar reduções de risco de até 50% quando se analisa conjuntamente a progressão para transplante, diálise ou morte. Outros inibidores da ECA também já se mostraram eficazes, indicando que o benefício é relacionado à classe e não a uma droga específica. Cerca de 15% dos pacientes que se apresentam em síndrome nefrótica com proteinúria maciça entram em remissão após a administração de inibidores da ECA.

Em alguns pacientes na fase II, os IECA podem reverter completamente a microalbuminúria, mantendo a nefropatia diabética em remissão por período indeterminado.

A combinação de um IECA com um Antagonista da Angio II promove uma redução ainda maior da proteinúria, em comparação com cada droga isolada. No entanto, NÃO se recomenda associar as duas classes, pois isso comprovadamente aumenta a incidência de efeitos colaterais, aumentando a morbimortalidade (ex.: IRA, hipercalemia).



Mas de onde vem o benefício dessas drogas?

Conforme anteriormente discutido, a hipertensão intraglomerular causada pelo hiperfluxo renal é o fator crítico para a progressão da nefropatia diabética. Os IECA e os antagonistas da angio II possuem o efeito particular de dilatar preferencialmente a arteríola eferente (vaso de maior responsividade à angiotensina II). A dilatação desta arteríola **alivia a pressão intraglomerular**, o principal fator deflagrador da glomeruloesclerose e da proteinúria.

Desse modo, todo portador de nefropatia diabética deve receber um IECA ou um antagonista da angio II visando a redução da proteinúria

e da PA, o que comprovadamente impede ou atrasa a evolução da nefropatia (*prevenção secundária*). Diabéticos hipertensos que não possuem sinais de nefropatia (ausência de microalbuminúria) também devem ter sua pressão arterial preferencialmente controlada com um IECA ou um antagonista da angio II... Neste subgrupo, além de controlar a PA (reduzindo o risco cardiovascular), tais drogas têm como vantagem adicional a capacidade de exercer um efeito de *prevenção primária* da microalbuminúria (“nefroproteção”). Por outro lado, diabéticos não hipertensos e sem indícios de nefropatia diabética não precisam receber IECA ou antagonista de angio II – não há efeito de prevenção primária da nefropatia diabética neste caso.

Nos pacientes com creatinina > 2,5 a 3,0 mg/dl, deve haver grande cuidado na administração dos IECA ou Antagonistas da Angio II, pelo risco de precipitar insuficiência renal aguda e/ou hipercalemia grave. Daí a necessidade de se dosar ureia, creatinina e Potássio sérico uma semana após o início dessas drogas, e de forma regular posteriormente...

3- O CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O controle pressórico é imprescindível para prevenir o surgimento e atrasar a progressão da nefropatia diabética estabelecida! Também já está mais do que provado que as drogas de primeira escolha com este intuito são os inibidores da ECA ou os antagonistas da Angio II (devendo-se, como vimos, evitar a combinação de ambas as classes). Os IECA e os Ant. da Angio II são superiores aos demais anti-hipertensivos em portadores de nefropatia diabética pelo fato de conferirem o benefício adicional da nefroproteção: ao promoverem uma vasodilatação preferencial da arteríola eferente eles reduzem a hipertensão intraglomerular e desse modo a hiperfiltração (principal fator etiopatogênico da glomeruloesclerose diabética), além de reduzirem a pressão arterial propriamente dita...

Cumpramos ressaltar, no entanto, que a maioria dos diabéticos hipertensos necessita de mais de um agente anti-hipertensivo para controlar a HAS. Como drogas de “segunda linha” para associação aos IECA ou Ant. Angio II temos: (1) diuréticos tiazídicos, (2) antagonistas de canais de cálcio não diidropiridínicos (diltiazem ou verapamil) e (3) betabloqueadores. Recomenda-se não associar betabloqueadores com diltiazem ou verapamil (maior risco de bradicardia/hipotensão arterial). Caso drogas adicionais ainda sejam necessárias (o que é comum), quaisquer outros anti-hipertensivos podem ser utilizados: a prioridade, em última análise, passa a ser a manutenção da PA sob controle!!!

A ADA (*American Diabetes Association*), em seu último *guideline*, estabelece como meta pressórica para pacientes diabéticos uma PA < 140 x 90 mmHg. Tal recomendação está de acordo com o VIII *Joint (guideline* norte-americano de HAS). Vale dizer que a ADA também

aceita que, em se tratando de pacientes JOVENS, aqueles com PROTEINÚRIA, e aqueles que além de HAS e DM têm OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR, principalmente quando a intensificação do tratamento anti-hipertensivo não acarretar efeitos colaterais significativos, pode-se ser um pouco mais agressivo e almejar um valor de PA < 130 x 80 mmHg.

4- A RESTRIÇÃO PROTEICA

Sabe-se que uma dieta hiperproteica estimula a filtração glomerular, pois as escórias nitrogenadas são geradas durante o catabolismo dos aminoácidos. Pela lógica, com uma menor “carga” de aminoácidos sendo ingerida (e, conseqüentemente, uma menor “carga” de escórias sendo produzida), menos filtração glomerular se faz necessária, o que teoricamente será benéfico em condições caracterizadas pela hiperfiltração como a nefropatia diabética... De fato, para portadores de nefropatia diabética em tratamento conservador (não dialítico), recomenda-se uma ingestão proteica de **0.8 g/kg de peso/dia**. Restrições mais intensas não trazem benefícios em termos de nefroproteção, e ainda por cima aumentam o risco de desnutrição... Por outro lado, para pacientes que fazem diálise, deve-se considerar uma ingestão proteica mais elevada! Neste caso, a restrição não traz benefícios, pois a função renal já foi perdida, e a demanda do paciente costuma estar aumentada devido ao hipercatabolismo característico da falência renal – a recomendação deverá ser individualizada, conforme a necessidade nutricional de cada paciente.

É digno de nota que há uma enorme dificuldade por parte dos pacientes em aderir à restrição proteica na dieta. Diabéticos já fazem restrição de carboidratos simples e gorduras saturadas... Impor a restrição proteica limita ainda mais a sua flexibilidade alimentar, aumentando o risco de desnutrição.

5- O CONTROLE DA DISLIPIDEMIA

A análise multivariada dos fatores de risco associados à progressão da nefropatia diabética sugere que a hipercolesterolemia pode, independente dos níveis tensionais, se correlacionar com pior evolução. Evidências preliminares sugerem também que o tratamento da hipercolesterolemia pode reduzir a intensidade da proteinúria. Por outro lado, com a instalação da insuficiência renal e as alterações secundárias do metabolismo lipoproteico, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são comumente identificadas como consequência da nefropatia diabética, contribuindo significativamente para o aumento da morbimortalidade cardiovascular. Por essas razões, a abordagem da hipercolesterolemia nos pacientes diabéticos deve ser precoce e agressiva, objetivando manter o LDL abaixo de 100 mg/dl. Se possível (desde que o tratamento não acarrete paraefeitos intoleráveis), um **LDL abaixo de 70 mg/dl**

é ainda mais desejável. Os “alvos” para o **HDL** variam conforme o sexo (**> 40 mg/dl em homens; > 50 mg/dl em mulheres**). Os **triglicérides**, por sua vez, devem ser mantidos **abaixo de 150 mg/dl**.

6- A TERAPIA COMBINADA

Existe um consenso crescente que a abordagem da nefropatia diabética deve passar por uma estratégia de controle multifatorial, envolvendo medidas não farmacológicas (redução de peso, programa de atividade física e interrupção do tabagismo), bem como tratamento agressivo da hiperglicemia, da microalbuminúria, da hipertensão arterial e da hipercolesterolemia.

7- O TRATAMENTO CONSERVADOR DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Com a progressão do comprometimento renal, independente da etiologia, inúmeros distúrbios endócrinos e metabólicos se estabelecem e devem ser tratados diligentemente. Estes transtornos incluem anemia, hipervolemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, hiperlipidemia e acidose metabólica. O manejo terapêutico destas condições é discutido em detalhes no volume V.

8- O TRATAMENTO DIALÍTICO

Como já enfatizado, diabéticos toleram mal os sintomas urêmicos quando comparados com não diabéticos, sendo o tratamento dialítico geralmente indicado mais de maneira mais precoce (TFG < 15 ml/min ou *Clearance* de Creatinina < 20 ml/min). *A sobrevida após o início da terapia de substituição renal é menor em pacientes diabéticos!* A elevada prevalência de doenças cardiovasculares e neuropatia autonômica aumentam os riscos associados à hemodiálise, em função de bruscas modificações do volume intravascular (ex.: hipotensão postural gerando taquicardia reflexa e isquemia miocárdica por doença coronariana). Como se isso não bastasse, a sobrevida em pacientes diabéticos submetidos à diálise peritoneal é ainda pior que a daqueles que fazem hemodiálise!!! O motivo exato não é conhecido (maior incidência de infecção?), e talvez este fato represente, na verdade, um viés de seleção: pacientes com mais comorbidades (e pior prognóstico de base) seriam mais encaminhados para diálise peritoneal...

Não se pode esquecer que pacientes com retinopatia diabética proliferativa devem evitar a heparina (usada na hemodiálise), sob pena de desenvolver hemorragia vítrea!

9- O TRANSPLANTE RENAL

Análises comparativas entre pacientes submetidos a transplante renal e os tratados com diálise indicam uma vantagem clara em favor do

transplante. A sobrevida média atual em cinco anos pós-transplante se situa entre 75 e 83%, enquanto nos pacientes tratados com diálise (independente da modalidade) a sobrevida é de aproximadamente 25%. Adicionalmente, os benefícios relacionados à qualidade de vida são bem evidentes.

Na avaliação da elegibilidade para o procedimento, o rastreio de doença coronariana com testes não invasivos (teste ergométrico ou cintigrafia miocárdica) é de fundamental importância, em função da elevada prevalência desta patologia (~40%) na população de diabéticos em programa de diálise.

As manifestações clínicas da doença coronariana não têm valor preditivo negativo nestes pacientes, devido à elevada incidência de lesões obstrutivas graves e clinicamente silenciosas. Se confirmadas por coronariografia, e não passíveis de intervenção, o transplante renal deve ser contraindicado.

A recorrência da nefropatia diabética no rim transplantado é praticamente universal, podendo ser prevenida ou retardada pelo controle glicêmico e pressórico. Não há experiência na literatura sobre a utilização de inibidores da ECA neste contexto. Apesar da frequência da recorrência, raramente ela determina perda do enxerto.

Em pacientes diabéticos tipo 1 com nefropatia avançada, o transplante combinado renal e pancreático (simultâneo ou sequencialmente) oferece a possibilidade de tratamento curativo, embora a experiência na literatura seja limitada, não existindo ainda recomendações estabelecidas em relação a este procedimento.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES RENAIS (ALÉM DA GLOMERULOPATIA)

1- ACIDOSE TUBULAR RENAL TIPO IV

Os pacientes diabéticos podem apresentar hipercalemia e acidose metabólica em fases iniciais da insuficiência renal. Esse fato se deve à produção deficiente de renina, levando à diminuição dos níveis de aldosterona, com consequente disfunção tubular distal. Esta síndrome, denominada *hipoaldosteronismo hiporreninêmico*, é caracterizada pela reabsorção deficiente de sódio e pela excreção inadequada de potássio e H⁺. O distúrbio acidobase resultante é a acidose metabólica hiperclorêmica (“anion-gap” normal) e hipercalemica, classificada como **acidose tubular renal tipo IV**. O tratamento pode ser feito com fludrocortisona, porém esse medicamento tem potencial de exacerbar a HAS, ICC e edema do paciente. Este assunto é abordado com maiores detalhes nos volumes II e IV.

2- INFECÇÃO URINÁRIA

A incidência de bacteriúria assintomática é cerca de **três vezes** maior em mulheres diabé-

licas do que em mulheres não diabéticas. O mesmo não se pode dizer em relação ao sexo masculino... Não se sabe exatamente se a incidência de ITU sintomática é maior nas mulheres diabéticas, contudo está bem documentado que os diabéticos possuem uma propensão muito maior para complicações (ITU complicada). Exemplos: bacteremia, sepse, pielonefrite bilateral, abscesso renal, perinefrítico ou prostático, abscesso em psoas, gangrena de Fournier. Algumas formas de ITU complicada são praticamente exclusivas do diabético: **cistite enfisematosa, pielonefrite enfisematosa, necrose de papila**. A etiologia bacteriana é semelhante a dos não diabéticos, com franco predomínio de Gram-negativos entéricos.

O tratamento da bacteriúria assintomática em diabéticos não demonstrou qualquer benefício em longo prazo, não sendo mais recomendado. A terapia da ITU sintomática segue os mesmos princípios para os não diabéticos (este assunto será abordado no módulo de Infectologia).

A **Candidúria** é um achado frequente nos diabéticos e geralmente representa colonização urinária. O tratamento deve ser considerado apenas na presença de sintomas com demonstração de doença invasiva (formação de cilindros, “bola fúngica”, visualização cistoscópica).

3- BEXIGA NEUROGÊNICA

Comum em pacientes diabéticos, frequentemente se associa a outras manifestações de polineuropatia autonômica, como hipotensão postural, gastroparesia, constipação e/ou diarreia. A estase urinária com resíduo pós-miccional elevado favorece a instalação de infecção urinária recorrente, podendo eventualmente contribuir para a progressão acelerada da nefropatia.

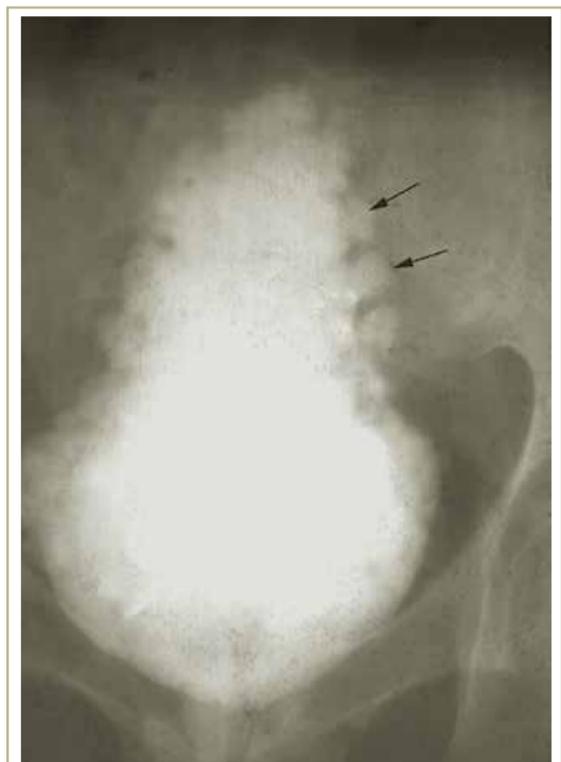


Fig. 4: Bexiga neurogênica – observar o espessamento da parede vesical e a formação dos divertículos.

Devido à ocorrência casual de outras patologias, o estudo urodinâmico deve ser indicado para confirmação diagnóstica. O uso combinado do betanecol (agonista colinérgico) e da

terazosina (antagonista alfa-adrenérgico) pode beneficiar alguns pacientes, embora não haja comprovação em estudos controlados. O autocateterismo vesical intermitente está indicado na maioria dos casos.

A possibilidade de um componente obstrutivo associado (hiperplasia prostática) deve sempre ser verificada. As drogas com efeito anticolinérgico devem ser evitadas, pois podem provocar retenção urinária aguda.

4- NEFROTOXICIDADE POR CONTRASTE RADIOLÓGICO

A utilização de contrastes iodados para a realização de tomografia computadorizada, coronariografia, arteriografias e urografia excretora, pode precipitar insuficiência renal aguda nos pacientes diabéticos com disfunção renal prévia. Recomenda-se que estes indivíduos sejam generosamente hidratados em antecipação a estes exames, de preferência utilizando soluções com bicarbonato de sódio e podendo lançar mão também da acetilcisteína antes e após o exame.

O advento de métodos especiais de estudos vasculares (como a angiressonância), que não

utilizam contraste iodado, representa uma alternativa, porém, não devemos esquecer-nos do risco da recém- descrita Fibrose Sistêmica Nefrogênica em pacientes nefropatas com TFG < 40 ml/min que recebem gadolínio (maiores detalhes no volume 2)...

PERSPECTIVAS FUTURAS

A melhor compreensão dos mecanismos moleculares implicados na nefropatia diabética, em especial a importância fundamental dos produtos glicosilados avançados, traz a perspectiva do desenvolvimento de novos grupos de drogas para prevenção das complicações tardias do diabetes, especialmente em relação aos eventos microvasculares.

Os sítios de ação potenciais incluem a inibição da glicosilação proteica não enzimática, com drogas como a aminoguanidina, a inibição da aldose redutase (evitando o acúmulo intracelular de sorbitol), com drogas como o sorbinil. Diversos estudos em modelos animais vêm testando estas intervenções com resultados animadores. Alguns estudos clínicos em humanos também já estão em andamento.

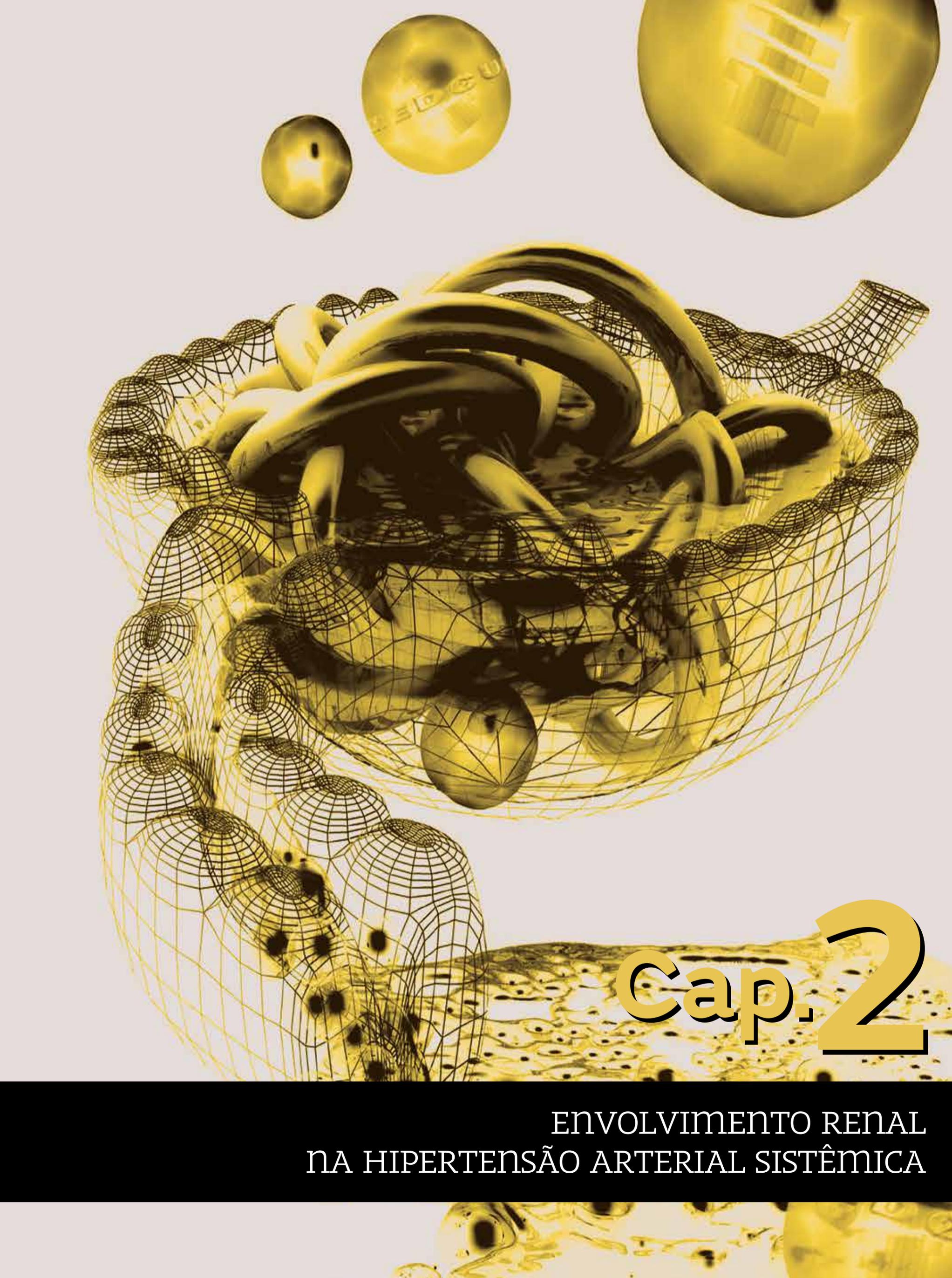
Tab. 3: Resumo das principais características evolutivas da nefropatia diabética.

HISTÓRIA NATURAL E TEMPO DE EVOLUÇÃO	PATOLOGIA	SINAIS LABORATORIAIS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS
FASE DE HIPERFLUXO (~10 ANOS)	HIPERTROFIA GLOMERULAR E TUBULAR, ESPESSAMENTO DA MEMBRANA BASAL	↑ TFG	NENHUMA	CONTROLE GLICÊMICO
FASE MICROALBUMINÚRICA (~5 A 10 ANOS)	EXPANSÃO DA MATRIZ MESANGIAL	MICROALBUMINÚRIA (ALB/CR URINÁRIA > 30 mg/g)	NENHUMA	CONTROLE GLICÊMICO INIBIDORES DA ECA OU ANTAGONISTAS ANGIO II
FASE PROTEINÚRICA (~5 A 8 ANOS)	GLOMERULOESCLEROSE DIFUSA E NODULAR	PROTEINÚRIA (PTN URINÁRIA > 300 mg/24h) EVENTUAL AUMENTO DE POTÁSSIO	HIPERTENSÃO ARTERIAL EDEMA SÍNDROME NEFRÓTICA	IECA OU AntA II ANTI-HIPERTENSIVOS ANTILIPÊMICOS DIETA RESTRITA EM PROTEÍNA
FASE DA INSUFICIÊNCIA RENAL (~3 A 5 ANOS)	GLOMERULOESCLEROSE AVANÇADA	AUMENTO DE POTÁSSIO	HIPERTENSÃO ARTERIAL EDEMA SÍNDROME NEFRÓTICA ANEMIA UREMIA INCIPIENTE	INIBIDORES DA ECA ANTI-HIPERTENSIVOS ANTILIPÊMICOS DIETA RESTRITA EM PROTEÍNA
FASE URÊMICA	(RIM TERMINAL) ESCLEROSE GLOMERULAR FIBROSE E ATROFIA TUBULOINTERSTICIAL	↑ UREIA, ↑ CREATININA ↑ POTÁSSIO E FOSFATO ↓ CÁLCIO ↑ TRÍGLICERÍDEOS ↓ HEMOGLOBINA	SÍNDROME URÊMICA FRANCA	TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL: HEMODIÁLISE DIÁLISE PERITONEAL TRANSPLANTE RENAL

Outro desafio que o futuro nos reserva consiste em disponibilizar à crescente população de diabéticos os benefícios do controle glicêmico intensivo e do tratamento adequado da hipertensão arterial, conforme demonstrado no DCCT e no UKPDS. Alcançar os objetivos recomendados é uma tarefa difícil, que envolve uma abordagem multidisciplinar e requer pacientes extremamente motivados.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, volume 39, supplement 1, January 2016.*
 2. *Taal, MW et al. Brenner and Rector's: The Kidney. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 3. *Longo, DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
 4. *Goldman, L.; Schafer, AI. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 5. *Kliegman, RM et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
 6. *VII Diretriz Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.*
 7. *Lopes, AC et al. Tratado de Clínica Médica. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.*
 8. *Lopez, FA.; Campos Jr, D. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.*
 9. *Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease – KDOQI Guidelines. American Journal of Kidney Diseases, vol. 49, n° 2, supplement 2. February 2007.*
 10. *Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—an 8-year prospective study. Rudberg S; Persson B; Dahlquist G. Kidney Int 1992 Apr;41(4):822-8.*
 11. *Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. Hotta N; Toyota T; Matsuoka K; Shigeta Y; Kikkawa R; Kaneko T; Takahashi A; Sugimura K; Koike Y; Ishii J; Sakamoto N. Diabetes Care 2001 Oct;24(10):1776-82.*
 12. *Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. Jacobsen P; Andersen S; Rossing K; Jensen BR; Parving HH. Kidney Int 2003 May; 63(5):1874-80.*
 13. *Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. Song JH; Cha SH; Lee HJ; Lee SW; Park GH; Lee SW; Kim MJ. Nephrol Dial Transplant. 2006 Mar; 21(3):683-9. Epub 2005 Dec*
 14. *Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. Locatelli F; Pozzoni P; Del Vecchio L. J Am Soc Nephrol 2004 Jan;15 Suppl 1:S25-9.*
-



Cap. 2

ENVOLVIMENTO RENAL
NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

ENVOLVIMENTO RENAL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A pesar da identificação da doença renal como **causa** de hipertensão arterial já ter ocorrido em 1836, apenas 43 anos mais tarde foi estabelecida a relação inversa: a doença renal como **consequência** da hipertensão arterial! O termo “nefroesclerose” foi criado por Theodor Fahr para descrever a lesão renal associada ao envelhecimento. Posteriormente, observou-se que se tratava do mesmo tipo de lesão presente na “nefropatia hipertensiva”.

Nefroesclerose hipertensiva (ou *nefroangioesclerose*) é o termo aplicado à lesão decorrente do efeito da hipertensão arterial sistêmica sobre os rins, afetando particularmente as pequenas artérias (arqueadas, interlobulares), as arteríolas aferentes e os glomérulos. Dois tipos de nefroesclerose hipertensiva são descritos:

- (1) Nefroesclerose hipertensiva **benigna**.
- (2) Nefroesclerose hipertensiva **maligna**.

Enquanto o segundo tipo (maligno) é uma entidade bem definida e estudada, o primeiro tipo (benigno) merece algumas considerações sobre sua “real identidade” e importância clínica...

O primeiro motivo de confusão é o fato de as alterações histopatológicas clássicas da nefroesclerose benigna também serem observadas em indivíduos idosos não hipertensos (“nefropatia senil”). O segundo problema conceitual é o fato de o diagnóstico da nefroesclerose benigna geralmente ser feito em pacientes que já apresentam insuficiência renal ($Cr > 1,5$ mg/dl), dificultando a conclusão sobre quem veio primeiro: a hipertensão ou a insuficiência renal? Será que uma glomerulopatia primária incipiente (como a GEFS idiopática) não estaria por trás de boa parte dos “supostos” casos de nefroesclerose benigna???

Muitas dúvidas vêm sendo esclarecidas... Por exemplo, já se sabe que os hipertensos da **raça negra**, quando têm queda lentamente progressiva da TFG e proteinúria $< 1,5$ g/24h, quase sempre apresentam na biópsia renal os achados clássicos da nefroesclerose benigna “pura”. Já os hipertensos leves a moderados da **raça branca**, com quadro semelhante, costumam apresentar na biópsia renal um aspecto mais sugestivo de glomerulopatia primária, como a GEFS idiopática.

*Não há dúvida quanto ao fato de que a raça negra é o principal fator de risco para nefroesclerose hipertensiva, sendo o risco oito vezes maior em comparação a pacientes brancos com os mesmos níveis tensionais... A explicação provavelmente é genética: variações no gene **ApoL1** (mais comuns em negros) aumentam a chance de lesão renal em resposta à presença de níveis pressóricos aumentados.*

A nefroesclerose hipertensiva é uma importante causa de “rins em fase terminal”. **Na população negra, é a causa mais comum de doença renal terminal**, responsável por **35-40%** dos casos. Na população branca, a nefroesclerose hipertensiva é a **segunda** causa de “rins terminais” nos EUA e na Europa (onde a primeira causa é o *diabetes mellitus*). No Brasil as estatísticas são um pouco diferentes, sendo a nefroesclerose hipertensiva a **PRIMEIRA** causa de “rins terminais” na população geral (a nefropatia diabética fica em segundo lugar em nosso meio)!

A principal explicação para a diferença no ranking de causas de IRC no Brasil e em países mais desenvolvidos é que, em nosso meio, boa parte dos diabéticos acaba falecendo de forma precoce por complicações macrovasculares (principalmente AVE e doença coronariana) antes de atingir o estágio de nefropatia diabética avançada (uma complicação microvascular relativamente tardia). Lembre-se que a microalbuminúria (marcador precoce de nefropatia diabética) anuncia um expressivo aumento no risco de eventos cardiovasculares... Em países desenvolvidos, as políticas públicas de saúde são mais eficientes que as nossas em promover redução do risco cardiovascular da população.

Existe um curioso paradoxo em relação à nefroesclerose hipertensiva: apesar de ser a primeira ou segunda maior causa de “doença renal terminal” nos centros de diálise, sabe-se que esta entidade é uma complicação *relativamente rara* da hipertensão arterial, ocorrendo em $< 2\%$ dos pacientes após cinco anos de acompanhamento. Este fato possui três explicações plausíveis: (1) o número de hipertensos é tão grande que mesmo uma pequena percentagem de nefropatia hipertensiva neste grupo resulta em número expressivamente alto de renais crônicos; (2) a taxa de progressão da insuficiência renal é extremamente lenta na nefroesclerose benigna, não aparecendo após cinco anos; (3) boa parte dos pacientes em diálise no grupo “nefropatia hipertensiva”, na verdade, teria uma nefropatia primária agravada pela hipertensão arterial.

Estudos recentes favorecem as duas primeiras hipóteses, descartando-se a terceira nos hipertensos negros. O segmento do estudo MRFIT de 322.000 pacientes hipertensos por até 16 anos mostrou que o risco de insuficiência renal crônica foi mais elevado do que o previamente documentado, além de ser proporcional ao grau de hipertensão (risco relativo de **2x** nos hipertensos leves, **6x** nos hipertensos moderados e **11x** nos hipertensos graves).

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

O marco histopatológico da nefropatia hipertensiva é o acometimento das pequenas artérias **interlobulares** e das **arteríolas aferentes** (arterioloesclerose), que são as principais estruturas renais a sofrer com o aumento da pressão hidrostática intraluminal. A redução do lúmen desses vasos provoca graus variados de isquemia glomerular e tubulointersticial. *Um conceito fundamental: a lesão glomerular da nefroesclerose NÃO é o evento inicial, mas sim secundário ao acometimento arteriolar.*

1- NEFROESCLEROSE BENIGNA

O aumento da pressão arterial em longo prazo lesa diretamente as artérias e arteríolas renais. A lesão endotelial é um dos principais fatores implicados neste processo. Dois tipos de resposta vascular são observados:

(1) **Hipertrofia da camada média** e espessamento da íntima das pequenas artérias renais (arqueadas e interlobulares) – uma resposta inicialmente adaptativa, ao “poupar” os glomérulos do aumento pressórico. Quando exagerada, a redução do lúmen das pequenas artérias renais contribui para o processo de isquemia glomerular.

(2) **Arteriolosclerose hialina (FIGURA 1)**: deposição de material hialino (derivado de proteínas plasmáticas e lipídios) na parede das arteríolas aferentes, com redução progressiva do lúmen e isquemia glomerular satélite.

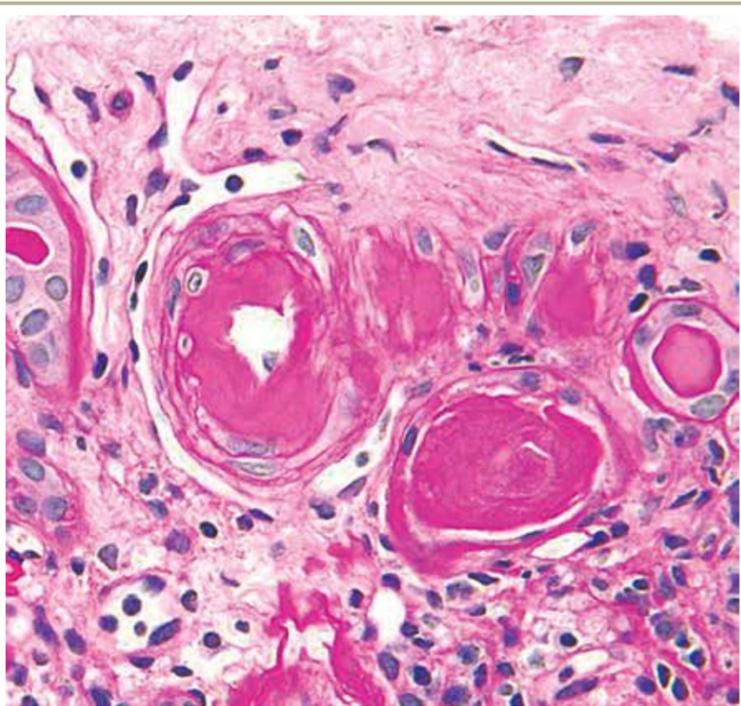


Fig. 1: Arterioloesclerose hialina. Observe a intensa deposição de material hialino (PAS positivo) na parede de algumas arteríolas intrarrenais, estreitando seus lúmens.

A isquemia glomerular leva à **glomeruloesclerose** focal global (*focal*: alguns glomérulos; *global*: o glomérulo inteiro) que, por sua vez, provoca a perda do néfron. A esclerose glomerular global pode ser subdividida em dois tipos histológicos: *solidificado* (no qual todo o tufo é homoganeamente envolvido) e *obsolescente* (no qual o tufo capilar é retraído e o restante da cápsula de Bowman é preenchido por um material colágeno-símile). O tipo solidificado é mais comum na raça negra.

Como inicialmente apenas alguns glomérulos são acometidos pela esclerose global, os remanescentes começam a hiperfiltrar, o que provoca uma nova lesão: a **glomeruloesclerose segmentar**. Os glomérulos com esclerose segmentar encontram-se hipertrofiados pelo hiperfluxo, enquanto aqueles com esclerose global estão atrofiados. A Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS), na verdade, é uma lesão secundária ao processo de nefroesclerose hipertensiva, mas não deixa de contribuir significativamente para a progressão da proteinúria e da insuficiência renal nesses pacientes.

Agora você pode entender melhor a dúvida de muitos patologistas ao analisar a biópsia de um hipertenso com proteinúria e insuficiência renal: quem veio primeiro, a nefroesclerose hipertensiva ou a GEFS?? Lembre-se de que a GEFS idiopática cursa frequentemente com hipertensão arterial secundária...

A lesão tubulointersticial contém dois componentes: o inflamatório (nefrite intersticial crônica) e o atrófico (atrofia tubular). A isquemia tubular pode alterar antígenos presentes nas células epiteliais, provocando uma espécie de injúria “autoimune”.

2- NEFROESCLEROSE MALIGNA

A nefroesclerose hipertensiva maligna é uma entidade extremamente bem documentada e já levou um grande número de pacientes ao óbito antes da era dos anti-hipertensivos. O paciente que tem este tipo de lesão renal, na verdade, apresenta uma síndrome multissistêmica, denominada “**Hipertensão Maligna**”, ou “hipertensão acelerada maligna”.

Esta síndrome é definida pelo aumento abrupto dos níveis tensionais, atingindo valores > **120-130 mmHg** para a PA diastólica e > **200-220 mmHg** para a PA sistólica, e provocando graves lesões de órgãos-alvo, particularmente retinopatia hipertensiva grau III (hemorragias em “chama de vela” e exsudatos moles esparsos) ou grau IV (papiledema). O edema agudo de pulmão hipertensivo, a encefalopatia hipertensiva e a nefroesclerose maligna são apenas componentes da síndrome (que podem ou não estar presentes).

Na macroscopia, podemos encontrar rins de tamanho aumentado e múltiplas petéquias corticais (“rins com picada de pulga”), decorrentes da rotura de pequenos vasos. Dois tipos de lesão surgem na parede das *arteríolas aferentes* e *artérias interlobulares*:

(1) **Necrose fibrinoide** – depósito de material eosinofílico composto por fibrina, muitas vezes contendo infiltrado inflamatório (leucócitos), surgindo a nomenclatura **arteriolite necrosante**.

(2) **Arterioloesclerose hiperplásica (FIGURA 2)** – espessamento da média devido à proliferação concêntrica de células musculares lisas entremeadas a um depósito laminar de colágeno (lesão em “bulbo de cebola”).

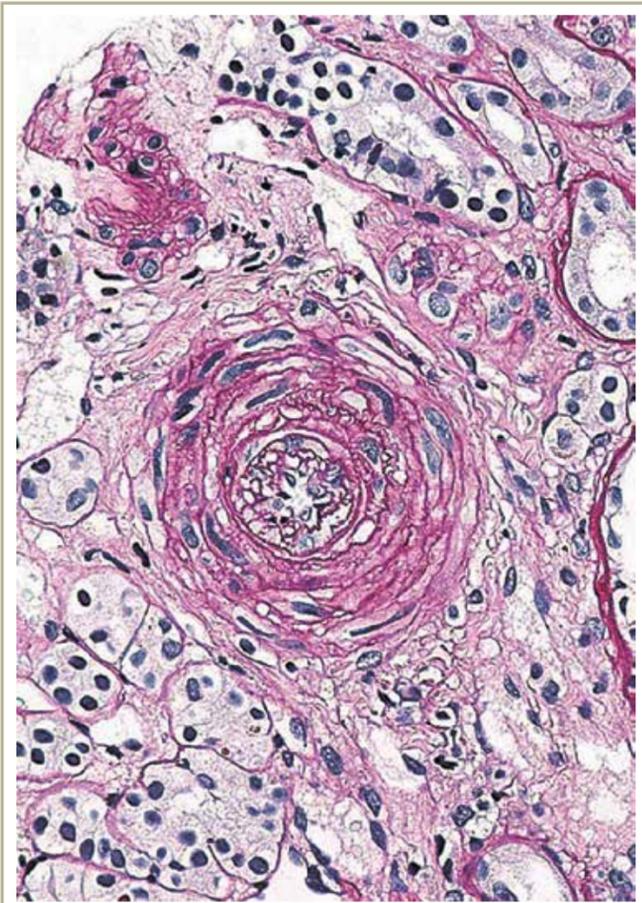


Fig. 2: Arterioesclerose hiperplásica. Observe o espessamento “em bulbo de cebola” na parede de uma arteríola intrarrenal.

A insuficiência renal rapidamente progressiva se instala pela acentuada isquemia glomerular difusa, provocando síndrome urêmica grave e necessidade de diálise. Os glomérulos apresentam necrose isquêmica, trombose intracapilar e infiltração neutrofílica (**glomerulonefrite necrosante**). Esta glomerulite explica a hematuria (que inclusive pode ser macroscópica), a proteinúria significativa (por vezes na faixa nefrótica) e o eventual aparecimento de cilindros hemáticos e leucocitários. A trombose capilar contribui para a degradação mecânica de hemácias, o que leva a uma anemia microangiopática, com presença de esquizócitos (fragmentos de hemácia) na periferia.

A isquemia glomerular estimula a liberação de renina, fazendo aumentar a angiotensina II e, conseqüentemente, a aldosterona. Este fenômeno contribui para o aumento progressivo da pressão arterial nesses pacientes (um ciclo vicioso).

A **hipocalcemia** é descrita em conjunto com uma alcalose metabólica, explicada pela elevação dos níveis de aldosterona (hiperaldosteronismo). Contudo, em estágios mais avançados, a acidose metabólica da própria síndrome urêmica acaba obscurecendo os efeitos do hiperaldosteronismo, e o indivíduo desenvolve acidose hipercalêmica.

Não tratada, a nefroesclerose maligna culmina em semanas ou meses no “estado de rins terminais”, uma condição irreversível de falência renal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

1- NEFROESCLEROSE BENIGNA

O diagnóstico clínico da nefroesclerose benigna deve ser feito em um hipertenso de longa

data, com elevação da creatinina sérica que apresenta *alguns* dos critérios a seguir:

- (1) Retinopatia grau I ou II.
- (2) Hipertrofia ventricular esquerda.
- (3) Sedimento urinário relativamente normal.
- (4) Proteinúria < 1,5 g/24h (média de 500 mg/24h).
- (5) Leve redução do tamanho renal.
- (6) Insuficiência renal lentamente progressiva.
- (7) Exclusão de outras causas de nefropatia crônica.

Os principais diagnósticos diferenciais a serem excluídos são as doenças renais primárias (ex: glomerulopatias), a nefropatia isquêmica por estenose bilateral de artéria renal e uma forma mais branda do ateroembolismo por colesterol. No primeiro caso, deve-se atentar para o nível de proteinúria em 24h. Se > **1,5 g**, uma nefropatia primária deve ser afastada por biópsia renal!

A nefroesclerose benigna frequentemente cursa com proteinúria de pequena monta, porém, pode evoluir com proteinúria elevada (> 1,5 g/24h) em 40% dos casos, com 20% na faixa nefrótica (> 3,5 g/24h). Outra alteração possível na sedimentoscopia é a hematuria microscópica.

A nefropatia isquêmica deve ser investigada nos pacientes com risco alto ou intermediário para estenose de artéria renal, principalmente em idosos de raça branca que apresentam piora súbita da hipertensão e da função renal. Neste caso, a revascularização renal pode levar à melhora da função renal ou pelo menos a uma estabilização do quadro.

2- NEFROESCLEROSE MALIGNA

O paciente (geralmente negro, ou branco com hipertensão secundária) cursa com hipertensão muito grave (PA diastólica > 120 mmHg) e progressiva, associada a insuficiência renal, proteinúria acentuada (> 4 g/24h em 30% dos casos), hematuria micro ou macroscópica e lesões retinianas compatíveis com hipertensão acelerada-maligna (grau III ou IV). O sedimento urinário pode revelar também sinais de lesão glomerular, como a presença de cilindros hemáticos, piocitários e granuloses. Encefalopatia hipertensiva pode estar presente, assim como anemia hemolítica microangiopática. Na ausência de outra nefropatia que explique este quadro, o diagnóstico de nefroesclerose maligna se impõe. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a crise renal da esclerodermia, ateroembolismo por colesterol, estenose bilateral de artéria renal, GNDA e Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU).

T RATAMENTO

1- NEFROESCLEROSE BENIGNA

O tratamento se baseia no controle pressórico com medicações anti-hipertensivas. É importante frisar que, por razões desconhecidas, alguns pacientes evoluem para insuficiência renal lentamente progressiva, a despeito de um controle

pressórico adequado... Mas pelo menos o tratamento anti-hipertensivo reduz o declínio da taxa de filtração glomerular mesmo nesses pacientes.

Qual é o anti-hipertensivo de escolha no tratamento da nefrosclerose benigna?

O estudo AASK (*African-American Study of Kidney Disease and Hypertension*) comparou inibidores da ECA (ramipril) com betabloqueadores (metoprolol) e antagonistas de cálcio diidropiridínicos (amlodipina) no tratamento de negros com nefrosclerose hipertensiva benigna comprovada por biópsia renal. O resultado foi bastante favorável aos IECA (risco de falência renal 22% menor que o metoprolol e 38% menos que a amlodipina)... Estudos subsequentes demonstraram que tanto os IECA quanto os BRA (Bloqueadores do Receptor AT1 de Angiotensina II) promovem o que se chama de “nefroproteção” em portadores de qualquer forma de insuficiência renal crônica proteinúrica (independente da etiologia): ao induzirem vasodilatação preferencial da arteríola eferente, diminuem a pressão intraglomerular e a proteinúria, desse modo prevenindo ou atrasando a evolução para rins em estado terminal! Logo, **IECA ou BRA são as drogas de primeira escolha no tratamento da nefropatia hipertensiva proteinúrica**. Em pacientes que não apresentam proteinúria, qualquer anti-hipertensivo comprovadamente eficaz em reduzir a morbimortalidade cardiovascular relacionada à hipertensão pode ser usado, sendo a preferência geral pelos diuréticos tiazídicos (pois são baratos, seguros e eficazes).



Vale ressaltar que > 2/3 dos hipertensos necessitam de duas ou mais drogas para um adequado controle pressórico. Neste momento, podemos lançar mão de qualquer classe de anti-hipertensivo que seja comprovadamente eficaz em reduzir a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares (tiazídicos, IECA, BRA, antagonistas de cálcio). O recente estudo ONTARGET, no entanto, deixou claro que existe uma combinação que deve ser evitada: IECA + BRA... Um bloqueio radical do sistema renina-angiotensina-aldosterona, conquanto promova reduções mais intensas na proteinúria (pela menor pressão intraglomerular alcançada), aumenta o risco de efeitos adversos (ex: queda na TFG, hipercalemia), aumentando, por conseguinte, a morbimortalidade dos pacientes tratados! Logo, a combinação IECA + BRA deve ser evitada!!!

Qual é a “meta pressórica” no tratamento da nefrosclerose benigna?

Referências recentes - como o *guideline* norte-americano de HAS, o *VIII Joint* - preconizam como meta nesses doentes uma **PA < 140 x 90 mmHg**. Alguns *guidelines* mais antigos, como

o KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), recomendam que se o portador de nefropatia apresentar proteinúria superior a 500-1.000 mg/dia, a PA seja mantida *abaixo de 130 x 80 mmHg*.

2- NEFROSCLEROSE MALIGNA

Considerada uma “emergência hipertensiva”, seu tratamento se baseia no rápido controle da pressão arterial com drogas parenterais. O controle criterioso e precoce da PA pode “salvar” o rim do paciente, impedindo a evolução para rins terminais...

Existem algumas regras a serem seguidas: (1) a pressão arterial diastólica deve ser reduzida em, no máximo, **25% nas primeiras 2-6 h**, tendo como alvo inicial uma pressão diastólica entre **100-105 mmHg**; (2) em seguida, a pressão deve ser reduzida ao alvo em 2-3 meses. Uma queda abrupta > 25% do valor inicial, ou para valores < 100 mmHg de diastólica, pode provocar isquemia cerebral, miocárdica e/ou renal! O motivo é que nas “emergências hipertensivas” a autorregulação do fluxo sanguíneo nestes territórios encontra-se prejudicada, não ocorrendo vasodilatação compensatória para manter o fluxo quando de uma queda exagerada da PA...

Durante o tratamento inicial da nefrosclerose hipertensiva maligna, mesmo respeitando-se a queda progressiva da PA, pode haver uma discreta piora da função renal. O motivo é a piora transitória da isquemia glomerular, pois as arteríolas aferentes ainda se encontram obstruídas, necessitando de altos níveis pressóricos para manter a perfusão dos glomérulos. A conduta, nesse momento, é manter o tratamento anti-hipertensivo... Após alguns dias, a função renal começará efetivamente a melhorar, já que a lesão arteriolar (necrose fibrinoide) vai desaparecendo paulatinamente.

Muitos pacientes que precisaram de diálise podem não mais depender deste procedimento, pela recuperação de seus rins. Um estudo feito com 54 pacientes em diálise por nefrosclerose maligna mostrou que cerca de 20% não necessitava mais do método após o rígido controle pressórico.

Quais são os anti-hipertensivos recomendados no tratamento da nefrosclerose maligna?

A fase inicial (primeiras 2-6h) necessita de drogas parenterais, como o **nitroprussiato de sódio** ou outros (nicardipina, labetalol, hidralazina); a segunda fase do tratamento exige o início de medicamentos orais regulares, permitindo o “desmame” das drogas parenterais. Os IECA devem ser dados com cuidado, pela possibilidade de estenose bilateral de artéria renal (importante diagnóstico diferencial).

QUADRO DE CONCEITOS I	
A HAS compromete diariamente qual estrutura renal?	Os vasos renais, mais precisamente as Arteríolas Aferentes .
Qual o nome do processo de lesão destes vasos?	Arterioloesclerose .
Este tipo de dano renal ocorre em alguma outra situação?	Sim, pode acontecer com o processo normal de envelhecimento.
Quais são as consequências desta esclerose arteriolar?	Estreitamento da luz das arteríolas acometidas, com isquemia glomerular e tubulointersticial.
Existe predominância em algum grupo?	Sim, é mais comum em negros.
Existe algum fator genético associado?	Sim, mutações no gene ApoL1 , que são mais frequentes em negros.
Quais são as diferentes formas de apresentação?	Nefroesclerose Benigna. Nefroesclerose Maligna.
Pode haver lesão glomerular? De qual tipo?	Sim, na N. benigna, ocorre Glomeruloesclerose Focal e na N. maligna, ocorre Glomerulonefrite isquêmica necrosante .

NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA BENIGNA

ENTENDA SEU MECANISMO DE LESÃO	1	O processo de esclerose das arteríolas leva à isquemia crônica do parênquima renal (glomérulos e tubulointerstício).
	2	Com o passar dos anos (e décadas), esta isquemia acaba sendo responsável pela destruição de néfrons (Glomeruloesclerose Focal Global).
	3	Em função desta perda, os néfrons sobreviventes (em ambos os rins) acabam sendo sobrecarregados.
	4	A hiperfiltração compensatória que se estabelece nos glomérulos remanescentes justifica o desenvolvimento de outra alteração renal clássica da HAS: a Glomeruloesclerose Focal e Segmentar secundária .
ENTENDA SEU TRATAMENTO		1- Controle adequado da PA (qualquer anti-hipertensivo de primeira linha). Alvo: PA < 140 x 90 mmHg. Portadores de doença renal crônica “proteinúrica” (> 500-1.000 mg/dia): o alvo pode ser uma PA < 130 x 80 mmHg (obrigatório uso de IECA ou BRA).
		2- Sempre usar IECA <u>ou</u> BRA se surgir proteinúria.
		3- Não associar IECA + BRA no mesmo paciente.

NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA MALIGNA

Em qual situação ela pode se desenvolver?	Em pacientes com hipertensão muito grave (Diastólica > 120 mmHg).
Qual é o quadro clínico? Quando suspeitar?	Pacientes com surto hipertensivo grave, desenvolvendo insuficiência renal rapidamente progressiva. Pode haver proteinúria (muitas vezes nefrótica) e hematuria (macro ou microscópica).
Que alterações classicamente a acompanham?	Retinopatia grau III (Hemorragias) ou IV (Papiledema).
Qual é o aspecto histopatológico típico da lesão desenvolvida?	Necrose fibrinoide da parede vascular. Lesão arteriolar em “Bulbo de Cebola” (Arteriolosclerose hiperplásica).
Qual é o aspecto macroscópico típico da lesão desenvolvida?	Rim com aspecto de “picada de pulga”.
Após suspeita clínica, como deve ser feita a abordagem?	A Nefroesclerose Maligna é uma “Emergência Hipertensiva”. O paciente deve ser internado no CTI e a PA reduzida com drogas parenterais.
O que costuma acontecer quando a PA é controlada?	Piora temporária da insuficiência renal (geralmente por alguns dias).

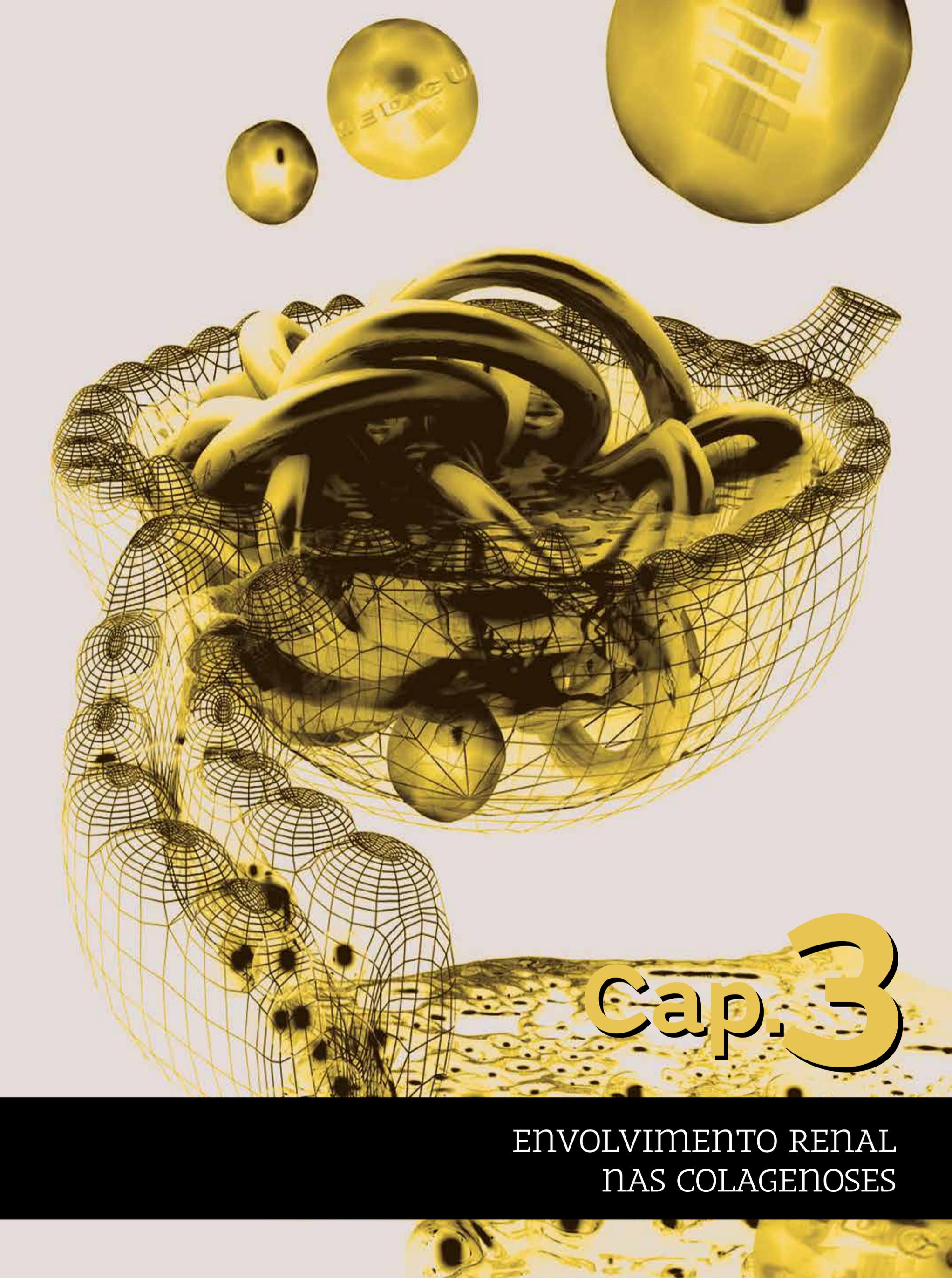
SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.

2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
 8. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547.
 9. Perneger, TV, Klag, MJ, Feldman, HI, Whelton, PK. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993; 269:1272.
 10. Churchill, PC, Churchill, MC, Bidani, AK, et al. Genetic susceptibility to hypertension-induced renal damage in the rat. Evidence based on kidney-specific genome transfer. *J Clin Invest* 1997; 100:1373.
 11. Freedman, BI, Iskandar, SS, Appel, RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:207.
 12. Innes, A, Johnston, PA, Morgan, AG, et al. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med* 1993; 86:271.
 13. Harvey, JM, Howie, AJ, Lee, SJ, et al. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992; 340:1435.
 14. Zucchelli, P, Zuccala, A. Primary hypertension – how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:223.
 15. Gamble, CN. The pathogenesis of hyaline arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1986; 122:410.
 16. Thadhani, R, Pascual, M, Nickleleit, V, et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet* 1996; 347:231.
 17. Ono, H, Ono, Y, Frohlich, ED. L-arginine reverses severe nephrosclerosis in aged spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17:121.
 18. Schmeider, RE, Veelken, R, Gatzka, CD, et al. Predictors for hypertensive nephropathy: Results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 13:357.
 19. Hall, WA, Kusek, JW, Kirk, KA, et al. Short-term effects of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:720.
 20. Hollenberg, NK, Swartz, SL, Passan, DR, Williams, GH. Increased glomerular filtration rate after converting-enzyme inhibition in essential hypertension. *N Engl J Med* 1979; 301:9.
 21. Mitchell, HC, Smith, RD, Cutler, RB, et al. Racial differences in the renal response to blood pressure lowering during chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:897.
 22. Klag, MJ, Whelton, PK, Randall, BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13.
 23. Lazarus, JM, Bourgoigne, JJ, Buckalew, VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. *Hypertension* 1997; 29:641.
 24. Gaede, P, Vedel, P, Parving, H-H, Pedersen, O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes melitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617
 25. Lee, HC, Mitchell, HC, Van Dreal, P, Pettinger, WA. Hyperfiltration and conservation of renal function in hypertensive nephrosclerosis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:68.
-



Cap. 3

ENVOLVIMENTO RENAL
NAS COLAGENOSAS

ENVOLVIMENTO RENAL NAS COLAGENOSSES

I - LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Como veremos no material de “Reumato”, o LES é uma doença inflamatória autoimune, multissistêmica, que acomete especialmente mulheres jovens. Dos onze critérios diagnósticos, pelo menos quatro são necessários para a confirmação da doença. O “critério renal” é definido pela presença de pelo menos um dos seguintes achados: (1) *proteinúria* persistente > 500 mg/24h ou $\geq 3+$ no EAS, ou (2) sedimento urinário contendo *cilindros celulares* (hemáticos, leucocitários, epiteliais ou granulados).

A nefrite lúpica é uma complicação frequente no LES (> 70% em algum momento na evolução da doença). O envolvimento renal nesta colagenose se dá principalmente nos **glomérulos** (“Glomerulopatia Lúpica”), local onde se depositam os imunocomplexos produzidos durante a atividade da doença. Contudo, outras estruturas renais também podem ser afetadas (vasos sanguíneos, túbulos e interstício).

O espectro clínico da nefrite lúpica varia de discretas alterações na sedimentoscopia até síndrome nefrótica, GN rapidamente progressiva e rins terminais. De todas as manifestações sistêmicas do LES, o comprometimento renal é sem dúvida aquela que mais influi na morbimortalidade da doença, merecendo, portanto, rastreamento criterioso. O quadro abaixo lista as principais manifestações renais do LES.

MANIFESTAÇÕES DA NEFROPATIA LÚPICA

- 1- ALTERAÇÕES NO EXAME DE URINA
 - PROTEINÚRIA > 500 mg/24h
(50% DE TODOS OS CASOS DE LES)
 - CILINDROS CELULARES
(50% DE TODOS OS CASOS DE LES)
 - HEMATÚRIA DISMÓRFICA
- 2- SÍNDROME NEFRÓTICA
(25% DE TODOS OS CASOS DE LES)
- 3- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA
(5-10% DE TODOS OS CASOS DE LES)

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A formação de imunocomplexos e sua deposição glomerular, levando à ativação do complemento e quimiotaxia de células inflamatórias, são peças fundamentais na gênese da glomerulonefrite lúpica. Estes imunocomplexos podem se formar na circulação e “cair” nos glomérulos, ou podem se formar diretamente nestes últimos, pela ligação de um anticorpo circulante a um antígeno ali presente (formação *in situ*)... Dentre os imunocomplexos mais encontrados, destaca-se aquele formado pela ligação do **DNA dupla-hélice** (“ds” ou *double strand*,

em inglês) com seu autoanticorpo (o anti-DNAs, ou “anti-DNA nativo”).

A ativação do complemento é a regra na glomerulite lúpica, sendo bem demonstrada pelos depósitos de C3, C4 e C1q, indicando o envolvimento tanto da via clássica (C4) quanto da via alternativa (C3). A imunofluorescência mostra ainda depósitos de IgG, IgM e IgA.

De fato, a histopatologia da nefrite lúpica é variável, e possui como característica a capacidade de mudança (em 15-40% dos casos), com evolução ou involução do padrão histológico, de forma espontânea ou terapêutica... A atual classificação histopatológica da nefrite lúpica pode ser apreciada na **Tabela 1**.

Tab. 1: Classificação da nefrite lúpica pela Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) e Sociedade de Patologia Renal (RPS).

CLASSE	DESCRIÇÃO
I	Mesangial Mínima
II	Mesangial Proliferativa
III	Focal (< 50% dos glomérulos) (A) Lesões Ativas: Proliferativa Focal. (A/C) Lesões Ativas e Crônicas: Proliferativa e Esclerosante Focal. (C) Lesões Inativas Crônicas com cicatrizes: Esclerosante Focal.
IV	Difusa (> 50% dos glomérulos) (A) Lesões Ativas: Proliferativa Difusa. (A/C) Lesões Ativas e Crônicas: Proliferativa e Esclerosante Difusa. (C) Lesões Inativas Crônicas com cicatrizes: Esclerosante Difusa. Esta classe se subdivide em tipos segmentar (S) ou global (G)
V	Membranosa
VI	Esclerosante avançada

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da nefrite lúpica dependem do tipo histológico da glomerulopatia. Analise com cuidado a **Tabela 2**, onde listamos as principais características clínicas de cada classe histológica.

TESTES SOROLÓGICOS

A presença de anticorpos **anti-DNA dupla-hélice** num paciente com LES está fortemente

associada ao desenvolvimento de lesão renal! A atividade da doença renal pode (e deve) ser monitorizada acompanhando-se os níveis séricos do anticorpo anti-DNAs e também os níveis séricos do complemento total (CH50) e seus componentes (C3 e C4).

EVOLUÇÃO CLÍNICA

O prognóstico da nefrite lúpica é variável e depende essencialmente da classe histológica (Tabela 3), ainda que outros parâmetros, como grau de proteinúria e azotemia, também sejam importantes... Como veremos a seguir, o tratamento pode influir positivamente no prognóstico das formas graves de nefrite lúpica.

Mas aí vem a grande pergunta... *Temos que biopsiar o rim de todo paciente com lúpus e sinais clinicolaboratoriais de nefropatia?*

Na maioria dos estudos realizados, a biópsia renal foi capaz de adicionar informações úteis e confiáveis quanto ao prognóstico da nefrite lúpica, incluindo, além da classe, a análise dos índices de atividade e cronicidade. Entretanto, a biópsia renal NÃO está indicada em todos os casos!

Vamos dar um exemplo prático. Imagine um paciente lúpico com sedimento urinário sugestivo de glomerulite (proteinúria, hematúria dismórfica, cilindúria), mas com proteinúria na faixa subnefrótica e função renal normal. Se houver uma pronta resposta ao tratamento com corticoide (prednisona) em baixas doses, podemos praticamente excluir a lesão classe IV (proliferativa difusa) e, portanto, a biópsia renal será desnecessária. No outro extremo, temos um paciente lúpico que evolui com síndrome nefrótica e insuficiência renal rapidamente progressiva. Neste caso, o tratamento deve ser iniciado para a classe IV de forma empírica – fazer ou não biópsia não mudará esta conduta...

Os dois exemplos acima foram de quadros renais muito característicos, que restringiram o diagnóstico a uma determinada classe histológica. Entretanto, em boa parte dos casos, o quadro clinicolaboratorial não é capaz de prever corretamente a classe histológica e, portanto, não é suficiente para ditar a melhor conduta terapêutica. Estas situações estão bem exemplificadas no Quadro de Conceitos II, que deve ser lido com bastante atenção...

Tab. 2: Descrição clínica das diferentes classes de glomerulopatia lúpica.

CLASSE I: MESANGIAL MÍNIMA

Paciente assintomático do ponto de vista renal. Este estágio é pouco encontrado na prática.

CLASSE II: MESANGIAL PROLIFERATIVA (10-20%)

Os achados clínicos são geralmente brandos e incluem **proteinúria < 1 g/24h e hematúria** discreta com creatinina sérica e TFG normais. Títulos elevados de anticorpo anti-DNA e complemento sérico baixo podem estar presentes.

CLASSE III: PROLIFERATIVA FOCAL (10-20%)

É caracterizada por alterações proliferativas (hipercelularidade) focais (menos de 50% dos glomérulos). Há predomínio de depósitos **subendoteliais**. Áreas de **necrose fibrinoide** e alguns **crescentes** podem ser visualizados. Hipertensão, proteinúria > 1 g/24h e hematúria estão geralmente presentes. Cerca de 25% dos pacientes apresenta síndrome nefrótica e/ou elevação da creatinina sérica, em diversos graus de insuficiência renal. Tem gravidade intermediária entre as classes II e IV, e pode evoluir com a histologia de GEFS ou se “transformar” a qualquer momento na classe IV.

CLASSE IV: PROLIFERATIVA DIFUSA (40-60%)

Esta é a mais grave e também a mais comum dentre todas as lesões renais do LES, caracterizando-se pela presença de alterações proliferativas globais em mais de 50% dos glomérulos. Há um grande número de depósitos **subendoteliais** (tipo predominante), subepiteliais e mesangiais. Áreas de **necrose fibrinoide** e formação de **crescentes** são comuns. Anticorpos anti-DNA em títulos elevados, com complemento sérico baixo, são a regra. Clinicamente, quase todos os pacientes apresentam hipertensão arterial, proteinúria nefrótica, hematúria e insuficiência renal. Alguns pacientes evoluem com a síndrome de GN rapidamente progressiva.

CLASSE V: MEMBRANOSA (10-20%)

A lesão glomerular pode ser indistinguível da nefropatia membranosa idiopática, com espessamento da parede capilar glomerular, depósitos **subepiteliais** predominantes, e subendoteliais e mesangiais em menos número. Clinicamente, os pacientes costumam apresentar proteinúria nefrótica, porém, com discreta hematúria e insuficiência renal pouco expressiva e de evolução lenta. Franca síndrome nefrótica ocorre em 60% dos casos. As manifestações trombóticas são muito comuns, em especial a trombose de veia renal. Pode haver consumo de complemento, ao contrário da forma idiopática!!! Quanto maior a proteinúria, pior o prognóstico...

CLASSE VI: GLOMERULONEFRITE ESCLEROSANTE AVANÇADA (5%)

Enquadram-se nesta classe as biópsias cujas alterações mais proeminentes giram em torno da esclerose glomerular. É um estágio final de lesão renal do LES, resultante de dano imunológico e não imunológico secundário ao reduzido número de néfrons funcionantes.

F
O
C
A
I
S

D
I
F
U
S
A
S

Tab. 3: Prognóstico das várias formas de lesão renal ativa do LES.

CLASSE	DESCRIÇÃO
I	Nenhum.
II	Excelente Curso e Prognóstico.
III	Proliferação leve – bom prognóstico – 5% evolui para IRC em 5 anos. Proliferação grave* – prognóstico ruim – semelhante à classe IV.
IV	Pior prognóstico de todas as classes. O tratamento agressivo com corticoides/imunossupressores fez com que a sobrevida renal aumentasse de menos de 60% em 5 anos para até 90% em 5 anos.
V	A sobrevida renal neste grupo é de aproximadamente 90% em 5 anos e 70% em 10 anos. Entretanto, os pacientes com síndrome nefrótica, creatinina elevada, hipertensão, cor negra e/ou mudança do padrão histológico obtiveram um pior prognóstico.

* Alguns pacientes podem evoluir ao longo do tempo para classe IV.

QUADRO DE CONCEITOS I

Antes de decorar uma lista de indicações para a realização de biópsia renal no LES pondere sobre a seguinte afirmativa: a biópsia renal estará indicada sempre que seu resultado for supostamente capaz de modificar o tratamento, isto é, na situação em que o quadro clínico-laboratorial nos deixar em dúvida entre classes histológicas distintas, com tratamento e prognóstico diferentes (desse modo demandando uma confirmação precisa). *Subtratar uma classe histológica mais grave pode resultar em perda renal irreversível...*

QUADRO DE CONCEITOS II

	INDICAÇÃO DE BIÓPSIA	MOTIVO DA INDICAÇÃO
1	Presença de anormalidades leves no exame de urina, não sugestivas de uma classe específica, mas refratárias a baixas doses de prednisona (0,5 mg/kg/dia).	Diferenciar: Mesangial (II) ou Focal (III) de Proliferativa Difusa oligossintomática (IV).
2	Proteinúria nefrótica com escórias normais.	Diferenciar: Proliferativa Difusa (IV) de Membranosa (V).
3	Aumento lentamente progressivo das escórias.	Diferenciar: Proliferativa Difusa (IV) ou Membranosa (V) de Esclerosante avançada (VI).

T RATAMENTO DA LESÃO RENAL

Os portadores de nefrite **mesangial** possuem excelente prognóstico e não necessitam de terapêutica específica para o dano renal.

Nos pacientes com **nefrite proliferativa focal** (classe III), o tratamento dependerá da gravidade do achado histológico... Aqueles com lesões proliferativas esparsas (< 25% dos glomérulos), sem áreas de necrose fibrinoide ou crescentes, possuem bom prognóstico e geralmente respondem a um curto período de corticoterapia oral isolada (60 mg/dia de prednisona na primeira semana, depois, desmame para 15 mg/dia ao longo de 3 meses, com manutenção dessa dose por mais 3 meses). Quando os achados histológicos revelarem lesões glomerulares mais disseminadas, com necrose e formação de crescentes, devemos instituir terapêutica similar a da nefrite proliferativa difusa.

A nefrite **proliferativa difusa** (classe IV), como já assinalado, é a forma mais grave e mais frequente de doença renal lúpica, exigindo medidas agressivas na tentativa de se evitar o desenvolvimento de “rins terminais”. A base terapêutica da nefrite lúpica grave é a associação de corticoide + imunossupressores!

A maneira de ministrar os corticosteroides depende de como a doença se manifesta... Naqueles com glomerulonefrite rapidamente progressiva, a melhor conduta é a pulsoterapia com *metilprednisolona* (1 g – 500 mg IV/dia por três dias), para atingir o efeito mais rapidamente. Nos pacientes com evolução mais arrastada, pode-se iniciar o tratamento com *prednisona* oral 1 mg/kg/dia, reduzindo-se paulatinamente após a estabilização do quadro renal.

Os imunossupressores devem ser prontamente iniciados, pois seu efeito só começa a aparecer por volta de 14 dias, atingindo um máximo após o primeiro mês de tratamento.

O tratamento deve ser dividido em duas fases: (1) indução de remissão e (2) manutenção. Na indução, o imunossupressor de escolha é a **ciclofosfamida**, administrada sob a forma de pulsos mensais, na dose 1 g/m², durante 6 meses. O uso diário da ciclofosfamida via oral aparentemente tem a mesma eficácia terapêutica, porém, se associa a mais efeitos adversos. O **mofetil micofenolato** também pode ser usado na indução, pela via oral, e segundo evidências recentes ele seria preferencial à ciclofosfamida em pacientes negros e hispânicos. As

drogas de escolha na terapia de manutenção são o **mofetil micofenolato** (preferencial para todos os pacientes na atualidade) e a **azatioprina** (alternativa), usados por 18 a 24 meses (ou mais, se necessário) em associação ao glicocorticoide. A ciclosporina pode ser utilizada como terceira escolha. Ensaio clínico randomizado e controlado, além de metanálises, NUNCA demonstraram benefício com a plasmáfereze no tratamento da nefrite lúpica!

O tratamento da nefrite membranosa (classe V) permanece controverso... Pacientes assintomáticos não requerem tratamento. A remissão espontânea ocorre em 50% dos casos! A doença moderada geralmente responde à corticoterapia isolada (1 mg/kg/dia de prednisona). Naqueles que não respondem, e evoluem com piora da função renal e síndrome nefrótica grave, os imunossupressores estão indicados. Os IECA e BRA são benéficos no controle da proteinúria e da hipertensão arterial, e os diuréticos melhoram o edema associado. Estatinas são empregadas para controlar a hipercolesterolemia. É importante atentar para o risco cardiovascular aumentado que acompanha a nefropatia lúpica (ex: síndrome nefrótica, que promove dislipidemia) – sempre pesquise os fatores de risco para *aterosclerose*, tão comuns nesses doentes! O alvo pressórico para os portadores de nefropatia lúpica proteinúrica é uma PA < 130 x 80 mmHg. Deve-se objetivar também uma redução da proteinúria de pelo menos 60% em relação ao basal ou, se possível, para um nível abaixo de 500 mg/dia.

Tab. 4: Tratamento da nefrite lúpica.

Classe	DESCRIÇÃO
I	Nenhum.
II	Nenhum. Se surgirem indícios clínicos – Biopsiar de novo para avaliar mudança de classe.
III	Lesão branda: Corticoides em baixas doses. Lesão grave: tratar igual à classe IV.
IV	Imunossupressão agressiva (corticoides em altas doses + ciclofosfamida ou micofenolato).
V	Iniciar corticoide para tentar remissão da S. nefrótica. Sem resposta: associar citotóxico.

No acompanhamento dos portadores de nefrite lúpica, todo cuidado é pouco com os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados, que são descritos na **Tabela 5**.

A resposta ao tratamento deve ser monitorada com parâmetros clínicos e laboratoriais. Os mais usados são: EAS, proteinúria, clearance de creatinina, complemento sérico e título do anti-DNA dupla hélice.

Apesar da terapia imunossupressora, cerca de **20%** dos pacientes com nefrite lúpica grave

evolui para rins em fase terminal, necessitando de diálise ou transplante renal. Os resultados do transplante são bons, sendo a recorrência da nefrite um evento incomum.

Tab. 5: Efeitos colaterais dos imunossupressores.

GLICOCORTICOIDES
Obesidade
Intolerância à glicose
Miopatia
Osteoporose
Doença ulcerosa péptica
Pancreatite
Catarata
Glaucoma
Psicose
Acne
Alopécia
Surgimento de estrias
Insuficiência suprarrenal (suspensão abrupta)
AZATIOPRINA
Toxicidade medular (monitorar periodicamente com hemograma)
Hepatotoxicidade
Aumento do risco de malignidades (como linfoma não Hodgkin e leucemias)
MICOFENOLATO
Intolerância gastrointestinal
Toxicidade medular
Aumento de risco de malignidades (principalmente desordens linfoproliferativas)
CICLOFOSFAMIDA
Cistite hemorrágica
Carcinoma de bexiga
Leucopenia
Náuseas e vômitos
Insuficiência ovariana e azospermia

II - ESCLERODERMIA

A Esclerodermia (ou Esclerose Sistêmica Progressiva) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por fibrose, distúrbios degenerativos e lesões vasculares que acometem a pele, articulações, músculos esqueléticos e vários órgãos internos, principalmente coração, pulmão, trato gastrointestinal e o rim.

Existem três padrões clínicos da doença esclerodérmica: (1) forma cutânea limitada ou síndrome CREST, (2) forma cutânea difusa e (3) forma visceral exclusiva. O envolvimento renal se faz presente nas duas últimas formas.

Na grande maioria dos casos, as manifestações renais só aparecem após o surgimento de outras características clínicas da doença – somente cerca de 5% dos pacientes abre o quadro com lesão renal isolada. Com base em estudos de autópsia, entretanto, percebeu-se que a incidência de doença renal na esclerodermia aproxima-se a 80%.

Quais são as estruturas renais primariamente acometidas pela esclerodermia? São as **artérias arqueadas, interlobulares e arteríolas aferentes**. A lesão, denominada *endarterite proliferativa*, é caracterizada pela proliferação celular da camada íntima, adelgaçamento da média e deposição de colágeno na adventícia (semelhante à nefrosclerose hipertensiva). Áreas de necrose fibrinoide e microinfartos na parede das arteríolas aferentes podem ser encontradas. As alterações glomerulares são geralmente inespecíficas e secundárias à isquemia. Podemos encontrar múltiplos infartos corticais e glomeruloesclerose, com depósitos imunes, além de atrofia tubulointersticial.

Hipertensão arterial é um achado bastante comum. Nada que nos surpreenda! O acometimento difuso e progressivo das pequenas artérias renais provoca isquemia renal, estimulando a secreção de renina.

O envolvimento renal da esclerodermia pode ser dividido clinicamente em dois padrões distintos: (1) forma crônica e (2) forma aguda ou “*crise renal da esclerodermia*”.

FORMA CRÔNICA

Nesta forma, o curso é indolente, havendo alterações discretas no sedimento e proteinúria subnefrótica durante vários anos. A lesão glomerular *secundária* justifica esses achados. Pode ou não haver hipertensão arterial. Quando surge azotemia, a doença progride rápido, evoluindo para rins em fase terminal numa média de 1 ano.

FORMA AGUDA

A “*crise renal da esclerodermia*” é um evento agudo, potencialmente reversível, definido pelo início súbito de hipertensão arterial acelerada maligna, associada à insuficiência renal aguda rapidamente progressiva. A incidência desta “*crise*” varia entre **5-15%**, e os pacientes com a

forma cutânea difusa da doença são os mais frequentemente acometidos, ocorrendo geralmente nos primeiros cinco anos do diagnóstico (precoce). Os sintomas estão relacionados à elevação da pressão arterial, como cefaleia, retinopatia hipertensiva, encefalopatia e insuficiência ventricular esquerda (com edema agudo de pulmão) e ao desenvolvimento de síndrome urêmica, que quase sempre indica diálise. A proteinúria é universal, mas raramente nefrótica, e o sedimento urinário revela hematúria e cilindros celulares, podendo, todavia, ser normal.

Outras manifestações clínicas importantes da “*crise renal da esclerodermia*” incluem a *anemia hemolítica microangiopática* (que pode preceder a crise) e a *trombocitopenia*, ambas comuns a outras formas de hipertensão maligna.

Mas qual é a origem desta “crise”?

Acredita-se que seja causada por uma espécie de “fenômeno de Raynaud” dos rins: os pacientes experimentam um vasoespasmio renal severo, especialmente das *artérias interlobulares* (**FIGURA 1**), determinando isquemia cortical difusa. A consequência é a ativação generalizada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, numa forma periférica de hipertensão renovascular. A atividade de renina plasmática está bastante aumentada durante a “*crise*”.

Do ponto de vista histopatológico, observa-se nefrosclerose arteriolar acelerada, muito semelhante à observada na nefrosclerose hipertensiva maligna. Os rins estão ligeiramente reduzidos, e os infartos corticais cuneiformes com hemorragias petequiais são comuns. As arteríolas aferentes apresentam arterioloesclerose hiperplásica (lesão em “bulbo de cebola”) e há áreas de necrose fibrinoide em sua parede. A necrose glomerular e nefrite tubulointersticial isquêmica são evidentes.

Antes do advento dos **inibidores da ECA**, nos anos 80, a maioria dos acometidos morria em função das complicações hipertensivas, no período de um a três meses.

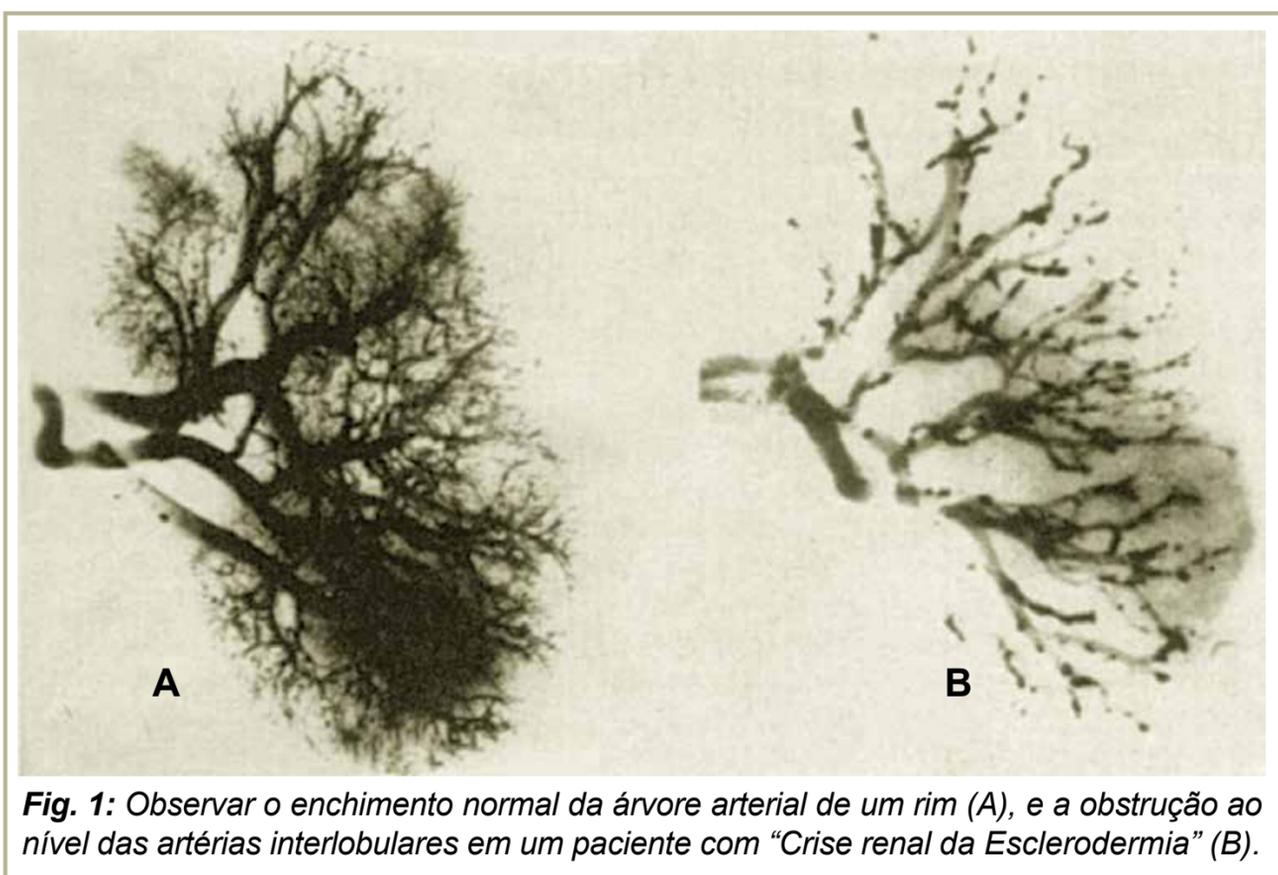


Fig. 1: Observar o enchimento normal da árvore arterial de um rim (A), e a obstrução ao nível das artérias interlobulares em um paciente com “*Crise renal da Esclerodermia*” (B).

Os principais fatores de risco para esta forma fulminante de acometimento renal são: (1) sexo masculino, (2) raça negra, (3) forma cutânea difusa com rápida disseminação nos primeiros 2-3 anos, (4) presença de atrito em tendões periféricos, (5) autoanticorpos contra RNA polimerase I e/ou RNA polimerase III e (6) uso recente de corticoide em altas doses... Por outro lado, um fator que se associa ao baixo risco de crise renal (“fator de proteção”) é a presença de *anticorpos anticentrômero*.

TRATAMENTO DA LESÃO RENAL

Em relação à “crise renal da esclerodermia”, o aspecto mais importante, que define o prognóstico, é a sua detecção precoce seguida do rápido controle da pressão arterial.

Os **inibidores da ECA** são a classe de escolha, e o **captopril** é a droga preferida, por ser aquela que foi mais estudada. Devem ser administrados inicialmente em doses baixas (captopril 6,25 a 12,5 mg 8/8h) com aumento progressivo até a normalização da pressão arterial (obtida preferencialmente nos três primeiros dias). É impressionante o quanto esta classe de drogas reduz a letalidade desses pacientes! Vale lembrar que a piora da função renal após a normalização da pressão arterial **deve ser esperada** e que a continuação dos IECA é fundamental para a sua recuperação posterior.

A “crise renal da esclerodermia” deixou de ser a causa mais comum de óbito da forma cutânea difusa ou visceral da doença, devido ao sucesso do tratamento (quando instalado precocemente). Agora a pneumopatia esclerodérmica (fibrose pulmonar) passou a liderar...

Quando não se consegue o controle pressórico após dose máxima dos IECA, outros anti-hipertensivos podem ser utilizados, principalmente os antagonistas do cálcio. De uma forma geral os diuréticos devem ser evitados, pois a queda da volemia aumenta ainda mais os níveis séricos de renina (através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Os corticosteroides e outros imunossupressores não são úteis, e podem agravar o dano renal (lembre-se: uso de corticoide é fator de risco para *crise renal da esclerodermia*)... Nos pacientes que evoluem com síndrome urêmica, métodos dialíticos devem ser realizados (hemodiálise ou diálise peritoneal). Nos casos que evoluem para doença renal terminal e irreversível, o transplante renal tem sido uma medida de sucesso, porém, recomenda-se que ele seja considerado somente após **1 ano** de terapia renal substitutiva. O motivo é que muitos pacientes, mesmo necessitando de diálise por longos períodos, acabam recuperando a função renal desde que continuem utilizando os IECA corretamente (existem relatos de pacientes que saíram da hemodiálise até 18 meses após o início do tratamento dialítico!!!)...

A forma crônica de lesão renal da esclerodermia também se beneficia parcialmente com o uso dos IECA e controle rígido da pressão arterial, pois tais medidas reduzem a sobrecarga dos néfrons remanescentes.

Tab. 6: Características da crise renal da esclerodermia.

- 1- Hipertensão Arterial Acelerada.
- 2- Insuficiência Renal Rapidamente Progressiva (a creatinina aumenta diariamente).
- 3- Aumento da atividade da renina plasmática (em 90% dos casos > que 2 vezes o normal).
- 4- Anemia Hemolítica Microangiopática e Trombocitopenia em quase 50% dos pacientes.
- 5- Insuficiência Cardíaca Congestiva e Derrame Pericárdico assintomático são comuns.

III - SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídeo (SAAF) é um distúrbio caracterizado pela ocorrência de trombozes vasculares recorrentes, abortos de repetição e trombocitopenia associados à elevação persistente dos níveis de anticorpos antifosfolipídeos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β_2 glicoproteína I). Várias outras manifestações clínicas podem ocorrer como resultado de eventos trombóticos (em veias e/ou artérias), incluindo distúrbios da pele, válvulas cardíacas e sistema nervoso central.

A SAAF pode ser classificada em primária, quando não conseguimos identificar a razão do surgimento dos anticorpos contra os fosfolipídios, ou secundária, quando associada a outras condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, medicamentos e infecções. Apesar destas diferenças etiológicas, os aspectos clínicos são semelhantes em ambos os grupos.

O acometimento dos rins ocorre em cerca de **25%** dos pacientes com SAAF. A lesão é caracterizada por trombose dos vasos sanguíneos renais, que pode ocorrer em qualquer ponto do sistema, desde os capilares glomerulares até as artérias ou veias renais principais. *Nos glomérulos, podemos observar uma lesão bastante semelhante à encontrada na síndrome hemolítico-urêmica (uma doença trombótica intraglomerular).* Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, este padrão glomerular está presente em 10% das biópsias renais, associado ou não a outras manifestações de nefropatia lúpica!!!

Na presença de biópsia renal com padrão histológico compatível com nefropatia associada à SAAF (isto é, trombose da microvasculatura), excluídos outros diagnósticos diferenciais, esse resultado satisfaz o critério diagnóstico de “trombose” da SAAF, necessitando então apenas da positividade dos anticorpos antifosfolipídeos em duas ocasiões distintas, separadas por um intervalo mínimo de 12 semanas, para diagnosticar a síndrome (maiores detalhes no bloco de Reumato).

As manifestações renais mais frequentes são: proteinúria (às vezes na faixa nefrótica), hipertensão arterial e piora progressiva da função renal. Trombose de veia renal cursa com dor em flanco, insuficiência renal aguda e hematúria/proteinúria. A obstrução arterial leva ao infarto renal agudo.

O tratamento crônico da SAAF deve ser realizado com **anticoagulação** plena para o resto da vida do paciente. Estudos comparando a anticoagulação com INR entre 2-3 ou 3-4 não mostraram benefício consistente da anticoagulação mais intensa em todos os pacientes. Desse modo, no uso do warfarin (anticoagulante oral), a princípio deve-se ter como objetivo um INR entre **2-3**. Agentes imunossupressores e corticosteroides não estão indicados no tratamento crônico de manutenção, porém, nos casos em que o paciente se apresenta com **insuficiência renal aguda** por microangiopatia trombótica (trombose intraglomerular difusa), o tratamento deve ser feito com **plasmaférese + pulsoterapia** com metilprednisolona (1g IV 1x/dia por três dias). Como veremos no bloco de Reumato, em tais casos – geralmente relacionados à SAAF catastrófica, isto é, SAAF + disfunção aguda trombótica de três ou mais órgãos – é preciso tratar também qualquer fator desencadeante que venha a ser identificado (ex.: infecções).

IV - SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória autoimune crônica, na qual as glândulas exócrinas do corpo sofrem destruição progressiva resultante da invasão por linfócitos e plasmócitos, num processo que compromete caracteristicamente as glândulas lacrimais e salivares. Embora na maioria dos casos a doença se restrinja ao envolvimento das glândulas exócrinas, pode ocorrer o comprometimento de vários órgãos, principalmente os pulmões, trato gastrointestinal, tireoide, articulações e rins.

A síndrome de Sjögren pode ser primária ou secundária (associada a outras doenças autoimunes, mais comumente a artrite reumatoide). *As manifestações extraglandulares, como a lesão renal, são mais frequentes na forma primária de doença.*

O acometimento renal ocorre em cerca de **10-25%** dos pacientes com síndrome de Sjögren, podendo causar duas alterações básicas, representadas na **Tabela 7**.

Em resumo, podemos afirmar que o tipo de lesão renal mais comum e característico desta colagenose é a **nefrite intersticial crônica**, marcada pelo surgimento de algumas síndromes tubulares, como a síndrome de Fanconi (disfunção do túbulo proximal), a acidose tubular renal tipo I e o diabetes insipidus nefrogênico (formas de disfunção do túbulo distal) – maiores detalhes sobre essas síndromes na apostila Nefro 2.

Um pequeno número de pacientes pode apresentar glomerulopatia por imunocomplexos. A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I e a glomerulopatia membranosa são as lesões esperadas.

Insuficiência renal significativa como resultado da nefrite intersticial é extremamente rara na síndrome de Sjögren. Os glicocorticoides (ex.: prednisona 1 mg/kg/dia, máx. 60 mg/dia) são indicados nesses casos. Nos pacientes que se tornam cortico-dependentes (isto é, o desmame da medicação resulta em recidiva da nefrite), deve-se trocar o esquema para uma droga menos tóxica em longo prazo, como a azatioprina (1-2 mg/kg/dia). A acidose tubular renal deve ser tratada com reposição de citrato de potássio por via oral (1-2 mEq/kg/dia); o citrato é convertido em bicarbonato pelo fígado, corrigindo a acidemia, a hipocalemia, e revertendo a tendência à nefrolitíase. Pacientes com glomerulonefrite por imunocomplexo e síndrome de Sjögren são tratados com corticosteroides e imunossupressores.

V - ARTRITE REUMATOIDE

Os rins podem ser acometidos nos pacientes com artrite reumatoide através de três mecanismos básicos: (1) manifestação direta da própria doença; (2) desenvolvimento de amiloidose secundária ao estado inflamatório crônico e (3) como consequência dos medicamentos nefrotóxicos utilizados em seu tratamento. A **Tabela 8** resume os principais distúrbios renais dos pacientes com artrite reumatoide.

Tab. 7: Lesão renal na síndrome de Sjögren.

NEFRITE INTERSTICIAL LINFOCITÁRIA	Infiltração linfocitária caracterizada por defeitos da função tubular, como a <i>acidose tubular renal distal</i> (acidemia, dificuldade na acidificação da urina, hipercalcúria com desenvolvimento de nefrolitíase e hipocalemia) e o <i>diabetes insipidus nefrogênico</i> (poliúria aquosa e polidipsia, por resistência do túbulo coletor aos efeitos do ADH). Menos comumente pode haver um defeito tubular proximal (síndrome de Fanconi).
GLOMERULONEFRITE POR IMUNOCOMPLEXOS	Mais rara e geralmente relacionada à forma secundária. Quando se suspeita de glomerulonefrite por imunocomplexos, é prudente suspeitar de LES ou crioglobulinemia mista associadas.

Tab. 8: Lesão renal na artrite reumatoide.

RELACIONADA DIRETAMENTE COM A ARTRITE REUMATOIDE	
Glomerulonefrite Membranosa	
Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial	
Glomerulonefrite Crescêntica e Necrotizante	
Vasculite Necrotizante	
RELACIONADA AO ESTADO INFLAMATÓRIO CRÔNICO (mais comum)	
Amiloidose Renal (tipo AA)	
RELACIONADA AOS AGENTES TERAPÊUTICOS	
OURO	Glomerulonefrite membranosa
PENICILAMINA	Glomerulonefrite membranosa Glomerulonefrite crescêntica Doença de lesão mínima
AINES	Nefrite Intersticial Aguda + Doença de Lesão Mínima
DROGAS ANALGÉSICAS	Necrose de Papila Nefrite Intersticial Crônica
CICLOSPORINA	Alteração Isquêmica Crônica

A forma mais clássica de acometimento renal na AR é a **amiloidose secundária (tipo AA)**, pela deposição glomerular da proteína amiloide A em forma de fibrilas Vermelho-Congo positivas. Atualmente, vale dizer, a amiloidose secundária se tornou relativamente infrequente nesses indivíduos, graças aos novos regimes terapêuticos que promovem um melhor controle da atividade inflamatória. A amiloidose será revista com detalhes no volume III de Reumatologia... Só para adiantar: a glomerulopatia amiloide costuma se manifestar com **síndrome nefrótica**, perda progressiva da função renal e rins de tamanho aumentado (nefromegalia).

Os sais de ouro e a D-penicilamina, como vimos no Volume I, podem levar à proteinúria ou síndrome nefrótica por glomerulopatia membranosa. Os AINE derivados do ácido propiônico (fenoprofeno, cetoprofeno etc.) estão associados a uma forma de nefropatia que combina lesão mínima com nefrite intersticial aguda.

Apesar de manifestações clínicas de doença renal serem raras na artrite reumatoide, o encontro de alterações histopatológicas não é incomum. Mais de 25% dos pacientes com artrite reumatoide que são submetidos à biópsia renal revelam nefrite mesangial, com proliferação celular e depósitos de IgM e IgA (raramente de IgG) e complemento. O *clearance* glomerular do fator reumatoide já foi implicado na gênese destas alterações.

Outra forma de glomerulopatia descrita na artrite reumatoide é glomerulonefrite necrosante que ocorre na ausência de vasculite sistêmica,

associada à formação de crescentes, geralmente sem deposição de imunocomplexos (GN pauci-imune). O tratamento pode ser tentado com prednisona e ciclofosfamida.

Aqueles que desenvolvem vasculite sistêmica, quase sempre associada a altos títulos de fator reumatoide, podem experimentar alterações renais semelhantes as da poliarterite nodosa clássica. Inflamação e necrose acometem vasos de médio calibre do leito arterial renal, podendo levar à necrose glomerular isquêmica.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. Weening JJ; D'Agati VD; Schwartz MM; Seshan SV; Alpers CE; Appel GB; Balow JE; Brujijn JA; Cook T; Ferrario F; Fogo AB; Ginzler EM; Hebert L; Hill G; Hill P; Jennette JC; Kong NC; Lesavre P; Lockshin M; Looi LM; Makino H; Moura LA; Nagata M. *Kidney Int* 2004 Feb;65(2):521-30.
8. Balow, JE, Austin HA, 3rd. *Maintenance therapy for lupus nephritis—something old, something new*. *N Engl J Med* 2004; 350:1044.

9. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. Ginzler EM; Dooley MA; Aranow C; Kim MY; Buyon J; Merrill JT; Petri M; Gilkeson GS; Wallace DJ; Weisman MH; Appel GB. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2219-28.
10. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). Finazzi G; Marchioli R; Brancaccio V; Schinco P; Wisloff F; Musial J; Baudo F; Berrettini M; Testa S; D'Angelo A; Tognoni G; Barbui T. *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):848-53.
11. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. Crowther MA; Ginsberg JS; Julian J; Denburg J; Hirsh J; Douketis J; Laskin C; Fortin P; Anderson D; Kearon C; Clarke A; Geerts W; Forgie M; Green D; Costantini L; Yacura W; Wilson S; Gent M; Kovacs MJ. *N Engl J Med* 2003 Sep 18;349(12):1133-8.
12. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
13. Rothfield, N. Clinical features of SLE. In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley, WN, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1981.
14. Nossent, HC, Henzen-Logmans, SC, Vroom, TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:970.
15. Leehey, DJ, Katz, AI, Azaran, AH, et al. Silent diffuse lupus nephritis: Long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1983; 2(1 Suppl 1):188.
16. Huong, DL, Papo, T, Beauvils, H, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:148.
17. Berden, JH. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52:538.
18. Appel, GB, Silva, FG, Pirani, CL, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57:371.
19. Schwartz, MM, Kawala, KS, Corwin, H, Lewis, EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274.
20. Lee, HS, Mujais, SK, Kasinath, BS, et al. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1984; 77:612.
21. Najafi, CC, Korbet, SM, Lewis, EJ, et al. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59:2156.
22. Rich, SA. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon. *J Clin Invest* 1995; 95:219.
23. Kashgarian, M. Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45:928.
24. Fries, JW, Mendrick, DL, Rennke, HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34:333.
25. Hulse, M, Goldstein, R, Scully, L, et al. Anti-ribosomal P antibodies in SLE: A case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74:252.
26. Ben-Yehuda, A, Rasooly, L, Bar-Tana, R, et al. The urine of SLE patients contains antibodies that bind to the laminin component of the extracellular matrix. *J Autoimmun* 1995; 8:279.
27. Akashi, Y, Yoshizawa, N. Participation of histones and ubiquitin in lupus nephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37:462.
28. Lefkowitz, JB, Gilkeson, GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus. *Current concepts and continuing controversies*. *Arthritis Rheum* 1996; 39:894.
29. Vlahakos, DV, Foster, MH, Adams, S, et al. Anti-DNA antibodies form immune deposits at distinct glomerular and vascular sites. *Kidney Int* 1992; 41:1690.
30. D'Andrea, DM, Coupaye-Gerard, B, Kleyman, TR, et al. Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens. *Kidney Int* 1996; 49:1214.
31. Budhai, L, Oh, K, Davidson, A. An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with SLE. *J Clin Invest* 1996; 98:1585.
32. Schur, PH. IgG subclasses – A review. *Ann Allergy* 1987; 58:59.
33. Schur, PH, Monroe, M, Rothfield, N. The gamma G subclass of antinuclear and antinucleic acid antibodies. *Arthritis Rheum* 1972; 15:174.
34. Fries, JW, Mendrick, DL, Rennke, HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34:333.
35. Hulse, M, Goldstein, R, Scully, L, et al. Anti-ribosomal P antibodies in SLE: A case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74:252.



Cap. 4

ENVOLVIMENTO RENAL
NAS VASCULITES

ENVOLVIMENTO RENAL NAS VASCULITES

O envolvimento renal é extremamente comum nas diversas formas de vasculite! Este interessante grupo de doenças será revisto com detalhes na apostila “Reumatologia III”... Neste momento, não obstante seu grau de conhecimento sobre o assunto concentre-se apenas em entender as lesões renais produzidas por tais doenças.

Para tanto, inicialmente é preciso recordar um conceito básico: *vasculites se caracterizam pela presença de inflamação (e em alguns casos, necrose) na parede dos vasos sanguíneos...*

Este processo – além de promover alterações inflamatórias sistêmicas (como febre, perda ponderal, fadiga, etc.) – também se acompanha de sinais e sintomas secundários à isquemia de órgãos específicos. No caso dos rins, as manifestações decorrem de:

- 1- Estenose arterial/arteriolar, provocando isquemia.
- 2- Trombose, causando necrose tecidual.
- 3- Fragilidade da parede vascular, levando à formação de aneurismas ou sua rotura (hemorragias teciduais).

Tab. 1: Nomenclatura das vasculites – adaptada da Chapel Hill Consensus Conference.

VASCULITE DE GRANDES VASOS *	
Arterite de células Gigantes (temporal)	Arterite Granulomatosa da aorta e seus principais ramos com predileção para os ramos extracranianos da artéria carótida. Frequentemente envolve a artéria temporal. Incide em pacientes com mais de 50 anos.
Arterite de Takayasu	Inflamação granulomatosa da aorta e seus principais ramos. Usualmente acomete mulheres jovens (9:1).
VASCULITE DE VASOS DE MÉDIO CALIBRE **	
Poliarterite Nodosa Clássica	Inflamação Necrosante de vasos de médio calibre (em território renal, mesentérico, coronariano, pele, nervo periférico, etc.), sem glomerulonefrite ou comprometimento de capilares, arteríolas ou vênulas.
Doença de Kawasaki	Arterite envolvendo artérias de médio calibre (coronárias) e pequenas artérias. Entretanto, aorta e veias podem também ser comprometidas. Ocorre em crianças.
VASCULITE DE PEQUENOS VASOS ***	
Granulomatose de Wegener (ANCA+)	Inflamação granulomatosa envolvendo o trato respiratório, e vasculite necrosante comprometendo vasos pequenos (arteríolas, capilares e vênulas) e de médio calibre (artérias). Glomerulonefrite necrosante é comum.
Síndrome de Churg-Strauss (ANCA+)	Inflamação granulomatosa e rica em eosinófilos envolvendo o trato respiratório, e vasculite necrosante afetando vasos pequenos (arteríolas, capilares e vênulas). Asma e eosinofilia são frequentes.
Poliangeíte Microscópica ou <i>Poliarterite Microscópica</i> (ANCA+)	Vasculite necrosante com pouco ou nenhum depósito imune, afetando vasos pequenos. Glomerulonefrite necrosante é muito comum. Arterite necrosante comprometendo vasos de médio calibre pode estar presente. Capilarite pulmonar com hemorragia alveolar é frequente.
Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite com depósitos predominantes de IgA, afetando vasos pequenos. Tipicamente envolve pele, intestino e glomérulo e está associada à artrite ou às artralguas.
Vasculite da Crioglobulinemia Mista	Vasculite com crioglobulinas e depósitos imunes comprometendo vasos pequenos. Glomérulo e pele são frequentemente acometidos.
Angeíte Leucocitoclástica Cutânea	Forma cutânea isolada, sem glomerulonefrite ou manifestações sistêmicas.

(*) *Grandes vasos: aorta e seus principais ramos.*

(**) *Vasos de médio calibre: artérias viscerais (renais, coronárias, mesentéricas, hepáticas, etc.).*

(***) *Pequenos vasos: vênulas, capilares, arteríolas e ramos arteriais intraparenquimatosos que se conectam com arteríolas.*

ATENÇÃO: *Algumas vasculites de pequenos vasos podem envolver vasos de médio calibre. Vasculites de grandes vasos jamais afetam pequenos vasos, mas também podem envolver vasos de médio calibre.*

Como as vasculites são classificadas? A *Chapel Hill Consensus Conference* (**Tabela 1**), definiu o sistema classificatório mais utilizado na prática. Dividem-se as vasculites pelo tamanho dos vasos mais acometidos! Em algumas entidades acrescenta-se o termo *necrosante*, para indicar que a ocorrência de necrose da parede vascular é esperada... Exemplos desta última situação: Poliarterite Nodosa clássica (PAN), granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e poliangeíte microscópica (ou PAN microscópica). Pelo fato de as vasculites necrosantes serem as mais graves, neste capítulo as estudaremos primeiro.

O tamanho do vaso afetado é de fundamental importância para as manifestações renais das vasculites!!! O acometimento de pequenos vasos costuma cursar com **glomerulite** (ex.: Wegener, PAM, Churg-Strauss). Por outro lado, vasculites que comprometem vasos de médio e grande calibre têm preferência pelas artérias renais principais e interlobares, gerando **estenoses intercaladas a aneurismas** (ex.: poliarterite nodosa clássica), com isquemia glomerular secundária...

I - VASCULITES NECROSANTES

A principal manifestação renal das vasculites sistêmicas necrosantes como grupo é a **insuficiência renal aguda**, que com frequência necessita de diálise e se acompanha de hipertensão arterial grave, esta última mediada por hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver adiante).

Como já dissemos, entidades que “preferem” pequenos vasos costumam comprometer diretamente os capilares glomerulares... Elas se apresentam com um quadro clinicolaboratorial semelhante ao das glomerulonefrites (no caso, Glomerulonefrites Rapidamente Progressivas – GNRP), destacando-se a presença de sedimento urinário “ativo” e combinações variadas de hematuria dismórfica, leucocitúria, cilindros hemáticos, leucocitários e proteinúria, usualmente na faixa subnefrótica. A causa dos achados é a inflamação e necrose glomerular, sendo a injúria mediada tanto por mecanismos autoimunes quanto por isquemia (decorrente do estreitamento arteriolar – glomerulite isquêmica). Exemplos de doenças neste grupo são a granulomatose de Wegener, a poliangeíte microscópica e a síndrome de Churg-Strauss.

Por outro lado, na poliarterite nodosa clássica (PAN) apenas as artérias musculares (médio calibre) se encontram envolvidas, levando, classicamente, a um quadro de isquemia glomerular **SEM** necrose inflamatória, isto é, IRA com sedimento urinário “inocente”, sem sinais de glomerulonefrite (ex.: sem hematuria dismórfica ou cilindros hemáticos)...

Vale lembrar que um dado laboratorial, descoberto em 1982, que muito contribuiu para o diagnóstico e classificação das vasculites necro-

santes é a identificação de autoanticorpos contra antígenos localizados no citoplasma de neutrófilos (ANCA – *Antibodies to Neutrophil Cytoplasmic Antigens*). Anticorpos contra a *proteinase 3* definem o **c-ANCA** (padrão “citoplasmático” de imunofluorescência), que se encontra presente, de maneira quase que exclusiva, na granulomatose de Wegener. A presença de anticorpos contra a *mieloperoxidase* caracteriza o **p-ANCA** (padrão “perinuclear”). Este último é observado em outras vasculites necrosantes que não a granulomatose de Wegener, como a poliarterite microscópica e a síndrome de Churg-Strauss.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

A granulomatose de Wegener é uma vasculite sistêmica granulomatosa que afeta pequenos e médios vasos. Os tecidos e órgãos preferencialmente acometidos são as vias aéreas superiores (seios paranasais), os pulmões e os rins (“síndrome pulmão-rim”).

A doença predomina numa faixa etária em torno de 40 anos (podendo afetar qualquer idade acima dos 15 anos), com uma relação masculino/feminino de 1:1 e forte predomínio em brancos.

O envolvimento renal ocorre em **80%** dos casos, e se manifesta como uma **glomerulite**. Os achados laboratoriais são os de uma síndrome nefrítica, com sedimento bastante rico (proteinúria, hematuria dismórfica e cilindrúria). A função renal costuma ser prejudicada (IRA).

A pesquisa de ANCA é positiva em 80% dos pacientes ao diagnóstico, mas durante acompanhamento outros 10% tornam-se positivos (total = **90%**). O padrão encontrado é o **c-ANCA** (citoplasmático). Em formas limitadas da doença (ex.: em 25% dos casos onde só há lesões nas vias aéreas), bem como na doença inativa, o ANCA tende a ser positivo num menor percentual de pacientes (**60-70%**). A biópsia renal revela glomerulite focal e segmentar pauci-imune (pouco ou nenhum depósito imune na pesquisa por imunofluorescência), com áreas de necrose fibrinoide e formação de crescentes – GNRP tipo III.

O tratamento deve ser prontamente iniciado com a associação de corticoide (ex.: *metilprednisolona* em “pulsoterapia”) + imunossupressores (droga de escolha: *ciclofosfamida*), num esquema terapêutico agressivo muito parecido com o tratamento de “indução da remissão” da nefrite lúpica grave (classe IV)... A **plasmaférese** (medida obrigatória na síndrome de Goodpasture) está indicada nos pacientes que apresentam: (1) anticorpo anti-MBG positivo, (2) insuficiência renal grave, dependente de diálise, com sinais de atividade inflamatória na biópsia renal e (3) hemorragia alveolar. Ela melhora o prognóstico renal, mas não o prognóstico em relação à sobrevivência! Posteriormente, o paciente deverá ser mantido com tratamento de manutenção por **12 a 18 meses**, lançando mão de drogas menos tóxicas (azatioprina, metotrexate) e desmame progressivo do corticoide.

QUADRO DE CONCEITOS I *A Granulomatose de Wegener*

Qual é a lesão renal na granulomatose de Wegener (GW)?	Glomerulonefrite necrosante focal e segmentar, com pouco ou nenhum depósito imune (pauci-imune).
As manifestações de síndrome nefrítica são sempre as primeiras a surgir?	Não. Somente em 20% dos casos de GW, as manifestações renais abrem o quadro.
Qual é o quadro clínico clássico da GW?	Comprometimento de vias aéreas superiores (rinorreia purulenta, perfuração de septo nasal), vias aéreas inferiores (dor torácica, hemoptise, tosse) e rim (hematúria dismórfica, insuficiência renal aguda).
O ANCA está presente?	Sim. O padrão c-ANCA é visto em 90% dos casos ativos.

A recorrência da lesão renal nos pacientes tratados é vista em 30% dos casos. Apesar da persistência de altos títulos de ANCA parecer ser preditiva para recorrência em alguns casos, esta relação não é fidedigna o bastante a ponto de justificar mudanças de conduta em pacientes assintomáticos (isto é, mesmo com altos títulos de ANCA, no paciente em tratamento de manutenção, não se deve aumentar a dose dos imunossupressores).

Nos casos que evoluem com “rins terminais” o transplante é uma excelente opção, já que a recidiva da glomerulite é rara no enxerto...

POLIARTERITE MICROSCÓPICA

Inicialmente, a poliarterite microscópica (PAM) foi considerada uma variante da poliarterite nodosa clássica (PAN), que tinha como principal particularidade o fato de acometer pequenos vasos justificando lesão aguda de glomérulos (glomerulite) e capilares pulmonares (hemorragia alveolar) – alterações não encontradas na PAN clássica... No entanto, a partir da *Chapell Hill Consensus Conference*, a PAM passou a ser reconhecida como entidade independente, verdadeiramente distinta da PAN!

Trata-se de uma doença que acomete adultos velhos, em torno de 50 anos, com ligeiro predomínio no sexo masculino. As arteríolas,

capilares e vênulas são seus principais “alvos”, no entanto, o comprometimento de artérias de tamanho médio (viscerais) eventualmente é observado. A poliarterite microscópica tem se revelado uma importante (se não a principal) causa da “síndrome pulmão-rim” entre as vasculites! Além do acometimento renal (presente em 80% dos casos), o paciente costuma apresentar hemorragia alveolar, lesões cutâneas por venulite leucocitoclástica e mononeurite múltipla...

Manifestações clínicas típicas da granulomatose de Wegener (ex.: sinusite, cavitação pulmonar) também podem ocorrer. Eventualmente, a diferenciação clínica entre estas entidades só pode ser feita com a biópsia: na GW existe GRANULOMA na parede vascular, um tipo de lesão ausente na PAM!!!

Por outro lado, tal como na granulomatose de Wegener, o envolvimento renal se dá sob a forma de uma *glomerulite focal e segmentar necrosante crescêntica*, revelando-se pauci-imune à imunofluorescência. O ANCA é positivo em cerca de **70-80%**, geralmente com o padrão **p-ANCA** (perinuclear). Raramente o c-ANCA é observado...

O tratamento também tem como base o emprego de corticosteroides + imunossupressores, de forma semelhante à granulomatose de Wegener. A plasmaférese pode igualmente ser benéfica nos casos com evolução renal fulminante e/ou hemorragia pulmonar.

QUADRO DE CONCEITOS II *A Poliarterite Microscópica*

Quais são as manifestações características da poliangeíte microscópica?	Insuficiência renal e hemorragia pulmonar.
Qual é a lesão renal predominante?	Glomerulonefrite necrosante segmentar pauci-imune com formação de crescentes.
O ANCA se encontra presente?	Sim, em 80% dos casos, e o padrão é o p-ANCA.
Qual é a principal causa de síndrome pulmão-rim, dentre as vasculites primárias?	Poliarterite microscópica.
Cite outras causas de comprometimento renal e hemorragia pulmonar.	Síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener e leptospirose (Doença de Weil).

POLIARTERITE NODOSA CLÁSSICA

A poliarterite nodosa clássica (PAN) é uma vasculite de artérias de médio calibre que afeta pacientes em torno de 50 anos de idade e predomina em homens. Seu achado mais característico é a formação de estenoses segmentares intercaladas com aneurismas nas principais artérias viscerais (territórios mesentérico, hepático, renal e coronariano, “estranhamente” poupando os vasos pulmonares). À biópsia observa-se inflamação *neutrofílica* na parede destes vasos, acompanhada de necrose fibrinoide na camada íntima. Na mesma artéria podem coexistir áreas de inflamação ativa e segmentos já em fase cicatricial (fibrose). As estenoses podem progredir determinando lesões isquêmicas atroficas de vários órgãos... No segmento inflamado também pode haver formação de trombo, gerando infarto agudo dos órgãos e tecidos envolvidos (ex.: isquemia êntero-mesentérica, infarto renal, IAM).

São comuns os sintomas constitucionais, além de lesões cutâneas (nódulos, úlceras, placas), mononeurite múltipla (pelo acometimento do *vasa nervorum*) e orquite (**Tabela 2**).

Tab. 2: Achados clínicos na poliarterite nodosa.

Febre
Perda ponderal
Hipertensão arterial sistêmica
Insuficiência renal
Dor abdominal, isquemia mesentérica
Artralgias, mialgias
Mononeurite múltipla
Dor testicular



Fig. 1: Aneurismas renais na PAN.

O rim é o órgão mais acometido na PAN clássica, e seu envolvimento se dá principalmente nas **artérias interlobares**, que apresentam, como já dito, áreas de estenose e dilatação aneurismática (**FIGURA 1**).

É importante reconhecer que o envolvimento glomerular **NÃO** é primário: o tufo capilar sofre um processo isquêmico secundário à lesão de artérias mais proximais... Pode ocorrer hi-

perplasia do aparato justaglomerular e esclerose global. Infartos renais *em cunha*, decorrentes da oclusão aguda de grandes ramos arteriais, também podem ser observados!

Hipertensão arterial sistêmica é um achado característico da PAN, ocasionado pela hiperreninemia decorrente do comprometimento das artérias intrarrenais, o que leva a uma redução do fluxo sanguíneo glomerular. Como consequência, o aparelho justaglomerular é ativado, exatamente como acontece na estenose de artéria renal... Na verdade, o quadro pode ser encarado como uma verdadeira “hipertensão renovascular”, só que por acometimento de artérias de médio e não de grande calibre!!!

Vale ressaltar que, ao contrário da poliarterite microscópica, o ANCA costuma ser negativo na PAN clássica. Curiosamente, por outro lado, o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) é positivo em 30% dos casos, proporção que vem diminuindo progressivamente com a utilização em larga escala da vacina contra a hepatite B. O sedimento urinário costuma ser “inocente” na PAN, mas pode haver graus variados de proteinúria, na maioria das vezes subnefrótica.

O diagnóstico de PAN tem como base a biópsia de órgãos sintomáticos (testículo em caso de dor, nervo periférico em caso de mono ou polineuropatia). Na ausência dos sintomas acima, mas com evidência de acometimento visceral, uma **angiografia** deve ser realizada. Um estudo completo consta de angiografia do tronco celíaco, das artérias mesentéricas e angiografia renal, sendo típico o achado de múltiplos microaneurismas nas artérias de médio calibre. (**FIGURA 1**).

A PAN não tratada possui mortalidade de 85% em cinco anos. Corticoides em altas doses, associados a drogas imunossupressoras/citotóxicas, como a ciclofosfamida, conseguem melhorar o prognóstico desta grave desordem, fazendo a mortalidade em 5 anos cair para menos de 15%.

Na fase cicatricial, isto é, com a doença em remissão, ocorrem fibrose e obliteração vascular, principalmente dos aneurismas, o que pode explicar o achado, até certo ponto paradoxal, de melhora da clínica e dos parâmetros de inflamação, mas com piora da função renal.

O tratamento da hipertensão na PAN deve ser tentado inicialmente com **inibidores da ECA**, ao mesmo tempo em que se observa atentamente a função renal. Se com o início do tratamento o paciente apresentar retenção de escórias, os IECA devem ser substituídos. Neste caso, **antagonistas do cálcio** serão uma boa alternativa. Tais drogas dilatam preferencialmente as arteríolas aferentes, aumentando o fluxo glomerular e a pressão de filtração. Se houver infecção pelo vírus da hepatite B esta deve ser tratada com agentes antivirais específicos, conforme as orientações que veremos no bloco de “Hepatologia”...

QUADRO DE CONCEITOS III

A Poliarterite Nodosa Clássica

Quais são as Lesões Renais na PAN?	Comprometimento Arterial – Artérias Renais (principalmente arqueadas e interlobares). Há formação de aneurismas, obliteração da luz e hipoperfusão renal distal.
Existe comprometimento Glomerular?	O acometimento dos glomérulos é secundário. Não chegando fluxo adequado para suprir o endotélio capilar, observa-se colapso do glomérulo, esclerose global, atrofia etc.
Como diagnosticamos a PAN?	Biópsia de sítios sintomáticos e/ou arteriografia celíaca, mesentérica e renal.
E o ANCA?	É geralmente negativo.
O HBsAg está presente em que proporção de pacientes?	Cerca de 30%.

Dispomos ainda de poucos dados referentes ao transplante renal em pacientes com PAN e doença renal terminal. Sabemos que a sobrevivência dos pacientes e do enxerto costuma ser inferior à de indivíduos que se submeteram a transplante renal por outros motivos (glomerulonefrites, nefrite intersticial, etc.).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

A síndrome de Churg-Strauss, também conhecida como angéite alérgica e granulomatosa, é uma vasculite necrosante granulomatosa que acomete pequenos vasos (capilares, arteríolas e vênulas) e artérias de médio e pequeno calibre. À histopatologia, a formação de granulomas e a infiltração eosinofílica tecidual diferenciam esta vasculite das demais.

Os marcos da doença são a asma grave, associada ao acometimento de múltiplos órgãos e sistemas (especialmente pulmões, coração, pele e nervos periféricos), e acentuada eosinofilia periférica.

O comprometimento renal ocorre em menos de **30%** dos casos. Os achados histopatológicos mais comuns são Glomerulonefrite Segmentar e Focal e vasculite necrotizante. A função renal, ao contrário de outras vasculites necrosantes, costuma estar preservada na síndrome de Churg-Strauss.

Os episódios de broncoespasmo geralmente precedem a instalação da vasculite por meses a anos. Somente em 20% dos casos, asma e vasculite aparecem de forma simultânea.

Eosinofilia no sangue periférico, muitas vezes com níveis semelhantes aos encontrados na síndrome hipereosinofílica (> 1.500 células/mm³), é achado característico. Cerca de **50%** dos pacientes possui **ANCA** positivo geralmente p-ANCA. A IgE sérica eleva-se em 75% dos casos, e o fator reumatoide em baixos títulos também pode ser encontrado.

II - VASCULITE LEUCOCITOCCLÁSTICA

O termo vasculite leucocitoclástica é reservado para um grupo de doenças de acometimento predominantemente cutâneo, nas quais os vasos mais afetados são as **vênulas pós-capilares**. O termo “leucocitoclasia” se refere à presença de fragmentos de leucócitos (neutrófilos) na parede vascular.

Este grupo de vasculites geralmente possui um curso mais brando e prognóstico favorável, em contrapartida às vasculites necrosantes. Os principais exemplos são: púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite crioglobulinêmica essencial e vasculite cutânea por hipersensibilidade.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é uma vasculite que acomete **pequenos vasos** (arteríolas, capilares e vênulas), e se apresenta com manifestações cutâneas exuberantes, principalmente púrpura palpável em membros inferiores e nádegas.

Sua principal característica patológica é a deposição tecidual de imunocomplexos contendo **IgA**. A patogênese é similar a da nefropatia por IgA (doença de Berger) e os achados histológicos renais de ambas as doenças são muito similares – na verdade, a doença de Berger é considerada por muitos como uma forma renal restrita da PHS. Ou seja, o envolvimento renal da PHS se dá sob a forma de uma glomerulite mesangial com depósitos de IgA.

Na pele, as vênulas capilares são mais comprometidas, com histopatologia revelando venulite leucocitoclástica. Metade dos pacientes apresenta elevações dos níveis séricos de IgA, estando o complemento no sangue em valor normal.

QUADRO DE CONCEITOS IV	A Púrpura de Henoch-Schönlein
Quais são as principais manifestações da Púrpura de Henoch-Schönlein?	Glomerulonefrite, dor abdominal, artrite e púrpuras em membros inferiores e nádegas.
Quais são as manifestações renais mais comuns?	Hematúria (micro ou macro), cilindros hemáticos e proteinúria assintomáticas.
Quais são as formas renais graves?	Síndrome nefrótica, formação de crescentes.
Qual é a relação entre PHS e nefropatia por IgA (doença de Berger)?	Possuem achados renais à biópsia semelhantes.

A PHS é mais comum em **crianças** (80-90% dos casos), principalmente na faixa etária entre 2-8 anos, representando cerca de **15%** de todas as glomerulopatias da infância. Muitos casos se seguem a um quadro viral das vias aéreas superiores, sugerindo que o antígeno que precipita a doença seja infeccioso.

Apesar de metade das crianças afetadas ter idade inferior a dois anos, o envolvimento renal é mais provável em crianças com idades mais avançadas. Os adultos costumam apresentar uma evolução mais grave, sobretudo do acometimento renal.

As manifestações clínicas incluem uma téttrade cujos sintomas não obedecem a uma ordem exata de aparecimento e surgem no decorrer de alguns dias a semanas. Veja os seus componentes:

- (1) Rash purpúrico ou petequial.
- (2) Artrite ou artralgia.
- (3) Dor abdominal.
- (4) Glomerulonefrite aguda.

O *rash purpúrico* simétrico, predominante em membros inferiores e nádegas (áreas dependentes de gravidade/pressão), está presente em 100% dos casos. O acometimento articular se faz na forma de artralgia ou *artrite*, de caráter migratório e não deformante, que afeta mais frequentemente joelhos e tornozelos. A *dor abdominal*, uma manifestação que reflete vasculite no tubo digestivo, varia em gravidade e pode estar associada à hemorragia digestiva. Intussuscepção é observada em 5% dos casos.

O acometimento do rim é comum na PHS e seu prognóstico não guarda relação com a intensidade das manifestações extrarrenais. A desordem renal é notada dentro de alguns dias a semanas após o início das manifestações sistêmicas.

O sedimento urinário revela proteinúria, hematúria microscópica (eventualmente macro) com cilindros hemáticos. A maioria dos pacientes tem um curso brando, com hematúria e/ou proteinúria assintomáticas e uma concentração de creatinina plasmática normal ou discretamente elevada. Manifestações mais graves, como hipertensão, insuficiência renal e síndrome nefrótica, raramente estão presentes.

Em muitos casos a apresentação da doença renal se correlaciona com os achados histopatológicos.

Em pacientes com hematúria isolada (sem proteinúria ou cilindrúria), por exemplo, usualmente observamos apenas leve proliferação mesangial. O aparecimento de proteinúria se associa a uma proliferação celular mais intensa; e a síndrome nefrótica, quando presente, geralmente se correlaciona com a formação de crescentes. A doença renal, na sua forma mais comum de apresentação, possui excelente prognóstico, independente do uso de corticoides. A recuperação completa após um episódio agudo gira em torno de 94% para crianças e 85% para adultos.

Tratamento específico deve ser considerado apenas nos raros pacientes que apresentam proteinúria importante e disfunção renal durante o episódio agudo. Em tal situação a biópsia renal é recomendada, uma vez que a gravidade das alterações histológicas (grau de formação de crescentes) tem implicação prognóstica... Em pacientes que apresentam crescentes à biópsia, empregamos uma terapia agressiva com pulsos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral na dose de 1 mg/kg/dia por 12 semanas. A resposta costuma ser satisfatória.

Para os raros pacientes que evoluem para insuficiência renal crônica, o transplante renal se constitui em uma terapêutica adequada, embora a recorrência da doença no enxerto possa ocorrer. Geralmente observamos no rim transplantado hiper celularidade do mesângio e depósitos de IgA que não produzem sintomatologia. Novos episódios de PHS acometem cerca de 35% dos pacientes em cinco anos, com 10% dos indivíduos experimentando perda do enxerto.

CRIOGLOBULINEMIA

Crioglobulinas são proteínas que se precipitam em baixas temperaturas e se dissolvem mediante aquecimento. As características bioquímicas que promovem a precipitação ainda não são bem compreendidas. Sabemos que, uma vez precipitadas em pequenos vasos, elas são capazes de ativar o complemento e promover lesão tecidual e **vasculite**.

Portadores dessa desordem têm chance aumentada de apresentar um surto da doença quando expostos ao frio; entretanto, as manifestações sistêmicas também ocorrem em climas quentes,

demonstrando que o prefixo “crio” possui conotação muito mais laboratorial do que clínica...

Foram descritos três tipos de crioglobulinas. O **tipo I** é caracterizado por uma imunoglobulina monoclonal e se encontra associado ao mieloma múltiplo e à macroglobulinemia de Waldenström. Ele induz doença glomerular e faz parte do diagnóstico diferencial do acometimento renal no mieloma múltiplo. Os sintomas de hiperviscosidade geralmente são mais comuns que os de vasculite.

O **tipo II** contém IgG policlonal e IgM monoclonal anti-IgG (atividade de fator reumatoide). Por conseguinte, a pesquisa de fator reumatoide é positiva em quase todos os casos. A maioria dos casos se associa à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Mais raramente, o vírus da hepatite B, o HIV e o vírus Epstein-Baar têm sido implicados.

O **tipo III** ocorre em estados inflamatórios crônicos, no lúpus eritematoso sistêmico e nas malignidades linfoproliferativas. Consiste de IgG policlonal e IgM também policlonal. É o tipo mais comum de crioglobulinemia, porém, o de menor significado clínico.

As crioglobulinas tipo II e III são chamadas de crioglobulinas “mistas” porque consistem tanto de IgG quanto de IgM...

As manifestações clínicas da crioglobulinemia incluem **púrpura palpável** (venulite leucocitoclástica), sintomas inespecíficos (adinamia, mal-estar), artralgias, hepatoesplenomegalia e **hipocomplementenemia**, principalmente da fração C4.

E o envolvimento renal?

A doença renal é encontrada em cerca de **20%** dos pacientes. Os sinais e sintomas renais já são notados quando do aparecimento do *rash* purpúrico. A maioria apresenta hematuria e proteinúria assintomáticas. A concentração plasmática de creatinina pode estar normal ou levemente aumentada. Síndrome nefrítica, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda são apresentações menos comuns.

O exame dos rins à microscopia óptica revela um espessamento da membrana basal e uma **glomerulite** proliferativa com um componente peculiar: grande infiltração por macrófagos (glomerulonefrite membranoproliferativa). Achados mais específicos para crioglobulinemia essencial incluem: (1) *trombo intraluminal composto de crioglobulinas precipitadas*, (2) *depósitos de IgM nas alças capilares (imunofluorescência)* e (3) *depósitos subendoteliais, curvilíneos, com uma imagem característica de “impressão digital”, na microscopia eletrônica*. Os depósitos subepiteliais são incomuns, uma vez que as imunoglobulinas são de tamanho grande para ultrapassar a membrana basal glomerular e ganhar o espaço subepitelial.

Além do quadro clínico, o diagnóstico da crioglobulinemia é obtido pela pesquisa de crioglobulinas no sangue e em lesões purpúricas biopsiadas. Os rins são o sítio de biópsia somente em pacientes com doença progressiva e para esclarecimentos de dúvidas diagnósticas.

Uma vez diagnosticada a crioglobulinemia mista, a pesquisa do vírus C é mandatória. Devemos solicitar a sorologia anti-HCV e RNA viral. Em caso de negatividade, o crioprecipitado deve ser testado para a presença de anticorpos anti-HCV ou RNA do vírus C.

O tratamento dos portadores de infecção pelo vírus C deve seguir os princípios que serão abordados na apostila “Hepatologia 1”. Nos raros pacientes que evoluem com disfunção renal significativa pela crioglobulinemia, podemos tentar o mesmo tipo de tratamento imunossupressor descrito para formas mais graves de vasculite associadas a comprometimento renal (ex.: corticoide + ciclofosfamida ± plasmaferese)...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Black, RM. *Vascular diseases of the kidney*. In: Rose, BD, *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed, McGraw-Hill, New York, 1987. p. 297.
8. Balow, JE. *Renal vasculitis*. *Kidney Int* 1985; 27:954.
9. Wilkowski, MJ, Velosa, JA, Holley, KE, et al. *Risk factors in idiopathic renal vasculitis and glomerulonephritis*. *Kidney Int* 1989; 36:1133.
10. Guillevin, L, Durand-Gasselin, B, Cevallos, R, et al. *Microscopic polyangiitis*. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421.
11. Eustace, JA, Nadasdy, T, Choi, M. *The Churg Strauss Syndrome*. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2048.
12. Stockigt, JR, Topliss, DJ, Hewett, MJ. *High-renin hypertension in necrotizing vasculitis [letter]*. *N Engl J Med* 1979; 300:1218.
13. Haas, M, Spargo, BH, Wit, E-J, Meehan, SM. *Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases*. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:433.
14. Jennette, JC, Falk, RJ. *The pathology of vasculitis involving the kidney*. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:130.
15. Weiss, MA, Crissman, JD. *Segmental necrotizing glomerulonephritis: Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance*. *Am J Kidney Dis* 1985; 6:199.

16. Woodworth, TG, Abuelo, JG, Austin, HA III, Esparza, A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:181.
17. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488.
18. Duna, GF, Galperin, C, Hoffman, GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:949.
19. Nishino, H, DeRemee, RA, Rubino, FA, Parisi, JE. Wegener's granulomatosis associated with vasculitis of the temporal artery: report of five cases. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:115.
20. Rojo-Leyva, F, Ratliff, NB, Cosgrove DM, 3rd, Hoffman, GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases [In Process Citation]. *Arthritis Rheum* 2000; 43:901.
21. Woodworth, TG, Abuelo, JG, Austin, HA III, Esparza, A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:181.
22. Niles, JL, Pan, G, Collins, AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:27.
23. Kallenberg, CG, Brouwer, E, Weening, JJ, Cohen Tervaert, JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1.
24. Duna, GF, Cotch, MF, Galperin, C, et al. Wegener's granulomatosis: Role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:669.
25. Reinhold-Keller, E, Beuge, N, Latza, U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021.
26. Harper, SL, Letko, E, Samson, CM, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025.
27. Daoud, MS, Gibson, LE, DeRemee, RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:605.
28. Cordier, JF, Valeyre, D, Guillevin, L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906.
29. Kariv, R, Sidi, Y, Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. [In Process Citation]. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:349.
30. Hattori, M, Kurayama, H, Koitabashi, Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1493.
31. Leavitt, RY, Fauci, AS, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
32. Hagen, EC, Daha, MR, Hermans, J, et al for the EC/BCR project for ANCA assay standardization. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53:743.
33. Hoffman, GS, Specks, U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521.
34. Rao, JK, Weinberger, M, Oddone, EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:925.
35. Schnabel, A, Hollulrich, K, Dalhoff, K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10:2738.
36. Weber, MF, Andrassy, K, Pullig, O, et al. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1227.
37. Langford, CA. Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:41.
38. Sais, G, Vidaller, A, Jucgla, A, et al. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131:1399.
39. Winkelmann, RK, Wilson-Jones, E, Smith, NP, et al. Neutrophilic urticaria. *Acta Dermatovenereologica* 1988; 68:129.
40. Nurnberg, W, Grabbe, J, Czarnetzki, BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Dermatovenereologica* 1995; 75:54.
41. Whiting-O'Keffe, QE, Stone, JH, Hellman, DB. Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2365.
42. Bacon, PA, Moots, RJ, Exley, A, et al. Vital assessment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:275.
43. DeRemee, RA, McDonald, TJ, Harrison, EG, Coles, DT. Wegener's granulomatosis: Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:777.
44. Reinhold-Keller, E, Kekow, J, Schnabel, A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:919.
45. DeGroot, K, Gross, WL. Wegener's granulomatosis: Disease course, assessment of activity and extent and treatment. *Lupus* 1998; 7:285.
46. Geffriaud-Ricouard, C, No'el, LH, Chauveau, D, et al. Clinical spectrum associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39:125.
47. Pettersson, E, Heigl, Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis. A longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37:219.
48. Jayne, DR, Gaskin, G, Pusey, CD, Lockwood, CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88:127.
49. Göbel, U, Eichhorn, J, Kettritz, R, et al. Disease activity and autoantibodies to endothelial cells in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:186.
50. Matteson, EL, Gold, KN, Bloch, DA, Hunder, GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis from the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification cohort. *Am J Med* 1996; 100:193.
51. Blanco, R, Martinez-Taboada, VM, Rodriguez-Valverde, V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:859.
52. Guillevin, L, Le Thi Hong, D, Godeau, P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: A study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988; 27:258.

53. Matteson, EL, Gold, KN, Bloch, DA, Hunder, GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996; 101:129.
54. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488.
55. Duna, GF, Galperin, C, Hoffman, GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:949.
56. Nishino, H, DeRemee, RA, Rubino, FA, Parisi, JE. Wegener's granulomatosis associated with vasculitis of the temporal artery: report of five cases. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:115.
57. Rojo-Leyva, F, Ratliff, NB, Cosgrove DM, 3rd, Hoffman, GS. Study of 52 patients with idiopathic aortitis from a cohort of 1,204 surgical cases [In Process Citation]. *Arthritis Rheum* 2000; 43:901.
58. Woodworth, TG, Abuelo, JG, Austin, HA III, Esparza, A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:181.
59. Niles, JL, Pan, G, Collins, AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:27.
60. Kallenberg, CG, Brouwer, E, Weening, JJ, Cohen Tervaert, JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1.
61. Duna, GF, Cotch, MF, Galperin, C, et al. Wegener's granulomatosis: Role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:669.
62. Reinhold-Keller, E, Beuge, N, Latza, U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021.
63. Harper, SL, Letko, E, Samson, CM, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025.
64. Daoud, MS, Gibson, LE, DeRemee, RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:605.
65. Cordier, JF, Valeyre, D, Guillevin, L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906.
66. Kariv, R, Sidi, Y, Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. [In Process Citation]. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:349.
67. Hattori, M, Kurayama, H, Koitabashi, Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1493.
68. Leavitt, RY, Fauci, AS, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
69. Hagen, EC, Daha, MR, Hermans, J, et al for the EC/BCR project for ANCA assay standardization. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53:743.
70. Hoffman, GS, Specks, U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521.
71. Rao, JK, Weinberger, M, Oddone, EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:925.
72. Schnabel, A, Hollulrich, K, Dalhoff, K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10:2738.
-



Cap. 5

ENVOLVIMENTO RENAL
NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

ENVOLVIMENTO RENAL NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

I - ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma doença genética na qual há uma substituição de ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia beta da hemoglobina, resultando em uma molécula anormal, constando de duas cadeias alfa normais e duas cadeias beta defeituosas. A esta hemoglobina damos o nome de hemoglobina S (HbS).

A desordem falcêmica (doença SS) tem como características principais: (1) anemia hemolítica, pela destruição esplênica precoce das hemácias alteradas, e (2) fenômenos vaso-oclusivos, provocados pela polimerização da HbS. Este fenômeno confere à hemácia, além de um formato distorcido (“afoiçamento”), uma grande tendência de se aderir ao endotélio vascular, o que provoca a obstrução de vasos na microcirculação.

O principal estímulo que deflagra a polimerização da HbS é a baixa tensão de oxigênio. Cada vez que as hemácias liberam O_2 aos tecidos, a HbS se polimeriza, provocando imediato afoiçamento. A hemácia volta ao seu estado original logo após ser novamente oxigenada nos vasos pulmonares. Em determinadas circunstâncias, o fenômeno do afoiçamento é exacerbado, a ponto de provocar isquemia ou infarto tecidual por vaso-oclusão da microvasculatura.

A desidratação das hemácias, quando circulam em meios hipertônicos, e a ocorrência de infecções (estresse oxidativo) são os principais fatores precipitantes de fenômenos vaso-oclusivos na doença falciforme. Tais fenômenos resultam em episódios algícos recorrentes e numa variedade de complicações em diversos sistemas orgânicos, que sofrem uma disfunção progressiva e trazem para o organismo grande morbidade, colocando muitas vezes a vida do paciente em risco.

O envolvimento renal é comum na anemia falciforme e pode se apresentar de diversas formas, desde distúrbios da concentração urinária (comprometimento tubulointersticial) até síndrome nefrótica com perda progressiva da função renal (comprometimento glomerular); o mais comum é que tenhamos um pouco de cada componente.

A doença, na verdade, afeta primariamente a **microvasculatura** renal, tendo como consequência a disfunção isquêmica tubular e a ocorrência de múltiplos infartos corticais e principalmente medulares. O envolvimento glomerular decorre, em parte da isquemia cortical e, em parte, de uma condição de hiperfluxo renal de gênese ainda pouco conhecida.

1- ISQUEMIA MEDULAR RENAL

A medula renal é a estrutura mais acometida!! Por oferecer um ambiente com baixa tensão de oxigênio (devido ao pobre suprimento vascular) e alta osmolaridade (hipertonicidade), o ambiente medular favorece a polimerização da HbS e, portanto, o afoiçamento de hemácias. Histologicamente, o que se observa é congestão e estase nos capilares da vasa recta. Estas alterações proporcionam áreas focais de hemorragia e necrose, com subsequente inflamação intersticial e fibrose, atrofia tubular e infartos papilares. *As lesões medulares também podem ser encontradas em indivíduos com traço falcêmico (heterozigotos para o gene da HbS).*

A alteração urinária mais comum da anemia falciforme vem do comprometimento quase universal da medula renal nesta doença. É a chamada **ISOSTENÚRIA** ou **HIPOSTENÚRIA**, presente desde o início da doença (aos 6-12 meses de idade). *Mas o que vem a ser isostenúria?* Podemos defini-la como uma osmolaridade urinária “fixa” e relativamente baixa (200-300 mOsm/L). A densidade varia na faixa entre 1.008-1.010. Com uma osmolaridade mais baixa, a urina encontra-se inapropriadamente diluída, gerando uma poliúria, com “urina clara”, semelhante à água.

A diluição urinária normalmente acompanha ingestão e a perda hídrica do paciente... Se um indivíduo bebe muita água, a sua urina TEM QUE ficar diluída, para que ele possa eliminar o excesso de líquido ingerido. Por outro lado, uma pessoa que está bebendo pouco líquido e aumenta as perdas (ex.: pelo suor), torna-se desidratada: agora a sua urina TEM QUE ficar concentrada e em menor quantidade (oligúria), um mecanismo fisiológico de conservação renal de água. O paciente que tem isostenúria, mesmo quando desidratado, tem sua urina relativamente diluída, pois ele perdeu o principal mecanismo de conservação hídrica renal: a habilidade de concentrar a urina, realizada graças à hipertonicidade medular. Por abolir o mecanismo de conservação da água, a própria isostenúria (secundária à lesão medular da anemia falciforme) predispõe à desidratação.

A isquemia ou infarto da medula renal, decorrente do afoiçamento de hemácias, impede a formação de um interstício hiperosmolar, prejudicando a capacidade de concentração da urina. Desse modo, o paciente com anemia falciforme necessita naturalmente de uma maior ingestão de líquidos! **Lembre-se:** a desidratação predispõe à ocorrência de fenômenos vaso-oclusivos nesses pacientes...

Tab. 1 COMPROMETIMENTO RENAL NA ANEMIA FALCIFORME	
Defeitos na Concentração Urinária	Isostenúria ou hipostenúria.
Defeitos na função do Túbulo Coletor	Acidose Tubular Distal tipo I parcial.
Necrose de Papila	Hematúria macro ou micro.
Hiperfiltração nos Glomérulos	Glomeruloesclerose Focal e Segmentar: proteinúria, síndrome nefrótica, perda da função renal → Nefropatia Falcêmica.
Glomerulonefrite Membranoproliferativa (rara)	Síndrome Nefrótica.
Glomerulonefrite pelo Parvovírus B19 (rara)	Evolução após a fase aguda, para perda progressiva da função renal.
Carcinoma medular	Raro e de prognóstico reservado.

Entenda o mecanismo de concentração urinária... Quando o fluido tubular alcança o túbulo coletor medular (último segmento do néfron), sua osmolaridade é baixa (100 mOsm/L). Para que a urina seja concentrada, a água deve ser reabsorvida neste segmento sem o acompanhamento de solutos, aumentando a osmolaridade da urina para até 800-1.200 mOsm/L (densidade em torno de 1.030). A água é reabsorvida (em presença do ADH) na tentativa de equilibrar a osmolaridade do fluido tubular com o interstício medular, que deve estar sempre hiperosmolar (800-1.200 mOsm/L). Quem garante a hiperosmolaridade do interstício medular é a reabsorção de solutos (NaCl), sem acompanhamento de H₂O, na porção ascendente espessa da alça de Henle, processo que fica prejudicado na anemia falciforme, devido à isquemia medular.

A isostenúria da anemia falciforme é reversível com a terapia transfusional até uma faixa etária próxima aos 15 anos; daí em diante, a lesão medular já costuma ser irreversível, tal como o distúrbio de concentração urinária.

É importante ressaltar que mesmo os pacientes que têm apenas o traço falcêmico (heterozigotos) apresentam isostenúria, mostrando que a medula renal é o tecido mais “sensível” nas doenças falciformes... É comum o paciente com traço falcêmico ser totalmente assintomático, mas seu sedimento urinário mostrar uma densidade urinária baixa. O acometimento nesses casos geralmente é mais tardio e menos intenso do que nos pacientes com anemia falciforme.

2- DISFUNÇÃO TUBULAR DISTAL

A disfunção tubular distal é uma complicação descrita na anemia falciforme, manifestando-se como **acidose tubular renal tipo I parcial**. Neste caso, há uma perda da capacidade de acidificar a urina (pH urinário inapropriadamente elevado), porém o paciente não chega a desenvolver acidose, mantendo o bicarbonato sérico normal. A disfunção tubular prejudica também a secreção tubular de potássio, havendo uma tendência à **hipercalcemia**.

3- HEMATÚRIA E NECROSE DE PÁPILA

A **hematúria indolor** (microscópica ou macroscópica) é um achado frequente em indivíduos com anemia falciforme ou traço falcêmico. A lesão encontrada geralmente é uma úlcera localizada numa papila renal necrosada. O sangramento renal é de pequena intensidade, mais comumente unilateral (à esquerda) e autolimitado. Os casos graves são abordados com hidratação venosa abundante (que reduz a osmolaridade da medula renal), uso de bicarbonato de sódio (a alcalinização retarda a polimerização da HbS) e transfusão sanguínea. Caso persista o sangramento, podemos utilizar um agente antifibrinolítico, como o Ácido Épsilon-Aminocaproico (EACA). Todo cuidado é pouco, uma vez que esta droga pode propiciar a formação de coágulos que obstruem o trato urinário.

A **necrose de papila**, detectada pela urografia excretora, é observada tanto na anemia falciforme quanto no traço falcêmico, sendo na maioria das vezes assintomática. Porém, os casos sintomáticos costumam ser dramáticos, evoluindo com hematúria macroscópica, dor lombar, febre, obstrução ureteral e pielonefrite bacteriana complicada.

4- GLOMERULOPATIA FALCÊMICA

A taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo cortical encontram-se elevados na criança e declinam ao longo do tempo, normalizando-se por volta dos 20 anos de idade. A partir desse momento, a filtração glomerular poderá cair progressivamente em um grupo de pacientes.

O hiperfluxo e a hiperfiltração glomerular podem provocar **Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS)**, do tipo secundária. Este é o tipo mais comum de glomerulopatia relacionado à anemia falciforme. Manifesta-se com proteinúria geralmente subnefrótica e eventualmente com a síndrome nefrótica (em 40% dos casos). A função renal declina paulatinamente até que, ao longo de 10-15 anos, o paciente evolui para “estado de rim terminal”, necessitando de diálise ou transplante. Aproximadamente 4% de todos os pacien-

tes com anemia falciforme e 2% dos portadores de traço falcêmico desenvolvem insuficiência renal, com idade média de 23 e 50 anos respectivamente. A sobrevida média nesse momento é curta, oscilando em torno de quatro anos. Entre os pacientes falcêmicos acima de 40 anos, 60% apresentam proteinúria; e 30%, insuficiência renal. Hipertensão é um achado incomum.

O fenômeno responsável pelo hiperfluxo renal é controverso, mas provavelmente tem como base uma isquemia medular crônica, o que levaria a um aumento na síntese de prostaglandinas e de Óxido Nítrico (NO) pelo endotélio capilar, ambas as substâncias vasodilatadoras.

O tratamento da fase proteinúrica está bem definido: baseia-se nos **inibidores da ECA**, drogas capazes de reduzir a pressão de filtração glomerular, controlando a proteinúria e reduzindo a progressão da nefropatia. Outra forma de glomerulopatia na doença falciforme é a **glomerulonefrite membranoproliferativa**, com deposição de imunocomplexos no glomérulo. Alguns trabalhos têm demonstrado que antígenos ainda “não revelados”, provenientes de isquemia tubular, ganhariam a circulação e seriam os responsáveis por tal resposta imunológica.

Relatos recentemente publicados revelaram sete casos de glomerulonefrite que se seguiram à crise aplástica pelo parvovírus B19. Curiosamente, este microrganismo não provoca doença renal em indivíduos sem hemoglobinopatias. Somente em um destes pacientes a função renal recuperou-se completamente; a maioria desenvolveu, após o episódio agudo, falência renal progressiva com histologia compatível com glomeruloesclerose focal e segmentar.

5- CARCINOMA MEDULAR

Este raríssimo tumor é praticamente exclusivo de pacientes com anemia falciforme ou traço falcêmico, especialmente negros. Manifesta-se com hematúria, lombalgia, massa em flanco e emagrecimento. O prognóstico é bastante reservado, com sobrevida média entre um e sete meses.

II - PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença multissistêmica de curso fulminante e frequentemente letal, cuja gênese parece estar na lesão endotelial generalizada, liberando na circulação formas anormais do fator de Von Willebrand e outros elementos pró-coagulantes. A deficiência da atividade de uma metaloproteinase específica (chamada ADAMTS 13, responsável pela clivagem desses fatores de Von Willebrand), tanto congênita quanto induzida por anticorpos, parece ter papel central na patogenia da doença. As **arteríolas** de diversos órgãos acumulam depósitos hialinos de fibrina, que podem chegar a ocluir

os vasos, determinando injúria isquêmica. As plaquetas são consumidas em tal processo, enquanto que as hemácias, ao passar pela rede de fibrina, sofrem rotura, levando à anemia hemolítica microangiopática.

A doença é mais comum em adultos, tendo como principais fatores de risco a gestação/puerpério, adenocarcinoma metastático, infecção pelo HIV e o uso de certas drogas, sendo as mais importantes ticlopidina, clopidogrel, quinina, ciclosporina, mitomicina C e outros quimioterápicos. É mais comum no sexo feminino (2:1) e na raça branca (5:1), predominando na faixa etária entre 20-40 anos. A patogênese é semelhante à da síndrome hemolítico-urêmica (comentada no Volume I), mas, ao contrário desta, o acometimento é generalizado – qualquer órgão pode ser afetado, com forte predomínio do sistema nervoso central.

Tab. 2

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (geralmente adultos)
Anemia hemolítica microangiopática
Plaquetopenia
Febre
Distúrbios neurológicos (estupor, coma, convulsões, sinais focais, hemorragia)
Comprometimento renal (grave em menos de 10% dos casos)
SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA (geralmente crianças)
Anemia hemolítica microangiopática
Plaquetopenia
Febre
Comprometimento renal (componente obrigatório da síndrome)

Clinicamente, a síndrome apresenta-se pela pêntade:

- 1- Distúrbios Neurológicos** (encefalopatia, convulsões, deficit focal)
- 2- Febre alta**
- 3- Trombocitopenia** (petéquias e equimoses)
- 4- Anemia Hemolítica Microangiopática**
- 5- Disfunção Renal**

São comuns os sintomas gerais – febre, astenia, perda de peso. A doença é muito parecida com uma vasculite sistêmica, uma colagenose, uma leucemia ou uma infecção grave. É comum a leucocitose. A insuficiência renal aguda ocorre em apenas **10%** dos casos, tendo o mesmo mecanismo e histopatologia que a síndrome hemolítico-urêmica. O acometimento renal geralmente se apresenta com aumento de creatinina leve a moderado, asso-

ciado à proteinúria subnefrótica, evoluindo com oligúria dependendo da gravidade do quadro. Sedimento urinário positivo para hematuria dismórfica e cilindros celulares podem também ser encontrados. Alguns pacientes evoluem com necrose cortical aguda – uma complicação que determina a perda definitiva da função renal.

O prognóstico da PTT é bem pior que o da SHU... Sem tratamento, a maioria evolui para óbito após em média três meses do início dos sintomas. Daí a importância do diagnóstico precoce. O diagnóstico é feito através do quadro clínico e dos exames laboratoriais. Biópsia renal está indicada em pacientes selecionados com dúvida diagnóstica. Pesquisas da atividade da metaloproteinase ADAMTS 13 ou de seus inibidores podem ser úteis, mas ainda não são disponíveis na prática clínica.

Os sobreviventes geralmente recuperam totalmente a função neurológica e renal, ficando isentos de sequelas. O tratamento específico é feito com **plasmaférese** (retirada do plasma, substituindo-o por soluções coloides), *levando à cura da doença em mais de 70% dos casos!!* Existem poucas doenças na medicina em que a plasmaférese tem um efeito tão benéfico... Cerca de 10% dos pacientes podem apresentar recidiva do quadro meses depois.

III - MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna da linhagem plasmocitária, originária da medula óssea, que se manifesta com múltiplas lesões líticas nos ossos, levando à dor e à deformidade óssea, acompanhando-se de anemia normocítica normocrômica. O plasmócito neoplásico produz uma imunoglobulina monoclonal (componente M), que pode ser detectada pela imunoeletroforese de proteínas plasmáticas. A imunoglobulina (ou gamaglobulina) é formada por 4 cadeias peptídicas – duas pesadas e duas leves. De acordo com o tipo de cadeia pesada, as imunoglobulinas são classificadas em IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Só existem dois tipos de cadeia leve – kappa (κ) e lâmbda (λ). O mieloma múltiplo pode ser classificado de acordo com o tipo de imunoglobulina monoclonal. Por ordem de frequên-

cia, temos o mieloma do tipo IgG (50-60%), IgA (21%), cadeia leve (16%), IgD (2%). O mieloma do tipo IgE é raríssimo. A gamopatia monoclonal que produz IgM não é o mieloma, mas sim a macroglobulinemia de Waldenström (uma neoplasia linfoplasmocitária). A sobrevida do mieloma nos dias atuais oscila em torno de 3-7 anos.

O mieloma múltiplo é a doença hematológica mais associada à insuficiência renal. Os estudos mostram que cerca de 20% dos pacientes abrem a doença já com creatinina plasmática superior a 2,0 mg/dl. O clearance de creatinina está reduzido em 50% dos pacientes, mostrando que muitos indivíduos com creatinina plasmática normal já apresentam uma disfunção renal incipiente.

Sabemos que a sobrevida em um ano de indivíduos com níveis de creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dl é de 80%, enquanto que esse número se reduz para 50% com valores de creatinina acima de 2,3 mg/dl. A resposta à terapêutica da insuficiência renal tem implicação favorável, com indivíduos não responsivos sobrevivendo uma média de 4 meses, ao contrário dos pacientes que respondem, com uma taxa de sobrevida de 28 meses.

Quais são os mecanismos de lesão renal no mieloma múltiplo?

São diversos... Na **Tabela 3** estão as principais causas de insuficiência renal crônica e aguda nesta doença hematológica. Como vemos na **Tabela**, a causa mais importante de disfunção renal crônica é o chamado “rim do mieloma” – explicação adiante – e a causa mais comum de insuficiência renal aguda é a hipercalcemia.

Antes de comentarmos cada tipo de lesão renal do mieloma múltiplo, vamos ressaltar alguns pontos gerais importantes. O grande “vilão” para o rim é a **cadeia leve de imunoglobulina**, que pode ser detectada no exame de urina, quando recebe o nome de **proteína de Bence-Jones**. O glomérulo não filtra as cadeias pesadas, nem a imunoglobulina completa, pelo grande tamanho destas moléculas. O mieloma do tipo cadeia leve (3º tipo mais comum) é aquele que produz apenas cadeias leves. Porém, os outros tipos de mieloma (IgG, IgA e IgD) também podem produzir cadeias leves que circulam livres no plasma.

Tab. 3 CAUSAS DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA NO MIELOMA MÚLTIPLO

“Rim do mieloma” – lesão renal pelas cadeias leves da imunoglobulina – mais comum
Nefrocalcinose – lesão renal por depósito de fosfato de cálcio
Amiloidose primária (AL)
Crioglobulinemia tipo I – menos comum

CAUSAS DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NO MIELOMA MÚLTIPLO

Hipercalcemia
Desidratação – azotemia pré-renal
Nefropatia por contraste iodado

Se investigarmos todos os pacientes com mieloma múltiplo, podemos detectar cadeias leves na urina (proteinúria de Bence-Jones) em **70-75%** dos casos. É fundamental termos em mente que a proteína de Bence-Jones não é detectada por métodos convencionais de pesquisa de proteinúria (ex.: *dipstick* do EAS), mas sim por técnicas especiais (método do ácido sulfossalicílico, eletroforese de proteína urinária, etc.).

Qual é o tipo de mieloma mais agressivo para o rim? Será que é o de cadeia leve? Não. É o mieloma do tipo IgD. Este raro tipo de mieloma produz grandes quantidades de cadeia leve e, por isso, é o tipo de pior prognóstico. O mieloma de cadeia leve é o segundo mais agressivo para o rim.

1- RIM DO MIELOMA

O rim do mieloma é uma condição ocasionada pela filtração de cadeias leves pelos rins, que pode levar à injúria tubular direta ou à formação de cilindros intratubulares que promovem obstrução. A formação desses cilindros resulta da capacidade dos agregados de cadeia leve de se combinarem com uma mucoproteína secretada pelas células do segmento espesso da alça de Henle - a proteína de Tamm-Horsfall - que serve como matriz.

Os túbulos proximais, por reabsorverem a maior parte da cadeia leve filtrada, são os mais acometidos. No interior da célula tubular, a região variável da cadeia leve é resistente à degradação pelas proteases lisossomais. O acúmulo destes fragmentos leva à formação de cristais intracelulares, o que acarreta a lesão das células tubulares, instalando-se uma nefrite tubulointersticial crônica. Uma vez lesados, os túbulos proximais não mais absorvem a proteína de Bence-Jones, que então se acumula nos túbulos distais, formando ainda mais cilindros obstrutivos, fazendo progredir rapidamente a disfunção renal.

Clinicamente, o “rim do mieloma” manifesta-se com insuficiência renal progressiva e um sedimento urinário “inocente”, sem albuminúria. A proteinúria de Bence-Jones está presente em alta concentração, detectada pela imunoletroforese e imunofixação urinária.

Sabemos que a **desidratação** é um fator de risco adicional, uma vez que aumenta a concentração de cadeias leves no interior dos túbulos. Esse tipo de injúria pode se manifestar como insuficiência renal aguda ou crônica. A **hipercalcemia** aumenta a toxicidade tubular da cadeia leve.

2- SÍNDROME DE FANCONI

Antes da insuficiência renal se estabelecer de forma declarada, alguns pacientes manifestam sinais da disfunção generalizada dos túbulos proximais, denominada **síndrome de Fanconi**

(descrita com detalhes no Volume II). Resumindo, a síndrome é composta por acidose tubular proximal com bicarbonatúria (tipo II), fosfatúria com hipofosfatemia (associada a osteomalácia/raquitismo), aminoacidúria, glicosúria sem hiperglicemia e uricosúria. A acidose metabólica é hiperclorêmica e hipocalêmica.

3- HIPERCALCEMIA E NEFROCALCINOSE

Altos níveis de cálcio sérico são com frequência encontrados em pacientes com mieloma múltiplo, com cerca de 15% dos indivíduos apresentando uma concentração de cálcio superior a 11 mg/dl na época do diagnóstico. Esta alteração é decorrente da ação de citocinas produzidas pelas células tumorais (linfotóxica e a interleucina 6) que promovem uma maior reabsorção óssea.

A hipercalcemia contribui para o desenvolvimento de lesão nos rins por causar vasoconstrição renal, por levar à deposição intratubular de cálcio e por favorecer a toxicidade tubular pelas cadeias leves filtradas. O termo **nefrocalcino** se refere à doença tubulointersticial crônica causada pela deposição de cálcio no parênquima renal (**FIGURA 1**).

O declínio da função renal pode estar associado à poliúria, resultado da resistência tubular ao ADH promovida pelos depósitos teciduais de cálcio (diabetes insipidus nefrogênico da “nefropatia hipercalcêmica”). Os pacientes com depleção de volume e/ou hipercalcemia se encontram em grande risco para o agravamento da função renal após uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs). Dessa forma, essa classe de drogas deve ser evitada em pacientes com mieloma múltiplo.



Fig. 1: Nefrocalcinoze – observar a deposição de cálcio no tecido renal.

4- AMILOIDOSE E DOENÇA DE DEPÓSITO DE CADEIA LEVE

Em alguns pacientes com mieloma que produzem cadeias leves em excesso, duas condições podem sobrevir: a amiloidose primária (presente em cerca de 10% dos casos) e a doença de depósito de cadeia leve. Diferente do rim do mieloma, a apresentação inicial desses distúrbios não é a insuficiência renal e sim a **síndrome nefrótica**. Neste caso, com proteinúria “real” (proteínas que não a cadeia leve) e hipoproteinemia.

A amiloidose tem como característica a deposição nas alças capilares de agregados de cadeias leves em forma de fibrilas Vermelho-Congo positivas, provocando o desarranjo da arquitetura glomerular, aparecimento de síndrome nefrótica e evolução posterior para a perda da função renal. A amiloidose que acomete pacientes com mieloma é considerada primária, do tipo AL. Em indivíduos com mieloma devemos suspeitar do aparecimento dessa desordem quando surgem, em combinações variadas, síndrome nefrótica (desta vez observamos o sedimento urinário com proteinúria $> + 3$), hepatomegalia, síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica sensoriomotora, macroglossia e insuficiência cardíaca (maiores detalhes na apostila “Reumatologia 3”).

Na **Doença por Depósito de Cadeia Leve (DDCL)**, as características físicoquímicas das cadeias leves impedem que elas formem fibrilas, entretanto sua deposição em nível glomerular também provoca lesão dessa estrutura e o surgimento de proteinúria nefrótica. Ao contrário da amiloidose, estes depósitos não se coram pelo Vermelho-Congo e o acometimento da patologia é mais restrito ao rim, podendo, porém, acometer outras estruturas.

5- CRIOGLOBULINEMIA

As crioglobulinas são proteínas circulantes que se precipitam mediante resfriamento. As manifestações clínicas surgem em situações de exposição a baixas temperaturas, ou à temperatura ambiente. A definição e a classificação das crioglobulinemias foi revista com detalhes no Cap.4.

As crioglobulinas são usualmente imunoglobulinas ou seus fragmentos (cadeias leves) e representam uma forma rara de lesão renal no mieloma múltiplo. A crioglobulinemia relacionada às discrasias plasmocitárias costuma ser a **tipo I**. Esta condição é encontrada no mieloma múltiplo, na macroglobulinemia de Waldenström, na gamopatia monoclonal de significado indeterminado, no linfoma não Hodgkin e na leucemia linfocítica crônica.

Apesar de 5-10% das proteínas do mieloma serem “crioprecipitáveis”, a maioria dos pacientes é assintomática. Quando as manifestações ocorrem, elas são mais comumente decorrentes de precipitação das crioglobulinas nos capilares da derme, com impedimento ao fluxo sanguíneo. Podemos notar fenômeno de Raynaud, livedo reticularis, púrpuras vasculares, cianose e ulcerações de dígitos.

As manifestações renais são encontradas em 25% dos casos, com os depósitos de crioglobulina produzindo um padrão membranoproliferativo com “trombo” intraluminal visto na biópsia renal. No geral os pacientes podem apresentar síndrome nefrótica e nefrítica com predomínio de um dos componentes sobre o outro.

6- IRA INDUZIDA POR MEIO DE CONTRASTE

Este item foi visto com detalhes no volume II. A obstrução tubular pode ser facilitada por uma interação do radiocontraste com cadeias leves filtradas. A depleção de volume, por aumentar a concentração intratubular de cadeias leves, aumenta ainda mais a nefrotoxicidade pelo meio de contraste.

A hidratação parenteral vigorosa antes da realização de determinados estudos radiológicos tem obtido êxito em evitar a disfunção renal aguda precipitada por uso de contrastes radiológicos em pacientes com mieloma. A literatura não chega a um consenso a respeito do uso de radiocontraste não iônico em indivíduos com mieloma. Esses radiofármacos teoricamente seriam mais seguros, uma vez que teriam pouca interação com as cadeias leves no interior dos túbulos.

7- OUTRAS CONDIÇÕES

A infiltração renal por plasmócitos raramente ocorre, sendo também incomum o prejuízo da função renal por esse mecanismo. A nefropatia por ácido úrico pode ocorrer, entretanto não é um evento muito comum.

IV - NEOPLASIAS LINFO-HEMATOPOIÉTICAS

A doença de Hodgkin é uma malignidade do sistema linfático. Esta condição se apresenta mais frequentemente como uma linfadenopatia generalizada ou localizada e afeta mais comumente adultos jovens, embora quase todas as faixas etárias possam ser acometidas. Com as modalidades terapêuticas atuais, cerca de 70-80% dos pacientes conseguem a cura. O comprometimento glomerular levando à síndrome nefrótica pode ocorrer anos antes do aparecimento da neoplasia. A maioria dos casos possui histologia, à microscopia óptica e à eletrônica, compatível com nefropatia por **lesão mínima**. A glomeruloesclerose focal e outras variedades de acometimento glomerular têm sido observadas mais raramente.

A proteinúria nefrótica costuma remitir com o tratamento do linfoma com rádio e/ou quimioterapia (principalmente ciclofosfamida). A recidiva da síndrome pode preceder uma recaída da doença de Hodgkin. Lesões glomerulares eventualmente são encontradas na leucemia linfocítica crônica e linfomas relacionados de células B. O achado histológico mais comum é de uma glomerulonefrite membranoproliferativa, podendo ser encontrado também uma glomerulopatia imunotactóide. A terapia com agentes alquilantes (clorambucil) costuma melhorar a proteinúria nefrótica e as condições gerais dos pacientes. Os linfomas cutâneos de células T podem se associar à nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranosa e doença por lesão mínima.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
 2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
 3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
 4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
 5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 2^a ed. São Paulo: Roca, 2009.
 6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2^a ed. São Paulo: Manole, 2009
 7. *Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality*. Powars DR; Elliott-Mills DD; Chan L; Niland J; Hiti AL; Opas LM; Johnson C. *Ann Intern Med* 1991 Oct 15;115(8):614-2
 8. *Outcome in hemoglobin SC disease: a four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors*. Powars DR; Hiti A; Ramicone E; Johnson C; Chan L. *Am J Hematol*. 2002 Jul;70(3):206-15
 9. Moulin, B, Ronco, PM, Mougout, B, et al. *Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas*. *Kidney Int* 1992; 42:127.
 10. Bunn, HF. *Pathogenesis and treatment of sickle cell disease*. *N Engl J Med* 1997; 337:762.
 11. Kaul, DK, Fabry, ME, Costantini, F, et al. *In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse*. *J Clin Invest* 1995; 96:2845.
 12. Bruno, D, Wigfall, DR, Zimmerman, SA, et al. *Genitourinary complications of sickle cell disease*. *J Urol* 2001; 166:803.
 13. de Jong, PE, Staius van Eps, LW. *Sickle cell nephropathy: New insights into its pathophysiology*. *Kidney Int* 1985; 27:711.
 14. Allon, M. *Renal abnormalities in sickle cell disease*. *Arch Intern Med* 1990; 150:501.
 15. Saborio, P, Scheinman, JI. *Sickle cell nephropathy*. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:187.
 16. Pham, PT, Pham, PC, Wilkinson, AH, Lew, SQ. *Renal abnormalities in sickle cell disease [In Process Citation]*. *Kidney Int* 2000; 57:1.
 17. Knochel, JP. *Hematuria in sickle cell trait: The effect of intravenous administration of distilled water, urinary alkalinization, and diuresis*. *Arch Intern Med* 1969; 123:160.
 18. Black, WD, Hatch, FE, Acchiardo, S. *Aminocaproic acid in prolonged hematuria of patients with sickle cell disease*. *Arch Intern Med* 1976; 136:678.
 19. Bergin, JJ. *Complications of therapy with epsilon-aminocaproic acid*. *Med Clin North Am* 1966; 50:1669.
 20. Pariser, S, Katz, A. *Treatment of sickle cell trait hematuria with oral urea*. *J Urol* 1994; 151:401.
 21. Hatch, FE, Culbertson, JW, Diggs, LW. *Nature of the renal concentrating defect in sickle cell disease*. *J Clin Invest* 1967; 46:336.
 22. Battle, D, Itsarayoungyuen, K, Arruda, JAL, Kurtzman, NA. *Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies*. *Am J Med* 1982; 72:188.
 23. de Jong, PE, de Jong-van de Berg, LTW, Staius van Eps, LW. *The tubular reabsorption of phosphate in sickle cell nephropathy*. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55:429.
 24. Allon, M, Lawson, L, Eckman, JR, et al. *Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia*. *Kidney Int* 1988; 34:500.
 25. Bank, N, Aynedjian, HS, Qui8, JH, et al. *Renal nitric oxide synthases in transgenic sickle cell mice*. *Kidney Int* 1996; 49:184.
-
- 



Cap. 6

O RIM E AS DOENÇAS
INFECCIOSAS SISTÊMICAS

O RIM E AS DOENÇAS INFECCIOSAS SISTÊMICAS

Neste capítulo estarão descritas as principais doenças infecciosas sistêmicas que, à distância, determinam comprometimento renal, funcional ou anatômico. As condições infecciosas que acarretam dano aos rins por invasão e infecção direta de seu parênquima serão descritas em momento oportuno, no Bloco de Infectologia do Medcurso. À exceção da Endocardite, Leptospirose, Hepatites Virais e Nefropatia pelo HIV, as condições aqui descritas são muito pouco frequentes nos Concursos de Residência. Assim, aproveitamos para descrever com mais detalhes alguns aspectos histopatológicos e terapêuticos, para que este volume possa ser usado por todos como uma referência clínica durante o período de Residência Médica.

DOENÇAS CAUSADAS POR BACTÉRIAS

I - ENDOCARDITE INFECCIOSA

A endocardite infecciosa é uma condição multissistêmica que se origina, numa visão mais simplista, da infecção da superfície do endocárdio, processo que compromete especialmente as valvas cardíacas. A proliferação bacteriana, ao contrário das demais infecções orgânico-teciduals, ocorre no próprio ambiente intravascular, fazendo da endocardite uma condição infecciosa especial – caracterizada pelo estado de bacteremia persistente. A partir da vegetação endocárdica (onde se multiplica protegido das defesas imunológicas), o microrganismo é carregado pelo sangue e atinge diversos tecidos e órgãos sistêmicos, acarretando uma série de repercussões clínicas.

Em relação ao comprometimento renal, quatro processos distintos podem ser encontrados: (1) glomerulonefrite por imunocomplexos, (2) formação de abscessos e áreas de infarto no parênquima renal, como resultado da embolia séptica, (3) necrose tubular aguda causada pela sepsis ou pelo efeito de drogas nefrotóxicas utilizadas no tratamento desta condição e (4) nefrite intersticial aguda antibiótico-induzida.

As lesões renais da endocardite foram, durante anos, creditadas apenas à embolia séptica distal dos rins, inclusive a glomerulonefrite. Entretanto, o desenvolvimento de lesão renal nos indivíduos com endocardite do coração direito chamou a atenção para algum outro mecanismo fisiopatológico... Ao mesmo tempo em que o germe é carregado para os tecidos mais vascularizados, como os rins, determinando focos metastáticos de infecção, também há um intenso estímulo à produção de anticorpos que, ao se ligarem a seus antígenos, formam os **imunocomplexos**.

1- GLOMERULONEFRITE

No geral, **30-80%** dos pacientes com endocardite desenvolve glomerulonefrite por imunocomplexos. Na era pré-antibiótica, o desenvolvimento de glomerulonefrite mais frequentemente nos pacientes que se apresentavam com endocardite subaguda pelos es-

treptococos do grupo *viridans* – aqueles com quadro arrastado, retardando o diagnóstico e o tratamento antibioticoterápico. Atualmente, com o aprimoramento dos métodos diagnósticos e o aumento dos casos de endocardite aguda no crescente grupo dos usuários de droga endovenosa, o *Staphylococcus aureus* passou a ser a bactéria mais incriminada: sabe-se que 40-80% dos pacientes com endocardite estafilocócica desenvolvem glomerulonefrite por imunocomplexos.

O que habitualmente encontramos na histopatologia são achados semelhantes à GN pós-estreptocócica ou à GN membranoproliferativa idiopática tipo I. A microscopia óptica demonstra proliferação celular focal ou difusa, com áreas de necrose fibrinoide e, eventualmente, crescentes celulares. A microscopia eletrônica revela depósitos subendoteliais, subepiteliais e mesangiais eletrondensos, identificados pela imunofluorescência como IgG, IgM e C3.

Clinicamente, os pacientes com endocardite que desenvolvem lesão glomerular seguem o padrão das síndromes nefríticas pós-infecciosas, revelando hematuria macro/microscópica e graus variados de edema e hipertensão arterial. O exame de urina mostra hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, leucocitúria e proteinúria subnefrótica. As escórias nitrogenadas normalmente não se elevam muito no soro, a não ser nos raros casos de GN rapidamente progressiva ou quando há outros fatores de injúria renal (necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda). Como regra, o paciente apresenta **hipocomplementenemia** (C3, C4 e CH50) e, muitas vezes, **fator reumatoide** positivo e **crioglobulinas**.

A literatura médica descreve os seguintes tipos de lesão glomerular na endocardite infecciosa:

1.1- Glomerulonefrite Proliferativa Difusa: encontrada em uma frequência bastante variável em diversos estudos, sendo a forma predominante da endocardite aguda. Caracterizada por hiperplasia celular global em mais de 50% dos glomérulos. Caracteriza-se por proliferação endotelial e mesangial, hemorragias, infiltrado neutrofílico e necrose fibrinoide. Eventualmente há formação de crescentes e fibrose. Os sinais clínicos são geralmente os de uma síndrome nefrítica clássica.

1.2- Glomerulonefrite Focal e Segmentar: antigamente conhecida como “Glomerulonefrite Focal Embólica Não supurativa”, é encontrada na maioria dos casos de endocardite subaguda.

1.3- Glomerulonefrite Membranoproliferativa: é uma forma grave e bastante incomum de lesão glomerular na endocardite bacteriana, sendo caracterizada por proliferação celular mesangial e interposição deste mesângio nas alças capilares do glomérulo. É especialmente encontrada na endocardite causada por *Staphylococcus epidermidis*.

O controle da infecção através da implementação de antibioticoterapia adequada, na maioria das vezes, faz com que haja normalização do quadro renal em dias a semanas. Mais raramente, os pacientes persistem com hematúria microscópica ou mesmo proteinúria leve, por vários meses depois de resolvido o quadro infeccioso.

É também possível a evolução desfavorável, com síndrome nefrótica, doença renal progressiva, especialmente quando estão presentes os crescentes celulares. Nestes casos, os pacientes devem receber imunossupressão e podem se beneficiar de plasmaférese.

2- EMBOLIA SÉPTICA RENAL

Quando o próprio agente infeccioso da endocardite invade o parênquima renal, temos a embolia séptica. Esta pode acarretar infartos renais e a formação de abscessos.

Apesar de serem pouco encontrados durante a evolução clínica da endocardite infecciosa, estudos comprovaram a presença de infartos renais em cerca de 56% das necrópsias. Não há alteração do volume renal, exceto por um discreto edema difuso, podendo ser encontradas, esporadicamente, petéquias em sua cápsula. Achados anatomopatológicos mostram que ocorre uma alteração completa da arquitetura dos rins, mesmo na ausência de achados clinicolaboratoriais. A sintomatologia, quando presente, é de dor no flanco associado à hematúria, e o diagnóstico pode ser feito através da cintilografia renal.

De todas as formas de lesão renal na endocardite, o desenvolvimento de abscessos em seu pa-

rênquima é a forma menos frequente. Sua presença se dá obviamente pela existência de fenômenos embólicos, particularmente nas endocardites do coração esquerdo. A endocardite infecciosa é responsável por cerca de 15-35% dos abscessos encontrados em todo o corpo, como baço, sistema nervoso central e rins.

3- NECROSE TUBULAR AGUDA E NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

A necrose tubular aguda pode complicar a endocardite infecciosa pelo efeito do estado séptico, quando a liberação exagerada de mediadores inflamatórios pode culminar na hipóxia e isquemia renal, ou pela nefrotoxicidade induzida por medicamentos, como os antibióticos aminoglicosídeos. A nefrite intersticial aguda deve-se à hipersensibilidade a drogas, especialmente aos antibióticos do grupo dos betalactâmicos.

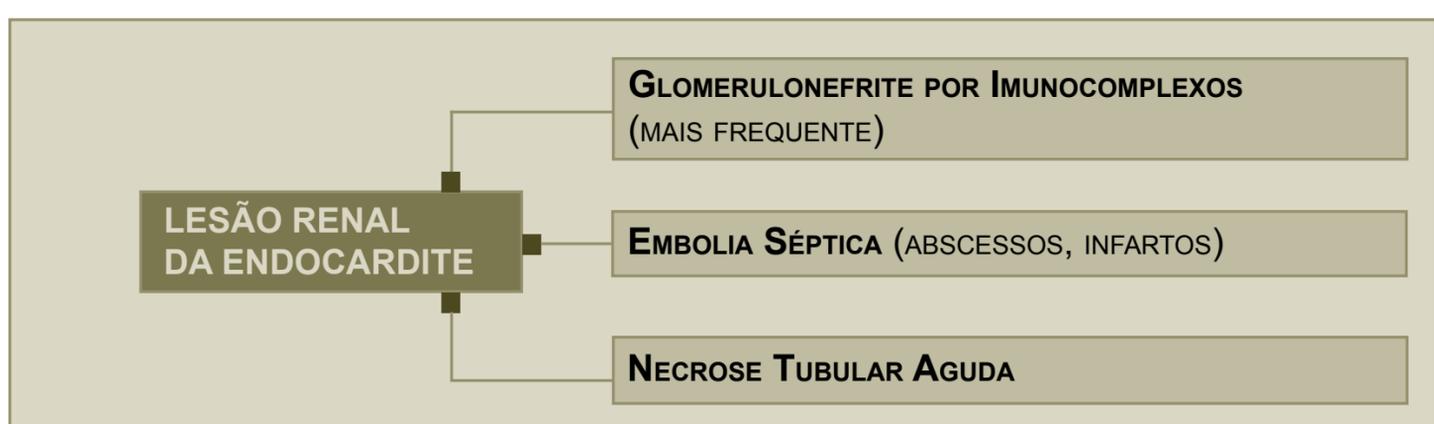
II - OUTROS ESTADOS DE BACTEREMIA

Em analogia ao que foi descrito para a endocardite, vários outros estados mórbidos que cursam com circulação sistêmica intensa de agentes infecciosos podem justificar o desenvolvimento de glomerulonefrite aguda, principalmente em função do grande estímulo à formação de anticorpos e **imunocomplexos** com deposição destes elementos nos glomérulos renais. As condições clínicas mais frequentemente envolvidas são os abscessos viscerais, o empiema pleural, o *shunt* ventricular cerebral infectado e a osteomielite.

1- ABSCESSOS VISCERAIS

Abscessos pulmonares, intra-abdominais, pélvicos e cutâneos/subcutâneos podem cursar eventualmente com glomerulonefrite. A histopatologia geralmente revela uma glomerulite proliferativa difusa ou mesangial. Em 30% dos casos, uma GN crescêntica é encontrada, especialmente quando o abscesso visceral demora mais de 2 meses para ser detectado e tratado. A patogênese, tal como na endocardite, depende do depósito de imunocomplexos nos glomérulos. Por causarem bacteremia crônica ou intermitente, os abscessos viscerais mantêm o sistema imune hiperestimulado.

QUADRO 1: Mecanismos Patológicos de lesão Renal na Endocardite Infecciosa.



O quadro clínico varia... Alguns pacientes encontram-se assintomáticos do ponto de vista renal, mas apresentam alterações na sedimentoscopia (hematúria dismórfica, proteinúria, cilindros celulares). Outros podem evoluir com uma GN rapidamente progressiva (aqueles que têm crescentes em mais de 50% dos glomérulos). Alguns pacientes evoluem com síndrome nefrótica. O complemento sérico pode estar normal ou baixo. O tratamento é voltado basicamente para a erradicação do fator infeccioso.

2- SHUNT VENTRICULAR CEREBRAL INFECTADO

O tratamento definitivo da hidrocefalia deve ser feito com a colocação de um sistema de drenagem ventricular para o átrio (*shunt* ventriculoatrial) ou para o peritônio (*shunt* ventriculoperitoneal). Quando se infectam, tais dispositivos servem como base para a proliferação de bactérias, especialmente os estafilococos coagulase-negativos (*S. epidermidis*). O tipo ventriculoatrial infectado é muito mais propenso a desencadear glomerulonefrite por imunocomplexos do que o tipo ventriculoperitoneal.

A lesão glomerular mais comum é a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, seguida pela glomerulite proliferativa focal ou difusa (com ou sem crescentes). A síndrome nefrótica ocorre em **25%** dos casos. É comum a queda do complemento sérico (C3 e C4). O tratamento deve ser a pronta remoção do *shunt* e antibioticoterapia.

III - SEPSE

Por definição, sepse é uma resposta inflamatória sistêmica atribuída a uma infecção grave, que, nos casos avançados, associa-se a anormalidades de perfusão que justificam o desenvolvimento de acidose láctica, oligúria e alterações do sensorio. Os mecanismos desencadeantes são discutidos até hoje, mas acredita-se que o contato de fatores do plasma com toxinas bacterianas seja o fator desencadeante, provocando uma liberação exagerada de citocinas pró-inflamatórias (ex.: fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1) e pró-coagulantes, óxido nítrico e a exposição de receptores endoteliais para leucócitos.

Em relação às manifestações renais, podemos esperar nos pacientes sépticos desde pequenas alterações do exame do sedimento de urina (EAS), como proteinúria, até insuficiência renal aguda grave. Apesar dos mecanismos exatos para tais alterações ainda estarem sendo estudados, conhecemos bem a participação nociva de muitos dos eventos mórbidos que acompanham a sepse. As toxinas e mediadores da sepse agem sobre diversos órgãos do corpo, determinando alterações microvasculares e celulares, sendo a mais importante a indisponibilização do oxigênio – um estado de franca hipóxia te-

cidual. Tudo isso ainda pode ser agravado pela instabilidade hemodinâmica que acompanha o choque séptico.

Os rins estão entre os órgãos mais sacrificados na sepse grave. A lesão mais comum (e também a mais grave) é a **necrose tubular aguda** isquêmica, caracterizada por um estado de insuficiência renal aguda, geralmente oligúrica, cujos parâmetros urinários diferem da insuficiência pré-renal por revelarem um sódio urinário alto, uma urina relativamente diluída e uma fração excretória de sódio superior a 1% (ver Volume II). O tratamento da lesão renal deve ser concentrado na estabilização sistêmica com instituição de terapia apropriada de suporte clínico, incluindo obviamente antibioticoterapia e/ou drenagem de possível foco infeccioso. A letalidade depende do estado geral do paciente. Se houver critérios para insuficiência orgânica múltipla, a letalidade torna-se acima de 80%. Os sobreviventes geralmente começam a recuperar a função renal após 7-21 dias, iniciando por uma poliúria, seguida de uma queda paulatina das escórias nitrogenadas.

Casos muito graves podem evoluir com necrose cortical aguda, levando ao “estado de rim terminal”.

A glomerulonefrite por imunocomplexos é um outro tipo de manifestação renal da sepse, identificado por um sedimento urinário “nefrítico”.

IV - LEPTOSPIROSE

“Devemos pensar na possibilidade de leptospirose para todo paciente que desenvolva insuficiência renal aguda com potássio sérico baixo”.

A leptospirose é uma doença febril aguda, sistêmica, de origem infecciosa, causada pela espiroqueta *Leptospira interrogans*, com mais de 25 sorotipos já identificados.

O agente da leptospirose possui uma forma peculiar de patogenicidade: **pode provocar disfunção celular grave, sem necrose ou inflamação significativas.**

A virulência deste microrganismo vem principalmente da liberação de toxinas... A mais conhecida é uma Glicolipoproteína (GLP) capaz de romper a membrana das células endoteliais, produzindo uma espécie de “capilarite” generalizada, que permite o extravasamento de líquido e sangue para os tecidos.

Seu espectro clínico é extremamente variável, podendo alternar desde uma forma oligossintomática, conhecida como “forma anictérica” (90% dos casos), até uma forma caracterizada por manifestações multissistêmicas graves – a “forma íctero-hemorrágica”, também conhecida como **síndrome de Weil**. Estas últimas são caracterizadas por disfunção hepática, hemor-

ragia e insuficiência renal aguda, cuja letalidade varia entre 10-20%.

As alterações renais são incomuns na forma anictérica, exceto pela presença de leptospirúria prolongada (a partir do fim da primeira semana até 3 meses) durante a fase imune e algumas alterações na sedimentoscopia (micro-hematúria, cilindrúria, proteinúria leve). Em contrapartida, na síndrome de Weil a insuficiência renal aguda, por ser tão comum, é considerada parte da síndrome. *Vamos então compreender a lesão renal da síndrome de Weil...*

Por efeito de toxinas e outros fatores, os rins são afetados por três processos: (1) capilarite, provocando edema renal e a formação de pe-téquias corticais, (2) nefrite tubulointerstitial, com infiltrado mononuclear e áreas focais de necrose tubular aguda, e (3) disfunção das células tubulares (desproporcional ao grau de necrose), especialmente as do túbulo contorcido proximal. Estas últimas sofrem atuação direta da toxina GLP, inibindo a NaK-ATPase, de forma a prejudicar a reabsorção tubular de sódio. A hipovolemia decorrente da desidratação ou da alteração da permeabilidade capilar pode contribuir para a insuficiência renal.

O paciente desenvolve **Insuficiência Renal Aguda (IRA)**, com rápida elevação das escórias nitrogenadas. Na maioria das vezes, a ureia e a creatinina plasmáticas não ultrapassam os valores de 100 mg/dl e 8 mg/dl, respectivamente. Entretanto, nos casos mais graves, as escórias alcançam valores acima de 300 mg/dl para ureia e de 18 mg/dl para creatinina, com o paciente desenvolvendo a síndrome urêmica e necessitando de diálise para manter a vida.

A IRA relacionada à leptospirose é *não oligúrica* em 65% dos casos e *oligúrica* ou *oligoanúrica* nos 35% restantes. O predomínio da forma não oligúrica vem do aumento da fração excretória de sódio, pelo distúrbio tubular proximal. Um fato muito interessante deve ser comentado atentamente:

A IRA da leptospirose cursa com níveis séricos de potássio baixos ou normais, mesmo quando há oligúria...

Você já se perguntou por quê?

Como a reabsorção de sódio está prejudicada no túbulo proximal, chega mais sódio ao túbulo coletor (néfron distal). É exatamente neste segmento tubular que o sódio é reabsorvido em troca da secreção de potássio. Portanto, mais sódio chegando ao coletor, mais sódio é reabsorvido, promovendo mais excreção de potássio na urina. Ou seja: na nefropatia da leptospirose, o aumento da fração excretória de sódio acaba por aumentar a fração excretória de potássio. A Tabela 1 contém as principais causas de IRA com hipocalemia (ou normocalemia).

As anormalidades urinárias mais comuns são inespecíficas e incluem colúria, como resultado dos distúrbios do metabolismo das bilirrubinas (doença hepatocelular e eventual hemólise in-

travascular); piúria; hematúria; cilindrúria e proteinúria em níveis variados. Todas as alterações renais, morfológicas ou funcionais, são reversíveis, desaparecendo gradualmente com a melhora do quadro clínico sistêmico.

Tab. 1: Causas clássicas de IRA com hipocalemia.

Leptospirose
Lesão Renal por Aminoglicosídeos
Lesão Renal por Anfotericina B
Nefroesclerose Hipertensiva Maligna

Apesar da lesão tubulointerstitial ser uma característica patológica do dano renal da leptospirose, foi percebido que grande parte dos casos de insuficiência renal oligúrica, especialmente nos pacientes com quadros graves, podia ser bastante atenuado através de reposição hídrica generosa. Este fato evidencia um importante componente pré-renal na gênese da IRA da leptospirose, provavelmente resultante dos seguintes fenômenos: a) existência de episódios eméticos intensos associados à redução da ingestão de líquidos; b) presença de quadro diarreico; c) perdas diárias aumentadas pela existência de febre alta; d) ocorrência de sangramentos, justificados por um estado de diátese hemorrágica (presente na leptospirose) e, *principalmente, pela queda da pressão de perfusão tecidual (e renal) consequente ao extravasamento de líquidos para o terceiro espaço, fenômeno deflagrado pela capilarite (Tabela 2)*. Dependendo da persistência e da gravidade da má perfusão renal, pode haver o desenvolvimento de necrose tubular aguda.

A lesão muscular, típica de um quadro de leptospirose, costuma ser evidenciada clinicamente por mialgia, classicamente referida nas panturrilhas, e pode contribuir para o dano renal à medida em que libera na circulação um composto tóxico para os túbulos renais: a mioglobina.

Os glomérulos também podem estar envolvidos na leptospirose, embora isto aconteça com menor frequência que a lesão tubulointerstitial. A lesão glomerular se faz por deposição de imunocomplexos. Podem ser encontrados depósitos hialinos reticulados e irregularidade na membrana basal. Não se observam depósitos na membrana glomerular e mesângio.

Tab. 2: Causas de IRA pré-renal na leptospirose.

Vômitos intensos, com redução da ingestão hídrica
Diarreia espoliativa
Febre alta
Hemorragias
Queda do volume intravascular por perda para o terceiro espaço (capilarite)

O tratamento da nefropatia da leptospirose deve visar a instituição de medidas de suporte, em

especial a **hidratação venosa** com salina isotônica. Atualmente a recomendação vigente na literatura sobre antibioticoterapia é que seja feita tanto na fase precoce quanto tardia da doença. Em relação à insuficiência renal, é cada vez maior a tendência em se realizar a diálise, se necessária, o mais precocemente possível. Tem sido observado um prognóstico melhor naqueles que se submetem a este procedimento antes do surgimento das complicações tardias da síndrome urêmica.

V - SÍFILIS

A sífilis é a infecção crônica causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, uma importante doença venérea que afeta especialmente os países em desenvolvimento. A formação de **imunocomplexos** com antígenos do germe é a base da lesão glomerular, instalada em **0,5%** dos pacientes adultos com sífilis secundária e 8% dos casos de sífilis congênita. É uma importante causa de síndrome nefrótica em recém-nascidos e lactentes.

A **glomerulopatia membranosa**, com imunodépósitos subepiteliais, é a lesão renal mais encontrada, tanto na forma adquirida como na congênita. Uma leve proliferação mesangial e a presença de esclerose segmentar no pólo tubular de alguns glomérulos diferenciam a nefropatia luética da glomerulopatia membranosa idiopática. A manifestação clínica clássica é a **síndrome nefrótica** franca, com leves alterações no sedimento urinário (hematúria microscópica). Uma característica importante da glomerulopatia luética é a sua excelente resposta ao tratamento específico com penicilina G benzatina, devido à erradicação do treponema.

DOENÇAS CAUSADAS POR MICOBACTÉRIAS

VI - TUBERCULOSE

Como já exposto acima, neste capítulo estão descritas todas as anormalidades renais que ocorrem como repercussão de uma infecção sistêmica à distância. A tuberculose renal propriamente dita não será descrita neste capítulo. Cabe ressaltar, entretanto, uma forma de lesão renal secundária à existência de tuberculose, não resultante da infecção direta do tecido dos rins: a **amiloidose renal, do tipo AA**.

Em um passado não muito distante, as principais condições sistêmicas responsáveis pelo desenvolvimento de amiloidose eram as doenças infecciosas crônicas, com destaque especial para a tuberculose e a osteomielite crônica. Atualmente, com a introdução de novos agentes antibioticoterápicos e protocolos terapêuticos mais eficazes, as doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide e a espondilite anquilosante, e as neoplásicas, como o hipernefoma e o câncer gástrico, justificam a maior parte dos casos.

VII - HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, endêmica em muitas áreas de nosso país. Esta micobactéria possui um tropismo pela pele e nervos periféricos. Na forma virchowiana, há disseminação linfo-hematogênica do bacilo, que se prolifera em grande quantidade nos tecidos afetados, determinando múltiplas lesões no corpo. Na forma tuberculoide, o bacilo se concentra em uma ou no máximo três lesões, proliferando-se muito pouco, porém determinando muita reação inflamatória local. Entre as duas formas, existe uma intermediária, denominada hanseníase dimorfa ou *borderline*.

A resposta imunológica aos antígenos bacilares apresenta momentos de exacerbação, quando pode se manifestar a hanseníase reacional. A reação tipo I (“reversa”), mais comum nas formas *borderline* (principalmente tuberculoide), é uma inflamação localizada na lesão cutânea, associada à neurite, à febre e ao mal-estar. A reação tipo 2 (“eritema nodoso hansênico”), típica da forma virchowiana, caracteriza-se por um quadro multissistêmico, com febre, queda do estado geral, nódulos eritematosos disseminados, hepatoesplenomegalia, artrite, leucocitose e glomerulonefrite.

Agora que você tem uma ideia do espectro da doença, vamos descrever o seu comprometimento renal. A glomerulonefrite e a amiloidose AA são as formas mais comuns de acometimento renal na hanseníase, ambas mais comuns no pólo virchowiano.

1- Glomerulonefrite: ocorre em 2% dos pacientes não virchowianos, em 60% dos virchowianos e em praticamente 100% dos reacionais tipo 2. Os tipos histológicos mais comuns são a glomerulite proliferativa difusa e mesangial, embora outros tipos de glomerulopatia (incluindo a glomerulonefrite crescêntica) tenham sido relatados. O mecanismo é dependente de **imunocomplexos**. O paciente pode se manifestar apenas com alterações na sedimentoscopia ou apresentar a síndrome nefrítica e/ou nefrótica. A **hipocomplementenemia** é a regra.

2- Amiloidose: entre 2-8% dos pacientes com hanseníase desenvolvem amiloidose secundária (AA) após anos de doença. A amiloidose é muito mais comum na forma virchowiana e se manifesta geralmente com síndrome nefrótica.

DOENÇAS CAUSADAS POR VÍRUS

VIII - HEPATITE B

Os pacientes com hepatite B podem desenvolver quatro grandes síndromes renais: (1) Glomerulopatia Membranosa; (2) Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I; (3) Nefropatia por IgA, (4) Poliarterite Nodosa Clássica.

A **glomerulopatia membranosa** é a forma mais comum de lesão glomerular da hepatite B em crianças, incidindo especialmente no sexo masculino e numa faixa etária entre **2-12 anos**. Em geral, a criança é portadora crônica do vírus B (geralmente por transmissão vertical), mas ainda não apresenta lesão hepatocelular importante. A histopatologia é semelhante à da glomerulopatia membranosa idiopática, com o espessamento da membrana basal e os típicos depósitos subepiteliais. Nestes imunodepósitos, são encontrados antígenos virais, principalmente o HBeAg. O quadro clínico é marcado pela síndrome nefrótica e hematúria microscópica, *sendo um importante diagnóstico diferencial com a nefropatia por lesão mínima idiopática infantil*. Pode haver **hipocomplementenemia**. A evolução para insuficiência renal é rara na criança, sendo a remissão espontânea a regra (80% em dez anos), anunciada pela positividade do anti-HBe. Já nos adultos, pode haver uma evolução lenta para insuficiência renal crônica em 30% dos casos, com necessidade de diálise em 10%. O manejo da nefropatia membranosa associada à hepatite B não deve ser feito com corticoides, já que o uso destes fármacos poderia representar um estímulo à replicação viral, e sua retirada está associada à piora do quadro hepatocelular. O uso de terapia antiviral, com estudos com interferon e com lamivudina, mostrou-se benéfico em algumas séries em adultos. Em crianças, devido à benignidade do quadro e alto índice de remissão espontânea, o tratamento deve ser apenas sintomático.

A **glomerulonefrite membranoproliferativa** é a lesão mais encontrada nos adultos com hepatite B crônica. Ao contrário da membranosa, os pacientes apresentam hepatite em atividade. A doença renal manifesta-se como síndrome nefrótica e micro-hematúria. A hipertensão arterial está presente em 45% dos casos; e insuficiência renal, em 20%. Há queda do complemento sérico.

A **Poliarterite Nodosa clássica (PAN)** pode se associar à infecção crônica pelo vírus B. Um em cada três pacientes com PAN clássica apresenta o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) no soro. Acredita-se que imunocomplexos contendo este antígeno participem da injúria vascular desta vasculite necrosante sistêmica. Do ponto de vista da lesão renal, os pacientes com hepatite B que desenvolvem a PAN exibem um comprometimento dos vasos de médio calibre, facilmente identificável por angiografia.

A **nefropatia por IgA** é um achado comum em cirroses hepáticas de diversas etiologias. Sua patogenia parece envolver uma deficiência na remoção de complexos envolvendo IgA pelas células de Kupffer hepáticas. Normalmente os pacientes são assintomáticos, apresentando hematúria e proteinúria discretas.

IX - HEPATITE C

Até **30%** dos pacientes com infecção crônica pelo vírus C desenvolvem sinais de glomerulo-

patia na sedimentoscopia. A principal lesão encontrada é a **GN membranoproliferativa Tipo I**, que se distingue da forma idiopática pela representatividade maior de imunoglobulinas. Quando há crioglobulinemia, a forma histológica pode ser de GNMP crioglobulinêmica, que se caracteriza pela presença de pseudotrombos hialinos nos capilares glomerulares e pela infiltração de monócitos. A **glomerulopatia membranosa** também pode ser encontrada.

A patogênese da lesão é explicada pela deposição glomerular de imunocomplexos contendo antígeno HCV- anticorpo anti-HCV e, no caso de crioglobulinemia, de fator reumatoide. A crioglobulinemia envolvida é mista, ou seja, há formação de IgM monoclonal + IgG policlonal. O RNA viral tem sido detectado nos depósitos de crioglobulina.

Releia neste momento a definição de crioglobulina no Cap. 4. Não é à toa que a crioglobulinemia mista foi descrita em tal capítulo: as manifestações são típicas de uma vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos.

Além do aspecto clássico do duplo contorno da membrana basal (pela interposição do mesângio entre os capilares e o epitélio visceral), também se encontram: (1) depósitos hialinos PAS positivos de crioglobulina na parte interna dos capilares, obstruindo-os, (2) extensa infiltração endocapilar de monócitos, (3) esclerose mesangial, dando um aspecto lobular à glomerulite. Pode-se dizer que o vírus C é uma importante causa de glomerulonefrite membranoproliferativa Tipo I, contribuindo com **10-20%** dos casos. Os pacientes manifestam-se com síndrome nefrótica e micro-hematúria. A função renal pode ser progressivamente comprometida. As transaminases costumam estar elevadas (hepatite crônica em atividade), há **hipocomplementenemia** e o **fator reumatoide** geralmente é positivo. A pesquisa de crioglobulinemia pode ser positiva, revelando o padrão misto, com o criócrito variando de 5 a 70%.

O tratamento da lesão glomerular associada à hepatite C é controverso. O uso de corticoides deve ser evitado pelas mesmas razões da hepatite B, e o interferon alfa tem sido usado mais amplamente em pacientes com hepatite crônica ativa subjacente, obtendo-se resultados positivos. A ribavirina e o interferon peguilado podem ser utilizados na ausência de insuficiência renal.

X - HIV/SIDA

O paciente com SIDA complica com disfunção renal com certa frequência. Instabilidade hemodinâmica, nefrotoxicidade medicamentosa e a chamada “nefropatia pelo HIV” são as causas mais comuns.

1- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Se levarmos em conta todas as possíveis causas de insuficiência renal em um paciente com HIV/

SIDA, perceberemos que, estatisticamente, 1/3 tem origem **pré-renal**, resultante de instabilidade hemodinâmica, e quase metade deve-se ao **uso de medicamentos** para o tratamento do próprio vírus HIV e/ou de suas infecções oportunistas. A anfotericina B, o cidofovir, o foscarnet, a pentamidina, o aciclovir, a rifampicina, a sulfadiazina e o sulfametoxazol são os principais agentes farmacológicos envolvidos, geralmente originando nefrite intersticial ou necrose tubular aguda. A existência (não rara) de pacientes com instabilidade hemodinâmica recebendo altas doses destes fármacos explica a alta prevalência (até 30%) de necrose tubular aguda na SIDA. Outros mecanismos patológicos de lesão renal nestes pacientes são as glomerulopatias e a nefropatia obstrutiva. A **Tabela 3** descreve as principais causas de insuficiência renal aguda nos pacientes com SIDA.

Nos casos de nefropatia obstrutiva, ocorrem mais comumente pela precipitação tubular de sulfadiazina, aciclovir e indinavir, ou mesmo pela precipitação tubular de cristais de urato (após quimioterapia para linfoma). Em 10% dos pacientes que usam indinavir ocorre formação de cálculos renais. Outra forma possível é a obstrução sem hidronefrose que pode ocorrer em pacientes com linfoma, com infiltração linfomatosa ureteropélvica ou fibrose retroperitoneal.

A IRA mioglobinúrica (rabdomiólise) pode ocorrer em pacientes com infecção aguda pelo HIV, na intoxicação por cocaína e pelo uso do AZT ou da pentamidina. Casos de púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica são cada vez mais documentados em pacientes com SIDA.

Tab. 3: Causas de IRA nos pacientes com SIDA.

Necrose Tubular Aguda	Hipovolemia, Sepses, Anfotericina B.
Nefrite Intersticial Alérgica	Sulfametoxazol/Trimetoprim; Rifampicina; Foscarnet; Ciprofloxacina.
Doença Glomerular	Glomeruloesclerose Focal Colapsante de curso fulminante.
Nefropatia Obstrutiva	Precipitação Tubular de Cristais de Sulfadiazina, Aciclovir e Indinavir; Cristais de Urato (após quimioterapia para linfoma); Fibrose Retroperitoneal.
Insuficiência Renal Mioglobinúrica	Rabdomiólise

2- GLOMERULOESCLEROSE FOCAL COLAPSANTE ("A NEFROPATIA PELO HIV")

Apesar dos pacientes HIV positivos terem o potencial de exibir todos os tipos de glomerulopatias descritas nos capítulos anteriores, algumas merecem uma abordagem especial, pela maior frequência com que são encontradas. É o caso da glomeruloesclerose focal e segmentar em adultos e da glomerulonefrite mesangial em crianças.

Classicamente, a glomerulopatia por eles desenvolvida é a **Glomeruloesclerose Focal e Segmentar, forma Colapsante** (ou simplesmente "Nefropatia pelo HIV"). Nos adultos, esta forma de lesão renal costuma ser grave, assumindo em geral um caráter rapidamente progressivo. A GEFS colapsante está relacionada aos antígenos do próprio HIV na membrana das células endoteliais e mesangiais glomerulares. Embora possa acometer pacientes em qualquer estágio da doença, a Nefropatia pelo HIV geralmente atinge pacientes com CD4 baixo e doença avançada. Em adultos, a nefropatia pelo HIV representa **60-70%** dos casos de lesão glomerular, sendo menos frequente em crianças (30%). Há uma forte correlação com a raça negra e com usuários de droga endovenosa.

Macroscopicamente, os rins dos pacientes com nefropatia pelo HIV estão aumentados de tamanho, edematosos, mesmo na presença de uremia avançada. O termo "**colapsante**" re-

fere-se ao colapso de todo o tufo glomerular, alteração encontrada em vários glomérulos. Na microscopia óptica, existem tanto glomérulos colapsados, como outros com esclerose segmentar e vários glomérulos normais.

Na maioria dos casos, as alterações glomerulares são acompanhadas por degeneração e necrose das células tubulares, geralmente na ausência de fatores precipitantes, como medicações nefrotóxicas ou hipotensão. Uma característica marcante é a presença de **dilatação dos túbulos** renais, que ficam preenchidos por cilindros pálidos. Os túbulos dilatados contribuem para compressão glomerular (e também se comprimem mutuamente). Estas alterações tubulares parecem exercer um papel importante para o desenvolvimento de insuficiência renal, explicando, pelo menos em parte, os casos de disfunção renal avançada que exibem pouco grau de lesão glomerular. Também podem ser responsáveis por uma série de distúrbios eletrolíticos desenvolvidos, como acidose tubular renal e nefropatia perdedora de sal, encontrados especialmente em crianças.

Clinicamente, a nefropatia pelo HIV costuma surgir de forma abrupta, com proteinúria (muitas vezes superior a 3,5 g/dia) associada aos sinais e sintomas da **síndrome nefrótica** franca. O complemento sérico está normal. A evolução em geral se faz com comprometimento da função renal em um curto período. Estranhamente, alguns pacientes com nefropatia pelo HIV não costumam desenvolver síndrome edemi-

gênica de monta, mesmo na presença de intensa hipoalbuminemia, fato que talvez possa ser explicado em razão da coexistência de quadros de desidratação e hipotensão, com diarreia crônica e desnutrição, culminando em depressão do volume intravascular. Hipertensão arterial raramente está presente...

O diagnóstico da nefropatia pelo HIV deve ser suspeitado em todo paciente HIV positivo que desenvolva síndrome nefrótica e insuficiência renal. Da mesma forma, a dosagem do anti-HIV passa a ser um exame obrigatório na investigação de todo paciente que se apresente com estes sintomas, antes de atribuí-los a uma condição idiopática.

Devemos manter em mente, por outro lado, que nem todo paciente HIV positivo que inicia síndrome nefrótica e insuficiência renal é portador de nefropatia pelo HIV – existem outras glomerulopatias encontradas em pacientes com SIDA (ver adiante)...

Em geral, nestes casos, o dado de maior valor pode ser obtido com a medida do tamanho dos rins (US): excluindo-se amiloidose e diabetes, qual outra forma de glomerulopatia crônica cursaria com rins de tamanho aumentado? Por falar em amiloidose, esta também entra no quadro de diagnósticos diferenciais da nefropatia pelo HIV, já que pode complicar os soropositivos, originando uma glomerulopatia caracterizada por intensa proteinúria. Laboratorialmente, para restringir o leque de diagnósticos diferenciais, vale a pena ressaltar que a glomerulopatia ocorre sem consumo de complemento.

Iniciados os sinais e sintomas de comprometimento renal, a evolução dos pacientes HIV positivos para necessidade dialítica é rápida, especialmente em adultos e negros, ocorrendo entre **1-4 meses** (uma média de 11 semanas). As crianças e aqueles que não desenvolvem proteinúria em níveis nefróticos têm um curso mais protraído, embora ainda agressivo, em geral experimentando um intervalo de 1 ano desde a detecção da nefropatia até o estágio de rim terminal. Certamente, a velocidade e o grau de comprometimento renal da glomeruloesclerose focal colapsante contrastam com a progressão mais branda da GEFS associada a outras condições, ou mesmo com a GEFS idiopática.

O tratamento da nefropatia pelo HIV deve ser instituído precocemente, visando retardar a progressão para rins em fase terminal. A terapia antirretroviral combinada atualmente é o tratamento de escolha, com resultados satisfatórios em estudos de pequeno porte, parecendo reduzir a progressão da nefropatia em cerca de 40%. Os **inibidores da ECA** e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II têm sido estudados neste contexto, demonstrando resultados positivos. O uso de corticosteroides e imunossupressores é controverso, e mais estudos são necessários para determinar o seu papel em tal nefropatia.

3- OUTRAS FORMAS DE GLOMERULOPATIA

Devemos sempre ter em mente que os pacientes HIV positivos podem desenvolver qualquer das patologias glomerulares já descritas neste livro (como glomerulonefrite por imunocomplexos, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulopatia membranosa e especialmente a **nefropatia por IgA**), relacionadas ou não à presença do vírus.

Cerca de **25%** das crianças com SIDA apresentam **glomerulonefrite mesangial difusa**, lesão que pode ser encontrada também em adultos, mas com menor frequência. Neste tipo de acometimento renal, não estão presentes as dilatações tubulares características da nefropatia por HIV, nem tampouco o aumento do tamanho renal. Clinicamente, os pacientes costumam desenvolver proteinúria intensa sem muita alteração da função renal. A hiperplasia mesangial difusa e global parece ser uma lesão que precede a glomeruloesclerose focal clássica.

XI - DENGUE

A dengue é uma doença viral causada por um arbovírus, da família *Flaviviridae*, que tem um amplo espectro clínico, variando desde casos assintomáticos até febres hemorrágicas e choque circulatório. Sua fisiopatologia se baseia no desenvolvimento de uma resposta imunológica ao vírus com formação de imunocomplexos e citocinas, que resulta, em última análise, no aumento da permeabilidade vascular e no desenvolvimento de trombocitopenia.

A deposição dos imunocomplexos na parede dos pequenos vasos sanguíneos parece mediar um processo de coagulação intravascular. A perda de líquidos para o terceiro espaço determina queda da pressão arterial e hemoconcentração. A trombocitopenia torna frequentes as manifestações hemorrágicas.

Do ponto de vista renal, apenas nos casos graves é que haverá algum tipo de comprometimento. As alterações patológicas encontradas são a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos, especialmente na membrana basal glomerular. Os pacientes que desenvolvem instabilidade hemodinâmica mostram inicialmente insuficiência renal do tipo pré-renal, que pode progredir para necrose tubular aguda e lesão renal intrínseca.

XII - FEBRE AMARELA

A febre amarela é uma doença causada por um arbovírus, também da família *Flaviviridae*, que, em sua forma grave de apresentação, cursa com uma tríade caracterizada por icterícia, hemorragias e insuficiência renal aguda.

As principais alterações patológicas renais são a necrose tubular aguda e a degeneração gordu-

rosa do sistema tubular, especialmente dos túbulos proximais. Pode haver lesão da membrana basal dos glomérulos, com alteração da permeabilidade às proteínas.

Os rins podem apresentar infiltrados inflamatórios e hemorragias, geralmente revelando aumento de seu volume. O córtex tem aspecto pálido, gorduroso. Clinicamente, o que se observa é a presença de albuminúria súbita e intensa e redução da diurese com retenção nitrogenada, podendo chegar à anúria.

XIII - HANTAVIROSE

FEBRE HEMORRÁGICA COM SÍNDROME RENAL

A hantavirose, também conhecida como “nefropatia epidêmica”, “nefroze-nefrite hemorrágica” e “febre hemorrágica da Coreia”, compõe o grupo das “febres hemorrágicas de origem viral”. Os agentes etiológicos são os vírus da família *Bunyaviridae*, do grupo Hantaan, cujos integrantes são: *Hantaan*, *Puumala*, *Dobrava* e *Seoul*. Acredita-se que o contato com estes vírus seja feito através dos excretas de roedores infectados.

A doença é classicamente dividida em duas formas clinicoepidemiológicas principais:

- (1) **Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (HFRS)**
- (2) **Síndrome Pulmonar por Hantavírus (HPS).**

Segundo dados da Fundação Nacional de Saúde, a única forma encontrada nas Américas é a pulmonar (HPS). *Obs.: Eventualmente, indícios de lesão pulmonar podem surgir na HFRS, assim como a HPA pode cursar com comprometimento renal, sugerindo uma síndrome de superposição entre ambas.*

Nos pacientes com HFRS, a insuficiência renal tem evolução bifásica característica. No início do quadro, o doente apresenta queda da volemia por extravasamento de plasma para o terceiro espaço, hipotensão arterial e oligúria acentuada (fase oligúrica). Os principais sintomas sistêmicos da hantavirose, como os episódios hemorrágicos, se desenvolvem nesta fase. Cerca de duas semanas após o início dos sintomas, aqueles com evolução favorável costumam experimentar uma melhora gradual, entrando no período de convalescência da virose. Este período é marcado pela reversão do quadro de oligúria, sobrevivendo intensa poliúria com perda da capacidade de concentração da urina (fase poliúrica). A diurese pode chegar a mais de oito litros/dia, originando hipocalemia grave e choque. Um terço dos óbitos ocorre nessa fase.

Em termos histopatológicos, a anormalidade renal mais comum é a **nefrite tubulointersticial aguda**, com edema do parênquima renal, associado a hemorragias e infiltrados inflamatórios. A insuficiência renal e as anormalidades

eletrolíticas da síndrome urêmica ocorrem durante a fase oligúrica.

Devemos perceber que, em vários aspectos, a hantavirose se assemelha à leptospirose e à dengue... Na verdade, em função de sua baixa prevalência, a suspeita diagnóstica não costuma ser aventada, tornando bem possível que muitos dos pacientes com hantavirose estejam sendo diagnosticados “empiricamente” como casos (típicos ou atípicos) de outras condições marcadas pelas síndromes febril aguda e hemorrágica.

Laboratorialmente, são típicas a leucocitose com desvio à esquerda, o aumento do hematócrito (que sugere hemoconcentração) e a marcada trombocitopenia. Pode haver proteinúria importante. O método de escolha para o diagnóstico precoce da HFRS deve ser o da identificação sorológica de anticorpos anti-hantavírus específicos (IgM) por ELISA ou imunofluorescência, com resultados positivos mesmo durante o quadro prodrômico.

O tratamento é baseado nas medidas de suporte e deve ser iniciado antes do diagnóstico definitivo. Recomendam-se as seguintes medidas: isolamento dos pacientes com proteção de barreiras (avental, luvas e máscaras); evitar sobrecarga hídrica nos estágios iniciais, manter o aporte de fluidos adequado para repor perda na fase de poliúria, controle da hipotensão com expansores de volume e vasopressores nos casos graves, monitorização do estado hidroeletrólítico e acidobásico e diálise peritoneal ou hemodiálise no tratamento da insuficiência renal. O uso de ribavirina mostrou resultados controversos.

DOENÇAS CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

XIV - MALÁRIA

A malária é uma doença febril, multissistêmica, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. É responsável por altas taxas de mortalidade, apresentando extensa distribuição mundial, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais do globo, como a Bacia Amazônica. Das quatro espécies infectantes no homem, os encontrados no Brasil, em ordem de prevalência, são: *P. vivax* (80% dos casos), *P. falciparum* e *P. malariae*. O *P. ovale* restringe-se à África.

O *P. falciparum* é o grande responsável pelas chamadas “formas graves e letais da malária”. Nas infecções por esta espécie, os pacientes comumente desenvolvem insuficiência renal aguda do tipo pré-renal, em função da frequente presença de desidratação e má perfusão renal decorrentes da febre alta, vômitos e alteração do nível de consciência. Em muitos casos, há evolução para **necrose tubular aguda**, quando então o quadro é mais grave, evoluindo com oligúria refratária a volume e muitas vezes necessitando de diálise (“malária renal”). A

hipercalcemia acompanha tanto o quadro urêmico quanto pode ser originada pela intensa destruição intravascular das hemácias. Três prováveis justificativas para a necrose tubular renal na malária falciparum são a liberação de mediadores inflamatórios (os mesmos da sepse), má perfusão renal persistente e a grande quantidade de hemoglobina proveniente da rotura das hemácias – hemoglobinúria maciça.

Qual é o plasmódio associado à Síndrome Nefrótica? É o *Plasmodium malariae*!
(Questão de Prova!!!)

Os pacientes infectados pelo *P. malariae* podem desenvolver glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos, ocorrendo principalmente em crianças residentes em áreas endêmicas. Esta é a única espécie associada a uma parasitemia crônica oligossintomática. Daí a maior chance de causar glomerulite por **imunocomplexos**. Os glomérulos apresentam imunocomplexos depositados no mesângio e na membrana basal, além de áreas de glomerulite. As lesões histológicas são heterogêneas, incluindo formas proliferativas mesangiais ou membranoproliferativas... Os pacientes costumam se manifestar com proteinúria, **síndrome nefrótica** e insuficiência renal crônica. Você vai fazer uma questão de Residência sobre o tema...

O tratamento específico não costuma resolver a proteinúria. O uso de corticoides e imunossupressores tem um efeito imprevisível, com eventuais relatos de resposta e remissão.

Tab. 4: Lesão renal na malária.

Malária por <i>P. falciparum</i>	Necrose Tubular Aguda multifatorial
Malária por <i>P. Malariae</i>	Síndrome Nefrótica Falência Renal Crônica

XV - DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é o único caso da história da medicina em que o agente etiológico, seu transmissor e manifestações clínicas foram todos descobertos por um único investigador (Carlos Chagas). É uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, com ampla distribuição no continente Americano. Pode ser transmitida sob várias formas, como em transplantes, transfusões, por via vertical e, principalmente, por transmissão vetorial.

Do ponto de vista renal, apenas duas formas de alteração foram encontradas: a primeira, em conformidade com várias doenças infecciosas sistêmicas, é a glomerulopatia mediada por imunocomplexos sob forma de deposição de IgG, IgM, C3 e de fator reumatoide no mesângio, sobretudo durante a fase crônica da doença.

A outra forma está relacionada à própria patogenia da doença de Chagas, se manifestando através da desnervação autonômica com discinesia ureteral e vesical. São exemplos o megaureter, a atonia vesical, e outras disfunções motoras do trato urinário. O estabelecimento de refluxo vesicoureteral é comum, proporcionando recorrência de infecções do trato urinário.

DOENÇAS CAUSADAS POR HELMINTOS

XVI - ESQUISTOSSOMOSE

Durante muitos anos, o *Schistosoma mansoni* foi confundido com o *Schistosoma haematobium*, causador da esquistossomose vesical africana. Este último é responsabilizado por lesões localizadas em ureteres e bexiga – seus ovos causam uma reação granulomatosa no hospedeiro, levando à obstrução urinária, à hematúria macroscópica e à nefrite intersticial crônica.

Mas o que nos interessa é a esquistossomose mansoni, endêmica em nosso meio. O *Schistosoma mansoni* é o causador da esquistossomose hepatoesplênica, importante causa de hipertensão portal e hemorragia digestiva no Brasil (principalmente no Nordeste) e na África.

Antígenos originários do intestino do verme (que “mora” nas pequenas veias do sistema porta mesentérico) têm sido implicados na formação de **imunocomplexos** que se depositam nos glomérulos causando glomerulonefrite. De todas as espécies de esquistossoma, o *S. mansoni* é aquela mais associada à doença glomerular progressiva e de alta morbidade. O comprometimento renal é visto em 10-15% dos casos.

A Glomerulopatia Esquistossomótica foi estudada e devidamente classificada em cinco grupos, de acordo com a “*African Association of Nephrology*” ou “*AFRAN Classification*”. Veja a seguir.

Classe I – *Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial*: associada a hematúria microscópica, microalbuminúria e eventualmente proteinúria subnefrótica. Remissão espontânea frequente.

Classe II - *Glomerulonefrite Exsudativa*: associada à proteinúria franca e à síndrome nefrótica. Lesão frequentemente associada à salmonose septicêmica prolongada (o intestino e a superfície do verme servem de abrigo para bactérias Gram-negativas entéricas, como *Salmonella sp.*, permitindo uma bacteremia persistente e uma síndrome febril crônica).

Classe III - *Glomerulonefrite Membranoproliferativa Tipo I*: esta lesão é a mais encontrada no glomérulo dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica avançada (15-20% dos casos). A fibrose portal hepática desvia o sangue do fígado para as colaterais portossistêmicas,

permitindo que uma grande quantidade de antígenos esquistossomóticos se acumulem na circulação, produzindo glomerulite. Manifesta-se com síndrome nefrótica, hematuria microscópica, hipertensão arterial em metade dos casos e lenta evolução para insuficiência renal.

Classe IV - Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS): é considerada a segunda forma mais frequente, apresentando manifestações clínicas e repercussão funcional semelhantes à classe III. A evolução sem dúvida é bem mais agressiva do que a GEFS idiopática.

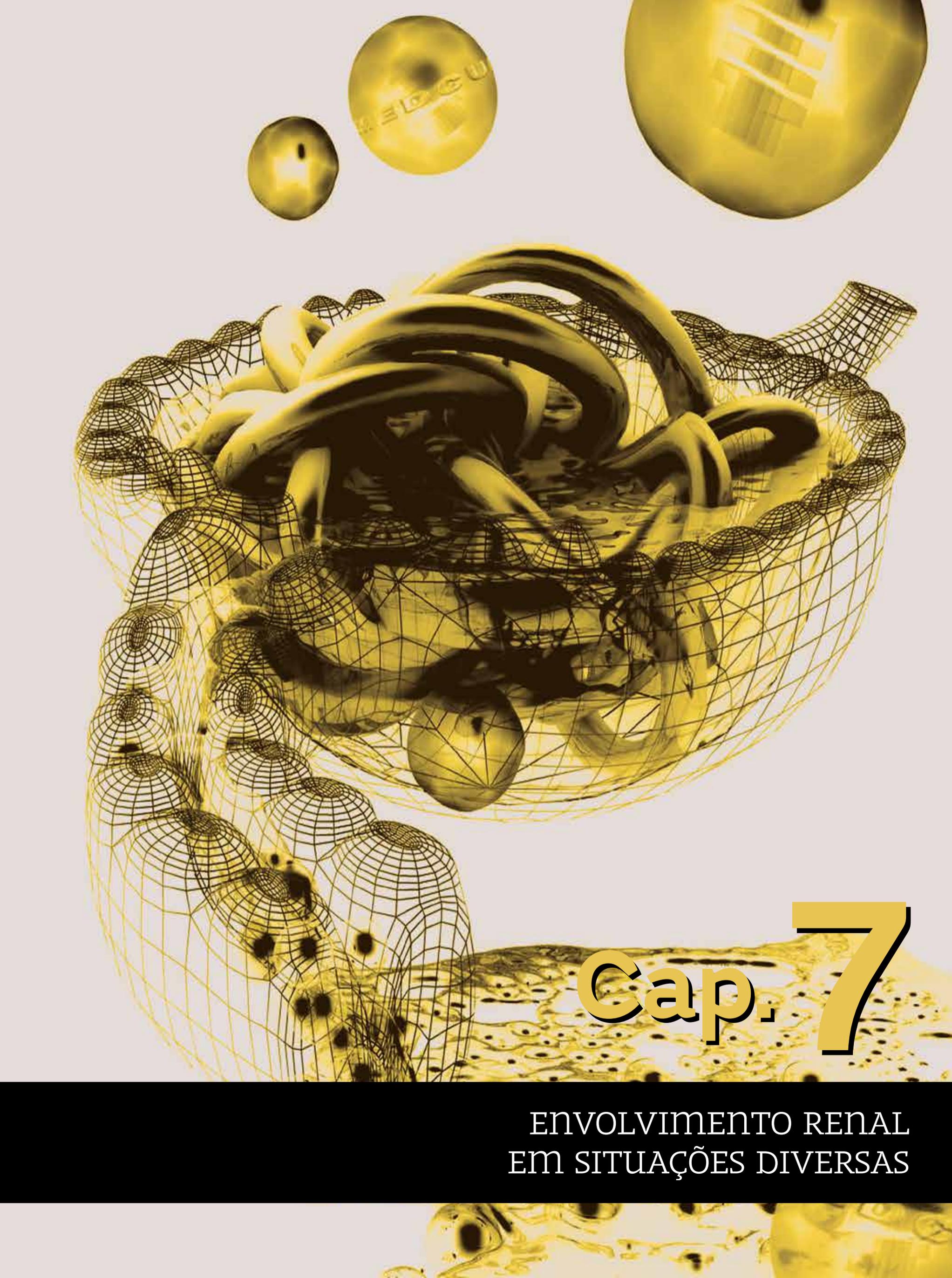
Classe V - Amiloidose Secundária (AA): depósitos de fibrilas amiloides tipo AA são responsáveis por cerca de 15% dos casos de glomerulopatia na esquistossomose mansoni. O quadro clínico é igual ao das outras amiloidoses, marcado pela síndrome nefrótica, rins de tamanho aumentado e evolução inexorável para insuficiência renal crônica.

A erradicação do parasita com praziquantel ou oxaminiquine (em conjunto com a antibioticoterapia contra Gram-negativos, no caso da salmonelose septicêmica prolongada) pode reverter as classes I e II da glomerulopatia. Por outro lado, as classes III, IV e V costumam ser refratárias ao tratamento específico, bem como ao uso de corticosteroides e imunossupressores. A maioria destes pacientes acaba evoluindo para rins em fase terminal, necessitando de diálise. No Egito, a nefropatia esquistossomótica é responsável por 6% dos casos de falência renal crônica nos centros de diálise. O transplante é uma boa alternativa, considerando-se que os vermes foram completamente erradicados do sistema porta.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. *Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases.* Szczech LA; Edwards LJ; Sanders LL; van der Horst C; Bartlett JA; Heald AE; Svetkey LP. *Clin Nephrol* 2002 May;57(5):336-41.
8. *Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy.* Atta MG; Gallant JE; Rahman MH; Nagajothi N; Racusen LC; Scheel PJ; Fine DM. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct; 21(10):2809-13. Epub 2006 Jul 2
9. *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.* Gupta SK; Eustace JA; Winston JA; Boydston II; Ahuja TS; Rodriguez RA; Tashima KT; Roland M; Franceschini N; Palella FJ; Lennox JL; Klotman PE; Nachman SA; Hall SD; Szczech LA. *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1559-85. Epub 2005 Apr 22.
10. *Highly Active Antiretroviral Therapy and the Epidemic of HIV+ End-Stage Renal Disease.* Schwartz EJ; Szczech LA; Ross MJ; Klotman ME; Winston JA; Klotman PE. *J Am Soc Nephrol* 2005 Aug;16(8):2412-20. Epub 2005 Jun 29.
11. *The changing face of schistosomal glomerulopathy.* Barsoum R. *Kidney Int* 2004 Dec;66(6):2472-84.
12. *Neugarten, J, Baldwin, DS. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis.* *Am J Med* 1984; 77:297.
13. *Arze, RS, Rashid, H, Morley, R, et al. Shunt nephritis: Report of two cases and review of the literature.* *Clin Nephrol* 1983; 19:48.
14. *Rose, BD. Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1987. p.229.
15. *Haffner, D, Schindera, F, Aschoff, A, et al. The clinical spectrum of shunt nephritis.* *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1143.
16. *Conlon, PJ, Jefferies, F, Krigman, HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis.* *Clin Nephrol* 1998; 49:96.
17. *Majumdar, A, Chowdhary, S, Ferreira, MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis [In Process Citation].* *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1782.
18. *Nolan, CM, Abernathy, RS. Nephropathy associated with methicillin therapy: Prevalence and determinants in patients with staphylococcal bacteremia.* *Arch Intern Med* 1977; 137:997.
19. *Neilson, EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis.* *Kidney Int* 1989; 35:1257.
20. *Katz, AR, Manea, SJ, Sasaki, DM. Leptospirosis on Kauai: Investigation of a common source waterborne outbreak.* *Am J Public Health* 1991; 81:1310.
21. *Feigin, RD, Anderson, DC. Human Leptospirosis.* *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975; 5:413.
22. *Gsell, OR. Leptospirosis, VIII.81, Cambridge World History of Human Disease, Kiple, KF (Ed), Cambridge University Press, New York, 1993, pp. 840-842.*
23. *Sanford, JP. Leptospirosis, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed, McGraw-Hill, New York, 1993, pp. 740-743.*
24. *Vinh, T, Faine, S, Handley, CJ, et al. Immunochemical studies of opsonic epitopes of the lipopolysaccharide of Leptospira interrogans serovar hardo.* *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 8:99.
25. *Younes-Ibrahim, M, Burth, P, Buffin-Meyer, B, et al. Inhibition of Na, K-ATPase by an endotoxin extracted from Leptospira interrogans: A possible mechanism for the physiopathology of leptospirosis.* *C R Acad Sci III* 1994; 318:619.
26. *Yang, CW, Wu, MS, Pan, MJ, et al. Leptospira outer membrane protein activates NF-kappaB and downstream genes expressed in medullary thick ascending limb cells [In Process Citation].* *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2017.
27. *Ooi, BS, Chen, BT, Tan, KK, et al. Human renal leptospirosis.* *Am J Trop Med Hyg* 1972; 21:336.
28. *Penna, D, De Brito, T, Pupo, A, et al. Kidney biopsy in human leptospirosis.* *Am J Trop Med Hyg* 1963; 12:896.
29. *Davila-de-Arriaga, AJ, Rocha, AS, Yasuda, PH, et al. Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea pig (L. icterohaemorrhagiae).* *J Pathol* 1982; 138:145.

30. Morrison, WI, Wright, NG. Canine leptospirosis: An immunopathological study of nephritis due to *Leptospira canicola*. *J Pathol* 1976; 120:83.
 31. Sterling, CR, Thiermann, AB. Urban rats as chronic carriers of leptospirosis: An ultrastructural investigation. *Vet Pathol* 1981; 18:628.
 32. Sitprija, V, Evans, H. The kidney in human leptospirosis. *Am J Med* 1970; 49:780.
 33. Simpson, B, Cook, AT, Diamond, AH, et al. Renal function after leptospirosis. *Br Med J* 1967; 3:472.
 34. Edwards, CN, Nicholson, GD, Everard, CO. Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31:827.
 35. Raoult, D, Jeandel, P, Mailloux, M, et al. Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32:1464.
 36. Winerals, CG, Chan, L, Coghlan, JD, et al. Acute Renal Failure due to leptospirosis: Clinical features and outcome in six cases. *Q J Med* 1984; 53:487.
 37. Ramachandran, S, Rajapakse, CN, Perera, MV, et al. Patterns of acute renal failure in leptospirosis. *J Trop Med Hyg* 1976; 79:158.
 38. Seguro, AC, Lomar, AV, Rocha, AS. Acute renal failure of leptospirosis: Nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990; 55:146.
 39. Abdulkader, RC, Seguro, AC, Malheiro, PS, et al. Peculiar electrolyte and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54:1.
 40. Nicholson, GD, Edwards, CN, Hassell, TA, et al. Urinary diagnostic indices in the management of leptospirosis. Selection of patients for dialysis therapy [published erratum appears in *West Indian Med J* 1989 Jun;38(2):87]. *West Indian Med J* 1989; 38:33.
 41. Magaldi, AJ, Yasuda, PN, Kudo, LH, et al. Renal involvement in leptospirosis: A pathophysiologic study. *Nephron* 1992; 62:332.
 42. Watt, G, Padre, LP, Tuazon, ML, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 1:433.
 43. McClain, JB et al. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984; 100:696.
 44. Farr, RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1.
 45. Takafuji, ET, Kirkpatrick, JW, Miller, RN, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984; 310:497.
 46. Heath, CW, Alexander, AD, Galton, MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. *N Engl J Med* 1965; 273:857.
 47. Heath, CW, Alexander, AD, Galton, MM. Leptospirosis in the United States (Concluded). Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. *N Engl J Med* 1965; 273:915.
 48. Humphrey, TJ. Acute renal failure due to leptospirosis with hyponatremia. *Med J Aust* 1975; 1:620.
 49. Kennedy, ND, Pusey, CD, Rainfold DJ, et al. Leptospirosis and acute renal failure-clinical experience and a review of the literature. *Postgrad Med J* 1979; 55:176.
 50. Sitprija, V, Pipatanagul, V, Mertowidjojo, K, et al. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies. *Kidney Int* 1980; 17:827.
 51. Drinovec, J, Kandus, A, Bren, AF, et al. Acute renal failure in leptospirosis - A 12 year survey. *Adv Exp Med Biol* 1987; 212:265.
 52. Humphreys, MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48:311.
 53. Klotman, PE. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:1161.
 54. Rao, TK. Clinical features of human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1991; 35:S13.
 55. Seney, FD Jr, Burns, DK, Silva, FG. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:1.
 56. D'Agati, V, Appel, GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:138.
 57. Berns, JS, Cohen, RM, Stumacher, RJ, Rudnick, MR. Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1:1061.
 58. D'Agati, V, Suh, JI, Carbone, L, et al. Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35:1358.
 59. Rappaport, J, Kopp, JB, Klotman, PE. Host virus interactions and the molecular regulation of HIV-1: Role in the pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1994; 46:16.
 60. Winston, JA, Klotman, ME, Klotman, PE. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 1999; 55:1036.
 61. Winston, JA, Bruggeman, LA, Ross, MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979.
 62. Green, DF, Resnick, L, Gourgoignie, JJ. HIV infects endothelial and mesangial but not epithelial cells. *Kidney Int* 1992; 41:956.
 63. Bruggeman, LA, Ross, MD, Tanji, N, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection [In Process Citation]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2079.
 64. Conaldi, PG, Biancone, L, Bottelli, A, et al. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest* 1998; 102:2041.
 65. Eitner, F, Cui, Y, Hudkins, KL, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:856.
 66. Kopp, JB, Klotman, ME, Adler, SH, et al. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for HIV type 1 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:1577.
 67. Kimmel, PL, Ferreira-Centeno, A, Farkas-Szallasi, T, et al. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43:1347.
-



Cap. 7

ENVOLVIMENTO RENAL
EM SITUAÇÕES DIVERSAS

ENVOLVIMENTO RENAL EM SITUAÇÕES DIVERSAS

I - AMILOIDOSE

A *amiloidose* acontece quando certas proteínas endógenas, por variados estímulos, adquirem a capacidade de formar fibrilas amiloidogênicas, as quais, por sua vez, podem se combinar e formar estruturas moleculares denominadas “folhas β pregueadas”. Estas últimas se depositam na matriz extracelular de órgãos específicos, causando danos teciduais e disfunção orgânica.

O tipo de fibrila amiloide determina a expressão clínica da doença, pois existe afinidade bioquímica específica entre as fibrilas e seus sítios de deposição. As amiloidoses que cursam com comprometimento renal são tipicamente *sistêmicas*, com destaque para os subtipos **AL** (também chamada de “amiloidose primária”) e **AA** (secundária a processos inflamatórios crônicos). Algumas formas hereditárias também provocam lesão renal... Este grupo de doenças como um todo será estudado com profundidade na apostila “Reumatologia III”.

Vale lembrar que o consenso da *Internacional Society for Amyloidosis* define que os depósitos amiloides devem ser classificados utilizando-se a letra “A” (de “amiloidose”), seguida por outra letra que representa a proteína precursora das fibrilas. Desse modo, *AL* é a amiloidose em que a proteína amiloide é a cadeia leve (*light chain*) de imunoglobulina, $A\beta_2$ é a amiloidose por β_2 microglobulina e assim por diante...

1- FORMAS SISTÊMICAS DE AMILOIDOSE

Primária (AL)
Secundária (AA)

1.1- Amiloidose Primária (AL)

Representa uma das variedades mais comuns de amiloidose. Pode ser idiopática, ou secun-

dária ao *mieloma múltiplo* ou outras doenças hematológicas. Por tradição, a amiloidose AL é dita “primária”, independente se idiopática ou associada a outras condições identificáveis...

Na patogênese da amiloidose AL, uma subpopulação de plasmócitos produz cadeias leves em excesso. Estas cadeias são processadas de forma alterada por macrófagos, originando proteínas “amiloidogênicas” que se depositarão em vários órgãos e tecidos.

Observe na **Tabela 1** um resumo das principais manifestações clínicas encontradas na amiloidose AL.

Quanto às Manifestações Renais...

O acometimento renal depende do sítio específico de deposição das fibrilas amiloides. A maioria dos pacientes (75%) possui deposição glomerular, cursando com a **síndrome nefrótica**. O sedimento urinário é benigno (refletindo pouca ou nenhuma “glomerulite”), e a creatinina plasmática é normal ou discretamente elevada. Pacientes que já apresentam, durante a avaliação inicial, creatinina plasmática > 2 mg/dl, ou proteinúria muito intensa (ex.: > 10 g/24h), possuem prognóstico renal reservado, a despeito de qualquer medida terapêutica...

Lembre-se que a síndrome nefrótica associada à amiloidose, juntamente com a nefropatia membranosa e a mesangiocapilar, é uma das variedades que mais se associa à *trombose de veia renal!*

Na amiloidose AL raramente se observam depósitos amiloides na vasculatura renal; quando isso ocorre o paciente evolui com insuficiência renal lentamente progressiva sem proteinúria nefrótica... A deposição tubulointersticial também é rara, e pode gerar

Tab. 1

MANIFESTAÇÕES DA AMILOIDOSE PRIMÁRIA – AL

PELE	Púrpuras, placas agrupadas em pregas axilares, pescoço, região inguinal.
ARTICULAÇÕES	Infiltração periarticular e sinovial, envolvendo pequenas e grandes articulações.
CORAÇÃO	Cardiomiopatia restritiva, arritmias, envolvimento coronário.
NERVOS PERIFÉRICOS	Polineuropatia sensitivo motora, distúrbios autonômicos.
TRATO GASTROINTESTINAL	Macroglossia, infiltração extensa da parede intestinal (má absorção, obstrução intestinal).
HEPATOMEGALIA	Mais comumente acompanha outras manifestações mais graves (rim, coração).
RIM	Síndrome nefrótica, insuficiência renal (com rins de tamanho aumentado).

distúrbios tubulares específicos, como a acidose tubular renal tipo 1 (distal), o diabetes insipidus nefrogênico e a síndrome de Fanconi (disfunção do túbulo proximal).

Quanto à Histopatologia Renal...

A microscopia óptica revela deposição difusa de material hialino amorfo no mesângio e nas alças capilares. Tais depósitos também podem ser encontrados em pequenas artérias e na membrana basal. **A amiloidose é uma das causas de insuficiência renal crônica com rins de tamanho aumentado, devido à extensa infiltração tecidual.**

O diagnóstico de amiloidose sistêmica, na prática, costuma ser estabelecido por biópsia do reto ou da gordura subcutânea abdominal. Biópsias de gengiva, estômago e intestino delgado também podem ser empregadas... *Somente em caso de negatividade com estratégias menos invasivas é que devemos biopsiar outros órgãos acometidos, como rim e fígado.* Os depósitos amiloides possuem coloração rosa quando expostos à hematoxilina eosina.

A microscopia de luz polarizada – método mais utilizado para identificação das fibrilas amiloides – revela um achado patognomônico: **birrefringência verde** quando a amostra é corada pelo **vermelho-congo**. Técnicas imuno-histoquímicas com anticorpos específicos (ex.: anticorpos contra cadeias leves) também são úteis para a confirmação diagnóstica...

1.2- Amiloidose Secundária (AA)

A amiloidose secundária decorre de estados inflamatórios crônicos como artrite *reumatoide* e *infecções arrastadas* (ex.: tuberculose, osteomielite, hanseníase, escaras de decúbito infectadas e bronquiectasias). Outras causas menos frequentes são: doença de Crohn, artrites soronegativas, neoplasias (doença de Hodgkin e carcinoma de células renais) e Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM).

Tais condições se acompanham da produção sustentada de citocinas, como IL-1 e IL-6. Estes mediadores, por sua vez, estimulam a síntese hepática de uma substância chamada **amiloide sérico A** (apoAA), um reagente de fase aguda. O estímulo mantido faz com que grande quantidade seja produzida. O processamento anômalo da apoAA por macrófagos ativados também é responsável pela transformação amiloidogênica desta proteína...

As manifestações clínicas são muito semelhantes às da amiloidose primária, no entanto, observamos algumas diferenças... Por exemplo, o envolvimento mucocutâneo não é tão marcante na amiloidose AA, ainda que também ocorra (conforme demonstrado por biópsia). A *macroglossia* (clássica da amiloidose AL) **NÃO** ocorre nesses pacientes! Vejamos agora algumas particularidades com relação ao envolvimento renal na amiloidose AA.

Manifestações Renais

Os achados renais são basicamente os mesmos da forma primária (glomerulopatia, síndrome nefrótica), entretanto, existe uma incidência comparativamente maior de depósitos em vasos renais e túbulos. A microscopia por imunofluorescência é negativa para imunoglobulinas e seus fragmentos.

Portadores de artrite reumatoide ainda podem apresentar uma forma especial de lesão renal aguda relacionada à amiloidose AA. Trata-se de uma *glomerulonefrite crescêntica*, por ruptura de alças capilares no glomérulo, secundária à presença de depósitos amiloides nessas estruturas. Tal fenômeno promove o extravasamento de fibrina para o espaço de Bowman (daí a formação de crescentes)... Essa condição deve ser suspeitada em todo paciente com amiloidose AA que desenvolve insuficiência renal aguda com sedimento urinário ativo!

O tratamento da amiloidose AA visa o combate à doença de base. Logo, as medidas mais eficazes são o controle da artrite reumatoide e das neoplasias, antibioticoterapia e, se necessário, cirurgia para processos infecciosos arrastados.

A experiência com o transplante renal em portadores de amiloidose renal que evoluem com rins terminais é muito limitada. A casuística é maior em pacientes com amiloidose AA (pois a presença de câncer, como o mieloma, contraindica o transplante renal)... Portadores de amiloidose submetidos a transplante renal possuem sobrevida inferior a de outros pacientes transplantados! O motivo não parece ser uma maior incidência de disfunção do enxerto, e sim um maior número de complicações decorrentes dos depósitos amiloides em outros órgãos (ex.: coração)...

Tab. 2 MANIFESTAÇÕES RENAIS NAS AMILOIDOSES AA E AL

Comprometimento glomerular com síndrome nefrótica. Trombose de veia renal (perda de antitrombina III).

Insuficiência renal com rins de tamanho aumentado pelo extenso depósito amiloide.

Depósito em vasos intrarrenais, apresentação com disfunção renal lentamente progressiva sem proteinúria nefrótica (mais comum na AA).

Depósitos tubulares com síndromes tubulares específicas (mais comum na AA).

1.3- Amiloidose Hereditária

Um grande número de distúrbios se encaixa nessa designação. Diversas mutações genéticas promovem a síntese de proteínas anômalas com potencial amiloidogênico... As formas familiares de amiloidose, com exceção da FFM, geralmente são autossômicas dominantes e têm como característica frequente a apresentação como **doença do sistema nervoso periférico**.

As manifestações clínicas costumam ser órgão-específicas, ou seja, o envolvimento de múltiplos sistemas não é comum.

Uma forma rara de amiloidose familiar com comprometimento renal, não associada à doença do sistema nervoso, foi descrita com uma proteína precursora do fibrinogênio. É possível que a degradação dessa cadeia anormal produza fragmentos amiloidogênicos que se depositam especificamente nos rins.

Outra variedade de amiloidose hereditária, identificada em descendentes de irlandeses numa determinada região dos EUA (Iowa), tem como característica um envolvimento renal proeminente (amiloidose renal hereditária). Suas fibras amiloides são compostas de fragmentos de uma apoproteína do HDL, a apoproteína A1.

II - GESTAÇÃO

1- ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DO APARELHO URINÁRIO DURANTE A GRAVIDEZ

Devido a estímulos hormonais (sobretudo da progesterona), cerca de 80% das grávidas apresentam de forma precoce (em torno de 10 semanas) uma dilatação dos ureteres e da pelve renal. Com o decorrer da gravidez, a dextrorotação do útero promove um impedimento mecânico ao fluxo urinário, o que agrava ainda mais a dilatação, principalmente à direita. Dessa forma, a gestante é predisposta à infecção urinária.

A *bacteriúria assintomática* deve ser tratada, uma vez que a *estase urinária* e a *pielonefrite oligossintomática* são relativamente comuns nessas pacientes, provocando complicações fetais (parto prematuro).

Alterações da hemodinâmica renal incluem um aumento no fluxo plasmático renal (cerca de 25%), uma elevação precoce da taxa de filtração glomerular, com 30-50% das grávidas permanecendo assim até o termo (normalização com cinco semanas de puerpério), sendo encontrado um valor de até 130-160 ml/min (normal em não grávidas: 80 a 120 ml/min). Essas alterações na fisiologia renal levam a uma diminuição fisiológica nas concentrações plasmáticas de ureia e creatinina.

Um aumento na taxa de filtração de glicose e outros solutos, sem aumento concomitante na capacidade de reabsorção tubular, explica a *glicosúria fisiológica da gravidez* e a presença de aminoácidos na urina.

O manejo renal de substâncias que normalmente não cruzam a barreira glomerular encontra-se alterado. Sendo assim, uma excreção de proteínas em torno de 250-300 mg/24h (normal em não grávidas: até 150 mg/24h) e algum grau de hematúria microscópica e leucocitúria podem ser encontrados, não significando doença.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se ativado na gravidez. A aldosterona promove uma maior reabsorção de sódio. No entanto, o organismo materno é resistente à ação pressórica da angiotensina. Tal fenômeno, somado a uma vasodilatação arterial periférica (ação hormonal) faz com que a pressão arterial sistêmica encontre-se fisiologicamente reduzida na gestação. Observe agora a **Tabela 3**.

2 - HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ

Definimos hipertensão durante a gravidez como uma PA $\geq 140 \times 90$ mmHg. Um aumento de 30 mmHg na pressão sistólica, ou 15 mmHg na diastólica, em relação aos níveis pré-gravídicos, também é considerado anormal. Alguns autores acreditam que esta última alteração não possui significância clínica quando os níveis de 140 x 90 mmHg não são atingidos... De qualquer forma, todo aumento de PA na gestante merece investigação adicional, além de um acompanhamento clínico rigoroso, com consultas frequentes de pré-natal.

Quando nos deparamos com uma elevação da PA em grávidas, é importante definirmos o que realmente está acontecendo. *Trata-se de uma pré-eclâmpsia? Já existia HAS essencial antes da gravidez? Ou seria uma pré-eclâmpsia sobreposta a uma hipertensão essencial prévia???* A **Tabela 4** resume a classificação dos distúrbios hipertensivos da gravidez. Muitos autores utilizam o termo *Doença Hipertensiva Específica da Gravidez* (DHEG) para as *pré-eclâmpsia* condições descritas nos itens 1 e 2. Outros empregam o termo como sinônimo de *pré-eclâmpsia* e *eclâmpsia*...

Tab. 3 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RENAIIS FISIOLÓGICAS NA GRAVIDEZ

Dilatação dos ureteres e pelve renal (ação da progesterona) e, posteriormente, obstrução mecânica do ureter direito pela dextroversão uterina (predisposição à infecção).

Aumento na taxa de filtração glomerular → diminuição da ureia e creatina plasmáticas.

Aumento na taxa de filtração glomerular → glicosúria com glicemia normal.

Maior reabsorção de sódio (ação de aldosterona).

Excreção proteica de até 300 mg/dia é considerada normal.

Aminoacidúria pode ser encontrada.

Bacteriúria assintomática deve ser tratada!!!

Tab. 4

CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ Os itens 1 e 2 representam a DHEG (Hughes – 1972)
1- Hipertensão induzida pela Gravidez <i>Hipertensão sem proteinúria ou edema patológico</i> <i>Pré-eclâmpsia</i> <i>Eclâmpsia</i>
2- Hipertensão agravada pela Gravidez <i>Pré-eclâmpsia sobreposta</i> <i>Eclâmpsia sobreposta</i>
3- Doença Vascular Hipertensiva Crônica (DVHC)
4- Hipertensão Transitória

3 - PRÉ-ECLÂMPسيا

A pré-eclâmpsia representa uma grande ameaça à vida do feto, além de se associar a uma série de complicações maternas. Esta condição, que geralmente se inicia após a 20ª semana, tem como característica o surgimento de *hipertensão, proteinúria e edema* (ou aumento súbito de peso). Nas formas graves, quando a gravidez não é interrompida, observa-se elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia e hemólise, configurando a famosa **síndrome HELLP** (H – *hemolysis*; EL – *elevated liver enzymes*; LP – *low platelet*).

A doença é mais comum em mulheres nos extremos da vida reprodutiva (abaixo dos 16 e acima dos 35 anos), sendo a nulípara mais frequentemente afetada.

Quanto às Manifestações Renais na Pré-Eclâmpsia...

A pré-eclâmpsia tem como “alvo renal” o glomérulo, ocasionando edema das células endoteliais da parede capilar. As células edemaciadas obstruem o lúmen capilar, e justificam o aumento de volume do glomérulo. Não se observa proliferação celular intracapilar, tampouco alterações na membrana basal ou nas células epiteliais... Do ponto de vista ultraestrutural (analisado pela microscopia eletrônica) as alterações de fato se restringem às células endoteliais. Esta forma de lesão glomerular, característica da pré-eclâmpsia, é chamada de **endoteliose capilar glomerular**.

A endoteliose glomerular desaparece após o parto, com os glomérulos voltando ao normal entre a segunda e a quarta semana de puerpério.

A função renal costuma ser alterada neste processo... Espera-se uma queda na TFG de cerca de 20-30%. Mesmo assim, a TFG pode continuar igual ou até maior do que em mulheres não grávidas (lembrar que ocorre uma elevação da TFG e do fluxo plasmático renal durante o início da gestação). Em raros casos, todavia, o decréscimo da TFG pode ser suficiente para levar à necrose tubular aguda ou mesmo necrose cortical aguda (ver adiante).

Proteinúria não seletiva é um achado frequente na pré-eclâmpsia, devendo-se duvidar do diagnóstico na ausência deste achado laboratorial! Uma perda proteica na faixa nefrótica é encontrada em algumas pacientes, sendo a endoteliose capilar glomerular a principal causa de síndrome nefrótica durante a gravidez. A magnitude da proteinúria não parece afetar o prognóstico materno, no entanto, uma excreção de proteínas > 3 g/24 h se associa a um aumento na incidência de perda fetal.

Diminuição na excreção de urato, com aumento correspondente nos níveis séricos de ácido úrico (superiores a 4,5 mg/dl), são observados nas fases iniciais da pré-eclâmpsia.

4 - INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA GRAVIDEZ

Nos países em desenvolvimento, as complicações obstétricas ainda representam uma “fatia” significativa dos casos de insuficiência renal em unidades de diálise!

4.1- IRA Pré-Renal (Hipovolemia)

Muitas doenças específicas da gravidez provocam *hipovolemia*, um fator diretamente envolvido na gênese de Insuficiência Renal Aguda (IRA). Citamos a hiperêmese gravídica, a placenta prévia, o descolamento prematuro de placenta e as hemorragias do periparto. Em algumas destas condições um estado de hipercoagulabilidade associado determina a formação de microtrombos na vasculatura renal, o que contribui ainda mais para a hipoperfusão do interstício renal e consequente isquemia.

4.2- Necrose Tubular Aguda

A lesão renal mais encontrada em grávidas com injúria renal aguda é a *Necrose Tubular Aguda* (NTA), geralmente no contexto das hemorragias da segunda metade da gestação (principalmente descolamento prematuro de placenta). Na pré-eclâmpsia grave, o mecanismo que gera NTA é diferente da hipovolemia – o edema do endotélio do capilar glomerular (endoteliose capilar) impede a perfusão adequada do interstício (lembrar que os vasos retos “saem” depois dos glomérulos), o que pode ocasionar necrose tubular aguda, num fenômeno chamado de isquemia pós-glomerular. Além disso, anormalidades da coagulação e vasoconstrição renal também se encontram presentes. O choque séptico ocasionado por abortos infectados, corioamnionite, sepsis puerperal ou pielonefrite aguda, também é uma causa comum de necrose tubular aguda na gravidez e puerpério...

4.3- Microangiopatias Trombóticas

- *Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)*.
- *Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)*.

A gestação e o puerpério são importantes fatores de risco para essas duas síndromes. Ambas têm em comum a *anemia hemolítica microangiopática* e a *trombocitopenia*, devido à *trombose dos capilares glomerulares*. A PTT é uma

doença multissistêmica, ao passo que a SHU é uma patologia essencialmente glomerular. Lembre-se que a SHU pode evoluir para necrose cortical aguda em 5% dos casos.

4.4- Síndrome HELLP

A **síndrome HELLP** ocorre em **10-20%** das gestações com pré-eclâmpsia, geralmente entre a 22ª e a 36ª semanas. Os critérios confirmatórios incluem o diagnóstico prévio de pré-eclâmpsia e:

- (1) Anemia hemolítica microangiopática.
- (2) Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$
- (3) LDH $> 600 \text{ U/L}$ ou bilirrubina total $> 1,2 \text{ mg/dl}$.
- (4) TGO $> 70 \text{ U/L}$.

No quadro clínico sobressaem dor abdominal, náuseas, vômitos e hepatomegalia dolorosa. Icterícia é notada em 5% dos casos. Uma USG abdominal sempre deve ser realizada, a fim de descartar o *hematoma subcapsular hepático*. As principais complicações são infarto e rotura hepática, levando à falência aguda deste órgão. Insuficiência renal aguda complica **8%** dos casos. Sinais laboratoriais de coagulação intravascular disseminada (TAP e PTT alargados, fibrinogênio sérico reduzido) também podem ser encontrados, diferenciando esta síndrome das microangiopatias trombóticas. O tratamento se baseia na antecipação do parto; alguns autores recomendam a associação de corticoides.

5 - NECROSE CORTICAL AGUDA

As complicações obstétricas representam a causa mais comum de *Necrose Cortical Aguda* (NCA). Tal condição é responsável por **10-30%** de todos os casos de insuficiência renal aguda na gravidez. A NCA ocorre como complicação de um dos seguintes eventos obstétricos:

- **Descolamento prematuro de placenta (principal).**
- *Placenta prévia.*
- *Morte intrauterina prolongada.*
- *Embolia amniótica.*

A razão da maior suscetibilidade de gestantes a esta complicação ainda não foi totalmente esclarecida. Sabemos que a NCA é mais comum em múltiparas com idade avançada que apresentam nefrosclerose arteriolar à biópsia renal; dessa forma, parece existir uma predisposição que torna o rim mais vulnerável ao insulto isquêmico.

A baixa perfusão e a extensa formação de trombos na vasculatura renal, sobrepostas à nefrosclerose arteriolar, levam à necrose isquêmica do córtex. A disfunção endotelial impede a liberação reflexa de óxido nítrico, bloqueando o mecanismo de vasodilatação fisiológica. Quando toda a região cortical encontra-se envolvida bilateralmente, ocorre anúria irreversível e rápida evolução para uremia.

O quadro clínico clássico é composto pela tríade: anúria + hematúria macroscópica + lombalgia, uma vez excluída a uropatia obstrutiva bilateral. A USG ou a TC são exames não invasivos que podem sugerir o diagnóstico, ao revelarem hipoecogenicidade (USG) ou hipodensidade (TC) no córtex renal bilateralmente. Hiperdensidade/ecogenicidade podem aparecer na fase crônica (calcificação)... A regra é a rápida evolução para o estado de rins terminais, necessitando de diálise ou transplante renal. Todavia, o envolvimento pode ser focal, e a função renal pode se restabelecer após um período variável de oligúria intensa. Infelizmente, mesmo nesses casos, ocorre deterioração funcional ao longo do tempo, com a maioria das pacientes evoluindo para insuficiência renal terminal.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Glenner, GG. Amyloid deposits and amyloidosis. *The beta-fibrilloses (first of two parts)*. *N Engl J Med* 1980; 302:1283.
8. Hawkins, PN, Lavender, JP, Pepys, MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123-I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990; 323:508.
9. Kyle, RA, Greipp, PR. Amyloidosis (AL). *Clinical and laboratory features in 229 cases*. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665.
10. Triger, DR, Joekes, AM. Renal amyloidosis – a fourteen year follow-up. *Q J Med* 1972; 42:15.
11. Sezer, O, Eucker, J, Jakob, C, Possinger, K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol* 2000; 53:417.
12. Falck, HM, Tornroth, T, Wegelius, O. Predominantly vascular amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. *Clin Nephrol* 1983; 19:137.
13. Westermark, GT, Sletten, K, Grubb, A, Westermark, P. AA-amyloidosis. Tissue component-specific associated of various protein AA subspecies and evidence of a fourth SAA gene product. *Am J Pathol* 1990; 137:377.
14. Neugarten, J, Gallo, GR, Buxbaum, J, et al. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers ("Skin poppers' amyloidosis"). *Am J Med* 1986; 81:635.
15. Moroni, G, Banfi, G, Maccario, M, et al. Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:695.
16. Solomon, A, Frangione, B, Franklin, EC. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the VIVI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (I). *J Clin Invest* 1982; 70:453.
17. Kyle, RA, Gertz, MA, Greipp, PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone,

- and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336:1202.
18. Dember, LM, Sanchorawala, V, Seldin, DC, et al. Effect of Dose-Intensive Intravenous Melphalan and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation on AL Amyloidosis-Associated Renal Disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:746.
 19. Gertz, MA, Kyle, RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:246.
 20. Falck, HM, Maury, CPJ, Teppo, A-M, Wegelius, O. Persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein levels correlate with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J* 1983; 286:1391.
 21. Gillmore, JD, Lovat, LB, Persey, MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358:24.
 22. Moroni, G, Banfi, G, Montoli, A, et al. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: The experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 1992; 38:81.
 23. Gertz, MA, Kyle, RA, O'Fallon, WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:2245.
 24. Pasternack, A, Ahonen, J, Kuhlback, B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42:598.
 25. Sobh, M, Refaie, A, Moustafa, F, et al. Study of live donor kidney transplantation outcome in recipients with renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:704.
 26. Tan, AU Jr, Cohen, AH, Levine, BS. Renal amyloidosis in a drug abuser. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1653.
 27. Livneh, A, Zemer, D, Siegal, B, et al. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992; 60:418.
 28. Uemichi, T, Liepnieks, JJ, Benson, MD. Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *J Clin Invest* 1994; 93:731.
 29. Vigushin, DM, Gough, J, Allan, D, et al. Familial nephropathic systemic amyloidosis causes by apolipoprotein A variant arg26. *Q J Med* 1994; 87:149.
 30. Gorevic, PD, Kassab, HJ, Levo, Y, et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287.
 31. D'Amico, G, Colasanti, G, Ferrario, F, Sinico, RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989; 35:1004.
 32. Agnello, V, Chung, RT, Kaplan, LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490.
 33. Pozzato, G, Mazzaro, C, Crovatto, M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84:3047.
 34. Misiani, R, Bellavita, P, Fenili, D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:573.
 35. Monti, G, Galli, M, Invernizzi, F, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM* 1995; 88:115.
 36. Pileri, P, Uematsu, Y, Campagnoli, S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938.
 37. Lunel, F, Musset, L, Cacoub, P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: Role of HCV and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106:1291.
 38. Dimitrakopoulos, AN, Kordossis, T, Hatzakis, A, Moutsopoulos, HM. Mixed cryoglobulinemia in HIV-infection: The role of HIV-1. *Ann Intern Med* 1999; 130:226.
 39. Sansomo, D, DeVita, S, Iacobelli, AR, et al. Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *J Immunol* 1998; 160:3594.
 40. Alper, CE, Wener, MH, Hudkins, KL, et al. A transgenic mouse model of cryoglobulinemic glomerulonephritis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:491A.
 41. Frankel, AH, Singer, DRJ, Winearls, CG, et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82:101.
 42. Sinico, RA, Winearls, CG, Sabadini, E, et al. Identification of glomerular immune complexes in cryoglobulinemia glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34:109.
 43. Fulpius, T, Berney, T, Lemoine, R, et al. Glomerulopathy induced by IgG3 anti-trinitrophenyl monoclonal cryoglobulins derived from non-autoimmune mice. *Kidney Int* 1994; 45:962.
 44. Sansonno, D, Gesualdo, L, Manno, C, et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25:1237.
 45. Zandecki, M, Dupriez, B, Fenaux, P, et al. Cytological and ultrastructural assessment of free crystals or precipitates associated with pseudoleukocytosis and pseudothrombocytosis in cryoglobulinemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31:397.
 46. Krane, NK. Acute renal failure in pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 148:2347.
 47. Grunfeld, JP, Pertuiset, N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:359.
 48. McCrae, KR, Samuels, P, Schreiber, AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80:2697.
 49. Weiner, CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987; 24:119.
 50. Sibai, BM, Ramadan, MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1682.
 51. Martin, JN Jr, Blake, PG, Perry, KG Jr, et al. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1500.
 52. Egerman, RS, Witlin, AG, Friedman, SA, Sibai, BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. Review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:950.
 53. Lafayette, RA, Druzin, M, Sibley, R, et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1998; 54:1240.
 54. Sibai, BM, Villar, MA, Mabie, BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:777.
 55. Dashe, JS, Ramin, SM, Cunningham, FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:662.
 56. Ezra, Y, Rose, M, Eldor, A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol* 1996; 51:1.
 57. Mokrzycki, MH, Rickles, FR, Kaplan, AA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Successful treatment with plasma exchange. *Blood Purif* 1995; 13:271.



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



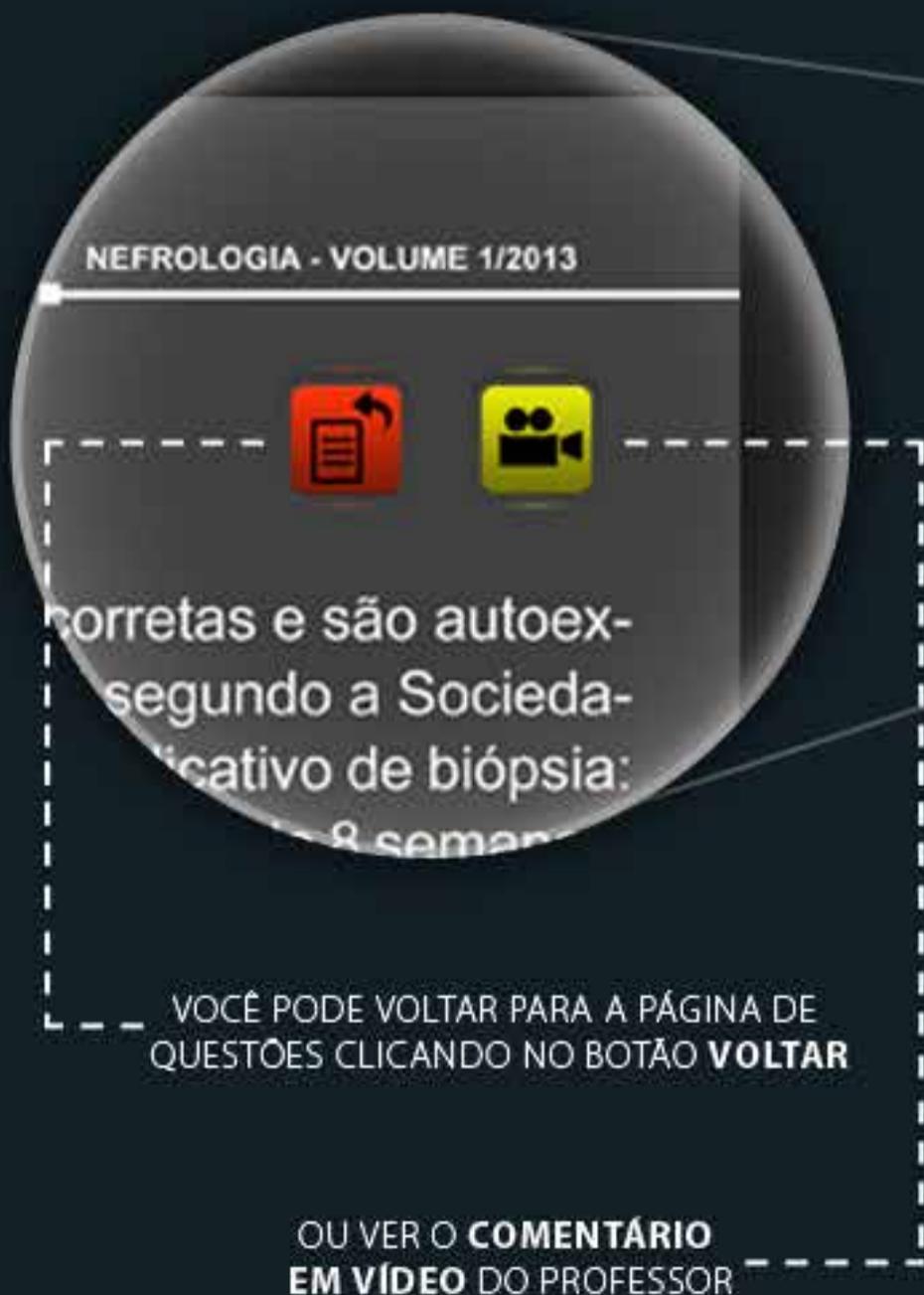
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
RIO DE JANEIRO – RJ

1 – A glomerulonefrite mesangial do lúpus eritematoso sistêmico se caracteriza por:

- a) Apresentar proteinúria na faixa nefrótica.
- b) Não requerer tratamento imunossupressor.
- c) Ter forte associação com anticorpos anti-DNA.
- d) Cursar com elevação lenta e progressiva da creatinina sérica.

- d) Glomerulonefrite proliferativa difusa.
- e) Esclerose glomerular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

2 – Paciente feminina, 21 anos, negra, sem antecedentes patológicos prévios, procura o ambulatório devido a quadro de edema generalizado, com início nos últimos 10 dias, com ganho recente de peso de 8 kg, além de espuma na urina. Refere, ainda, dor articular frequente, além de *rash* malar após exposição solar. O exame físico demonstrou edema corporal generalizado; PA: 110 x 70 mmHg. Foi solicitada a sua internação, e os exames laboratoriais realizados inicialmente demonstraram proteinúria de 5 g, complementos séricos (C3, C4 e CH50) dentro da normalidade, hipoalbuminemia (2,1 g) e hipercolesterolemia (colesterol total de 380 mg/dl). Qual o provável diagnóstico sindrômico, o diagnóstico etiológico e o tratamento medicamentoso inicial que deve ser recomendado?

- a) Síndrome nefrítica, glomerulonefrite pós-infecciosa, antibioticoterapia.
- b) Síndrome nefrótica, nefropatia diabética, insulina.
- c) Síndrome nefrótica, lúpus eritematoso sistêmico, corticoide.
- d) Síndrome nefrítica, nefropatia por AIDS, antirretrovirais.
- e) Síndrome nefrótica, neoplasia, quimioterápicos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SUL FLUMINENSE – RJ

5 – Paciente de 22 anos, feminino, diabética desde os 10 anos, em uso de insulina NPH 36 UI/dia de forma irregular. Foi ao pronto atendimento com queixa de sede, poliúria e edema facial. Ao exame físico: lúcida, orientada, eupneica e com presença de edema periorbitário; PA = 140 x 95 mmHg; FC = 96 bpm. Os exames colhidos imediatamente forneceram os seguintes resultados: hematócrito = 35%; hemoglobina = 12 g/dl; glicemia = 337 mg/dl; ureia = 70 mg/dl; creatinina = 1,9 mg/dl; HbA1c (hemoglobina glicada ou glicosilada) = 13,9%; exame de urina: densidade 1.010; proteínas ++++/4+; glicose +++/4+; hemoglobina = negativo; corpos cetônicos = negativo; presença de cilindros hialinos e granulosos no sedimento. A complicação do diabetes presente neste caso é:

- a) Distúrbio metabólico devido a estado de cetoacidose.
- b) Estado hiperglicêmico hiperosmolar.
- c) Necrose tubular aguda consequente à hipoperfusão renal.
- d) Síndrome nefrótica decorrente de nefropatia diabética.
- e) Glomerulonefrite difusa aguda pós-infecciosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
SÃO PAULO – SP

3 – Mulher de 32 anos apresenta artrite, pleurite, anemia e anasarca. Pressão arterial é 120 x 70 mmHg, creatinina é 1,1 mg/dl, há corpos lipóides urinários e anticorpo anti-Sm positivo. A biópsia renal mostrará com maior probabilidade:

- a) Glomerulonefrite proliferativa focal.
- b) Nefrite mesangial proliferativa.
- c) Glomerulonefrite membranosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO
RIO GRANDE DO SUL – RS

6 – As primeiras manifestações clinicolaboratoriais da nefropatia diabética incluem:

- a) Hiperfiltração glomerular e microalbuminúria.
- b) Hematúria microscópica e leucocitúria.
- c) Macroalbuminúria e doença renal crônica.
- d) Nefrite intersticial crônica e hipertensão.
- e) Hipoaldosteronismo hiporreninêmico e acidose tubular renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

7 – Qual a glomerulopatia mais comumente encontrada nos pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C?

- a) Membranoproliferativa.
- b) Esclerosante focal.
- c) Lesão mínima.
- d) Membranosa.
- e) Mesangial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE – PR

8 – A incidência e a prevalência do *diabetes mellitus* têm aumentado mundialmente, primariamente devido ao aumento nos casos de diabetes tipo 2. Esse aumento, por sua vez, tem tido um impacto significativo no desenvolvimento de Nefropatia Diabética (ND). Leia com atenção as afirmativas a seguir em relação à ND e assinale a alternativa CORRETA:

- a) A ausência de retinopatia diabética em pacientes com albuminúria e taxa de filtração glomerular reduzida sugere fortemente a presença de ND.
- b) O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina por intermédio do uso de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II (BRA) deve ser empregado universalmente como renoproteção na ND.
- c) A hemoglobina glicada (Hb1Ac) é menos precisa nos pacientes com doença renal crônica que na população geral devido, entre outros fatores, à diminuição da sobrevivência das hemácias com a perda da função renal.
- d) O risco de hipoglicemia não sofre influência da função renal, pois a maioria das drogas utilizadas no manejo do diabetes não tem metabolização ou excreção renal.
- e) De acordo com as recomendações mais recentes, os níveis de pressão arterial nos diabéticos deve ser mantido abaixo de 150 x 90 mmHg.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS



9 – Qual a melhor associação farmacológica para tratamento da hipertensão de paciente diabético com proteinúria e creatinina sérica de 3,5 mg/dl?

- a) Enalapril e hidroclorotiazida.
- b) Hidroclorotiazida e propranolol.
- c) Losartana e anlodipino.
- d) Alisquireno e verapamil.
- e) Anlodipino e furosemida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – BELÉM – PA

10 – Em relação à nefropatia associada ao HIV, é CORRETO afirmar que:

- a) A terapia antirretroviral combinada pode retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV.
- b) O HIV não é causa de insuficiência renal aguda.
- c) O uso de inibidores do ECA está contraindicado.
- d) O HIV pode associar-se a glomerulonefrite por imunocomplexos de IgE
- e) Anti-inflamatórios não hormonais podem reduzir a proteinúria e retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI

11 – Qual o achado histológico renal mais encontrado em pacientes portadores de nefropatia diabética?

- a) Glomeruloesclerose difusa.
- b) Glomeruloesclerose nodular com colapso de alças capilares.
- c) Espessamento de membrana basal glomerular.
- d) Proliferação mesangial sem glomeruloesclerose.
- e) Duplicação da membrana basal glomerular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

12 – Em qual das situações a seguir o diagnóstico de doença renal crônica em fase avançada provavelmente viria acompanhado de rins com redução volumétrica (< 9-10 cm) e hiperecogênicos ao exame de ultrassonografia?

- a) Nefropatia diabética.
- b) Nefroesclerose hipertensiva.
- c) Nefropatia associada ao HIV.
- d) Amiloidose renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

13 – Mulher, 20 anos, há 2 meses apresenta astenia e edema, inicialmente restrito às pernas, que progrediu para membros superiores e face. Há 2 semanas, dor e rigidez articulares em mãos, punhos e cotovelos, além de bolhas nos membros e na face. Ao exame: artrite em punhos, cotovelos e todas as metacarpofalangianas; lesões eritematosas numulares a placares, algumas encimadas por bolhas em áreas expostas à luz solar; anasarca; FC = 100 bpm e PA = 190 x 110 mmHg. Qual é o resultado mais provável do exame de Urina tipo 1?

- a) Hemácias = 5; Cilindros: Céreos; Leucócitos = 200; Proteínas: ++.
- b) Hemácias = 200; Cilindros: Ausentes; Leucócitos = 50; Proteínas: ++.
- c) Hemácias = 5; Cilindros: Hialinos; Leucócitos = 200; Proteínas: ++++.
- d) Hemácias = 200; Cilindros: Granulosos; Leucócitos = 50; Proteínas: ++++.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

14 – Paciente de 24 anos apresenta-se com edema generalizado, proteinúria de 4.500 mg/24h, Urina I com cilindros hemáticos, albumina 3,2 mg% e creatinina sérica 1,8 mg%, FAN positivo. A biópsia renal mostra 60% dos glomérulos com proliferação endocapilar e/ou extracapilar, 5% dos glomérulos esclerosados, e a imunofluorescência apresenta depósitos imunes subendoteliais. O tratamento inicial mais indicado para esta paciente é:

- a) Pulso único de corticoide intravenoso seguido de corticoterapia oral em doses altas por 6 meses.
- b) Pulso mensal de corticoide e ciclofosfamida intravenosos por 6 meses, acompanhado de corticoide oral em dose reduzida.
- c) Ciclofosfamida oral e corticoide oral por 6 meses.
- d) Pulsos de ciclofosfamida e azatioprina intravenosos.
- e) O uso de corticoide oral deve ser suficiente para controle do quadro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO – RJ

15 – O mieloma múltiplo representa uma proliferação maligna de plasmócitos derivados de um único clone. Em relação às manifestações clínicas e laboratoriais desta

patologia, podemos afirmar, EXCETO:

- a) Dor óssea é um dos sintomas mais comuns, atingindo até 70% dos casos.
- b) Pode ocorrer insuficiência renal em até um terço dos pacientes.
- c) É observado o aumento de suscetibilidade a infecções bacterianas.
- d) Hipocalcemia é causa mais comum de insuficiência renal.
- e) Anemia encontrada é normocítica e normocrômica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

16 – Em relação à nefropatia diabética, é CORRETO afirmar que:

- a) A alteração na eliminação de proteínas na urina é uma manifestação tardia da doença.
- b) A nefropatia diabética se manifesta inicialmente com redução da taxa de filtração glomerular.
- c) Os hipoglicemiantes orais devem ser suspensos na presença de taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min.
- d) Os inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ajudar a prevenir a nefropatia diabética e a reduzir sua progressão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO AMAPÁ – AP

17 – Sobre a nefropatia diabética, é INCORRETO afirmar:

- a) Microalbuminúria é marcador de lesão endotelial.
- b) Proteinúria instalada pode ser combatida com os IECA e BRA.
- c) Pacientes com nefropatia avançada também costumam ter lesões ao exame de fundo de olho.
- d) Proteinúria de Bence-Jones deve ser solicitada rotineiramente para avaliação de lesão renal declarada.
- e) Todas as anteriores.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE CÂNCER DE MATO GROSSO – MT

18 – Qual a lesão mais comum observada na amiloidose associada ao mieloma múltiplo?

- a) Síndrome nefrótica.
- b) Insuficiência hepática.
- c) Miocardiopatia dilatada.
- d) Pneumonite intersticial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB

19 – As colagenoses podem cursar com acometimento renal de vários padrões distintos. Assinale a associação VERDADEIRA:

- A síndrome de Sjögren primária cursa com nefrite intersticial crônica, cursando com isostenúria e acidose tubular renal.
- A artrite reumatoide cursa comumente com glomerulonefrite difusa e síndrome nefrítica.
- O padrão de acometimento renal mais tipicamente visto em pacientes lúpicos é a necrose tubular aguda.
- A crise renal observada em pacientes com esclerose sistêmica é mais observada na forma limitada da doença.
- O padrão de acometimento renal típico na espondilite anquilosante é a glomerulonefrite rapidamente progressiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

20 – Nefrite lúpica ocorre em mais de 50% das pacientes, que geralmente são assintomáticas. A avaliação inicial é feita por:

- Biópsia renal.
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias.
- Clearance de creatinina.
- Proteinúria de 24 horas.
- Exame de urina e creatinina sérica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

21 – Segundo o Consenso de Diabetes “o diagnóstico de nefropatia diabética pode ser feito utilizando-se diferentes tipos de coleta de urina, mas deve-se iniciar preferencialmente pela medida de albumina em amostra de urina, devido à acurácia diagnóstica e a facilidade desse tipo de coleta”. Um paciente diabético, há mais de 10 anos, com os seguintes resultados de exame em amostra de urina: albumina = 10,0 mg/dl e creatinina = 50 mg/dl, indica:

- Nefropatia diabética.
- Síndrome nefrótica.
- Glomerulonefrite crônica.
- Pielonefrite crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP

22 – Assinale a alternativa que melhor representa a sequência fisiopatológica do desenvolvimento da glomeruloesclerose diabética:

- Aumento de ritmo de filtração glomerular – microalbuminúria – macroalbuminúria – perda do ritmo de filtração glomerular.
- Microalbuminúria – macroalbuminúria – aumento do ritmo de filtração glomerular – perda do ritmo de filtração glomerular.

- Macroalbuminúria – microalbuminúria – aumento do ritmo de filtração glomerular – perda do ritmo de filtração glomerular.
- Não existe uma sequência fisiopatológica para a entidade em questão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SUL FLUMINENSE – RJ

23 – Mulher de 58 anos, diabética, obesa, em tratamento irregular com hipoglicemiante oral, apresenta hipertensão arterial de difícil controle. Seus últimos exames mostraram glicemia de 165 mg/dl, ureia de 55 mg/dl e creatinina de 1,3 mg/dl. Como seu médico poderá avaliar a presença de nefropatia ainda incipiente neste caso?

- Clearance da inulina e exame de urina (EAS).
- Tomografia renal com contraste e cetonúria.
- Relação creatinina/glicose no plasma e na urina.
- Microalbuminúria e taxa de filtração glomerular.
- Ultrassonografia renal e atividade plasmática da renina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE ADMINISTRAÇÃO DE MACAÉ – RJ

24 – Paciente do sexo masculino, 55 anos de idade, apresenta síndrome nefrótica associada a equimoses periorbitárias, distrofia de unhas e macroglossia. Qual é a principal hipótese diagnóstica?

- Linfoma não Hodgkin.
- Amiloidose.
- Linfoma de Burkitt no adulto.
- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Leucemia mieloide crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



CASA DE CARIDADE DE ALFENAS NSP SOCORRO – MG

25 – Uma mulher de 56 anos, com diagnóstico de diabetes há onze anos e controle glicêmico inadequado (hemoglobina glicosilada variando de 9 a 12%), procura seu consultório com intenção de passar a fazer um melhor controle de sua doença. Você pede um exame de urina de rotina, que é fortemente positivo para proteína, e uma creatinina sérica que se encontra no valor de 1,8 mg/dl. A pressão sanguínea é de 150 x 100 mmHg. Qual o tratamento mais importante para reduzir o processo da doença renal da paciente?

- Aspirina.
- Dieta hipoproteica.
- Drogas da classe dos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA).
- Inibidores da HMG/COA-redutase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DE PORTO ALEGRE – RS**

26 – O diagnóstico de nefropatia diabética é usualmente feito em bases clínicas e/ou laboratoriais, sem necessidade de biópsia renal. Que critério, dentre os abaixo, determinaria a indicação de biópsia em paciente com diabetes melito tipo 2, retinopatia diabética e síndrome nefrótica, sem alterações clínicas e/ou laboratoriais sugestivas de outra glomerulopatia?

- a) Albumina sérica < 2,5 g/dl.
- b) Proteinúria seletiva.
- c) Perda abrupta de função renal.
- d) Proteinúria > 8 g/24h.
- e) Retinopatia diabética não proliferativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA****DO PARANÁ – PR**

27 – Paciente masculino, 65 anos, branco, sedentário, tabagista (há 30 anos, com carga tabágica de 30 maços/ano) com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica há 20 anos, em uso de clortalidona 12,5 mg/dia, enalapril 20 mg/dia. Nega *diabetes mellitus*. Vem à consulta de rotina. Chega com PA de 150 x 100 mmHg. Demais achados no exame físico sem particularidades. Quais exames são essenciais na avaliação do início de uma nefropatia hipertensiva?

- a) Solicitar parcial de urina, creatinina e eletrocardiograma.
- b) Solicitar parcial de urina, ureia e eletrocardiograma.
- c) Solicitar parcial de urina, creatinina e microalbuminúria.
- d) Solicitar parcial de urina, creatinina e RX de tórax.
- e) Solicitar parcial de urina, ureia e ecocardiograma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA****MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

28 – Correlacione as alterações estruturais das glomerulonefrites com o quadro clínico e, em seguida, assinale a alternativa CORRETA:

- I. Proteinúria nefrótica (> 3,5 g/24h), hipoalbuminemia, edema e dislipidemia.
 - II. Insuficiência renal aguda, oligúria, hipertensão, edema, hematuria e proteinúria.
 - III. Proteinúria, hematuria com declínio da taxa de filtração glomerular, hipertensão com proliferação das células e da matriz mesangial.
 - IV. Proteinúria não nefrótica, insuficiência renal crônica e fibrose intersticial glomerular.
- () GN proliferativa difusa (nefrite lúpica).
 - () Esclerose global (nefropatia diabética).
 - () GN membranosa (idiopática).
 - () GN mesangioproliferativa (nefropatia por IgA).

- a) II; IV; III; I.
- b) III; I; II; IV.
- c) I; II; III; IV.
- d) II; IV; I; III.
- e) II; III; I; IV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA****MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

29 – Mulher de 57 anos de idade relatou que há 3 meses está com “inchaço” generalizado sem outros sintomas. Tem história de múltiplos parceiros sexuais. Ao exame físico: PA = 150 x 80 mmHg, em anasarca. Os exames revelaram: sumário de urina-proteína 4+, 10 hemácias por campo com 8% de acantócitos; proteinúria de 24h de 6 g; creatinina sérica = 1,5 mg/dl (normal entre 0,6-1,3 mg/dl); albumina sérica = 2 g/dl (normal entre 3,5-5,5); complemento C3 sérico = 30 mg/dl (normal entre 70-160), complemento C4 sérico = 39 mg/dl (normal entre 20-40). O diagnóstico mais provável é:

- a) Nefropatia por IgA.
- b) Glomerulonefrite pós-infecciosa.
- c) Glomeruloesclerose focal e segmentar.
- d) Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

30 – Dentre as causas de doença renal crônica classe V com tamanho renal normal ou aumentado ao exame de ultrassonografia temos, EXCETO:

- a) Amiloidose.
- b) Nefropatia hipertensiva.
- c) Nefropatia por HIV.
- d) *Diabetes mellitus*.
- e) Anemia falciforme.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER – MT**

31 – Em relação à nefropatia diabética, é CORRETO afirmar:

- a) A manifestação mais precoce é a perda de proteínas tubulares (β_2 -microglobulina).
- b) Denomina-se microalbuminúria a proteinúria de 24 horas que varia entre 300 e 600 mg.
- c) A hiperglicemia e os produtos de glicosilação induzem as células mesangiais a liberarem o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β), e este, por sua vez, promove o acúmulo de matriz mesangial intraglomerular.
- d) Em paciente diabético com proteinúria nefrótica, hipercalemia e retinopatia proliferativa, a ultrassonografia mostra rins de tamanho reduzido.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - RORAIMA - RR

32 - Paciente de 45 anos, com função renal previamente normal e HAS adequadamente controlada com anlodipino há 5 anos, vem com dificuldades de controle da PA. Tem tido cefaleias e sua PA não tem sido < 180 x 135 mmHg, mesmo usando anlodipino. Vai ao PS com alteração do nível de consciência, papiledema, e creatinina de 2,3 mg/dl. O distúrbio eletrolítico que geralmente acompanha esse quadro é:

- Hipocalemia.
- Hipocalcemia.
- Hiponatremia.
- Hipomagnesemia.
- N.D.A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - RORAIMA - RR

33 - Paciente do sexo masculino, 14 anos, negro, é internado devido a intensas dores articulares e no dorso. O mesmo sabe ser portador de anemia falciforme, confirmado por eletroforese de hemoglobina (SS), já tendo se internado em cinco ocasiões prévias devido a quadro semelhante. Apresenta-se hipocorado 2+/4+; icterício 1+/4+; apirético e taquicárdico; sopro sistólico 2+/6+ em foco mitral; sem irradiação; abdome inocente, sem visceromegalias e sem sinais inflamatórios nos locais dolorosos. Os exames iniciais mostram uma anemia normo/normo e o EAS apresenta hematúria 1+/4+ e densidade de 1,009. Você diria que esta densidade é devido a:

- Erro laboratorial.
- Desidratação hipertônica.
- Lesão renal induzida por infartos medulares.
- Hipercalcemia.
- Fase de recuperação pós-insuficiência renal aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC - SC

34 - Paciente feminina, 18 anos, procura a emergência devido a edema de membros inferiores de caráter ascendente e progressivo, que iniciou há cinco dias. Relata quadro de febre de 38,5°C, diária, acompanhada de calafrios, há cerca de duas semanas. Chega à emergência em re-

gular estado geral; FC = 110 bpm; PA = 110 x 60 mmHg; temperatura = 38,9°C. Ausculta pulmonar limpa, ausculta cardíaca com sopro diastólico +/- em foco mitral, abdome plano, sem sinais de ascite, membros inferiores com edema simétrico ++/4 até raiz de coxa; presença de lesões subungueais tipo petéquias no 3° e 4° quirodáctilos direitos. São solicitados alguns exames laboratoriais: Creatinina = 1,4 mg/dl; Ureia = 32 mg/dl; Potássio = 3,8 mEq/L; Albumina sérica = 3,2 g/dl; VHS = 120; hemocultura com crescimento de cocos Gram-positivos; Parcial de urina: hemácias = 26.000; proteínas ++; cilindros hemáticos: 1.000. Assinale a alternativa que apresenta as hipóteses diagnósticas MAIS PROVÁVEIS em relação ao caso:

- Síndrome nefrítica/glomerulonefrite pós-estreptocócica.
- Síndrome nefrótica/lúpus eritematoso sistêmico.
- Síndrome nefrótica/nefropatia por IgA.
- Síndrome nefrítica/doença antimembrana basal glomerular.
- Síndrome nefrítica/endocardite bacteriana.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JOSÉ DE CRICIÚMA - SC

35 - Paciente feminina, 27 anos, procura atendimento médico referindo quadro de artralguas difusas, lesões cutâneas e edema generalizado. Ao exame físico apresentava rash malar em asa de borboleta, ausência de artrites, mas dor intensa à mobilização das articulações, edema generalizado com presença de ascite. Coletados alguns exames iniciais que evidenciaram: Ht: 25; Hb: 8,2; leucócitos: 3.000; plaquetas: 100.000. Parcial de urina com proteína ++++/4, creatinina: 4,3 mg/dl e ureia: 180 mg/dl. Coletado proteinúria de 24h que evidenciou 6.500 mg/24h. Diante deste quadro clínico foram coletados dosagem de complemento e anti-DNA confirmando um quadro clínico de lúpus eritematoso sistêmico. Realizou biópsia renal que evidenciou as seguintes características: presença de 20 glomérulos dos quais 18 apresentam proliferação mesangial além de proliferação endocapilar, 10 glomérulos apresentam-se com formação de crescentes celulares. Imunofluorescência apresentou IgG: +++/+++ granular periférico em alças capilares; IgA: traços; IgM: +/+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C3: +/+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C1q: +/+++ granular periférico em alças capilares com uma interpretação de padrão imune compatível com nefrite lúpica. Diante do quadro clínico descrito, pode-se afirmar que a paciente em questão é portadora de nefrite lúpica classe:

- II.
- III.
- IV.
- V.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JOSÉ DE CRICIÚMA – SC

36 – Paciente feminina, 27 anos, procura atendimento médico referindo quadro de artralguas difusas, lesões cutâneas e edema generalizado. Ao exame físico apresentava rash malar em asa de borboleta, ausência de artrites, mas dor intensa à mobilização das articulações, edema generalizado com presença de ascite. Coletados alguns exames iniciais que evidenciaram: Ht: 25; Hb: 8,2; leucócitos: 3.000; plaquetas: 100.000. Parcial de urina com proteína ++++/4, creatinina: 4,3 mg/dl e ureia: 180 mg/dl. Coletado proteinúria de 24h que evidenciou 6.500 mg/24h. Diante deste quadro clínico foram coletados dosagem de complemento e anti-DNA, confirmando um quadro clínico de lúpus eritematoso sistêmico. Realizou biópsia renal que evidenciou as seguintes características: Presença de 20 glomérulos, dos quais 18 apresentam proliferação mesangial, além de proliferação endocapilar, 10 glomérulos apresentam-se com formação de crescentes celulares. Imunofluorescência apresentou IgG: +++/+++ granular periférico em alças capilares; IgA: traços; IgM: +/-+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C3: +/-+++ granular periférico em alças capilares e no mesângio; C1q: +/-+++ granular periférico em alças capilares com uma interpretação de padrão imune compatível com nefrite lúpica. Diante do diagnóstico, a melhor opção terapêutica inicial, conforme orientação do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) é:

- Corticoide + terapia antiproteinúrica.
- Corticoide + cloroquina.
- Corticoide + micofenolato de mofetila.
- Corticoide + azatioprina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ**

37 – Um paciente de 68 anos recebeu diagnóstico recente de mieloma múltiplo. Apresentava ureia: 28 mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl e proteinúria de 270 mg/24h, com proteína de Bence-Jones presente na urina. Nesse momento, poderia ser encontrada a seguinte alteração laboratorial:

- Hiperpotassemia.
- Hiponatremia.
- Hipocalciúria.
- Glicosúria.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ALVORADA – SP

38 – São fatores de risco para a nefropatia diabética, EXCETO:

- A duração do *diabetes mellitus*.
- O nível de hemoglobina glicosilada.
- A associação do diabetes com hipertensão.
- O uso de medicamentos da classe dos bloqueadores de canais de cálcio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DR. MÁRIO GATTI – SP

39 – Sobre a nefropatia diabética, assinale a alternativa INCORRETA:

- Em pacientes diabéticos por mais de 10 anos, com filtração glomerular entre 30 e 60 ml/min, a ausência de proteinúria invalida a hipótese de nefropatia diabética.
- Em pacientes diabéticos por mais de 10 anos, com filtração glomerular entre 30 e 60 ml/min, com ausência de proteinúria, é fundamental a exclusão do diagnóstico de nefropatia isquêmica.
- A hipertensão arterial pode ser ausente em pacientes diabéticos do tipo 1, com nefropatia diabética.
- Em pacientes diabéticos há menos de 10 anos, a presença de filtração glomerular normal ou elevada invalida o diagnóstico de nefropatia diabética.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ

40 – Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune diagnosticada por meio de elementos clínicos e autoanticorpos característicos, a manifestação mais grave da doença é a:

- Pericardite.
- Poliartrite não erosiva.
- Anemia hemolítica.
- Nefrite.
- Pleurite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ESCOLA
LUIZ GIOSEFFI JANNUZZI – RJ**

41 – Eduardo, 28 anos, portador de anemia falciforme, é encaminhado ao ambulatório de nefrologia devido a edema de membros inferiores surgido há 6 meses. Os exames solicitados evidenciam: creatinina - 1,6 mg/dl; ureia - 64 mg/dl e proteinúria de 24 horas - 4,5 g. O provável achado na biópsia renal será:

- Glomerulopatia de lesão mínima.
- Glomerulopatia por depósito de IgA.
- Glomerulonefrite membranosa.
- Glomerulonefrite segmentar e focal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL – RS**

42 – A causa mais frequente de glomerulonefrite membranoproliferativa secundária, com hematúria, proteinúria, doença renal progressiva, crioglobulinemia e complementos C3 e C4 baixos é:

- a) Hepatite B.
- b) Citomegalovirose.
- c) Lúpus eritematoso sistêmico.
- d) Vasculite de pequenas artérias.
- e) Hepatite C.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

43 – Mulher, 39 anos, apresenta insuficiência renal e hipercalemia. Ultrassonografia abdominal: litíase renal bilateral não obstrutiva; RX de tórax: alargamento de mediastino; anatomopatológico de biópsia renal percutânea: glomérulos normais, interstício comprometido com grande número de leucócitos e granuloma não caseoso. Este resultado pode ser compatível com nefropatia por:

- a) Tuberculose.
- b) Linfoma.
- c) Hiperossalúria.
- d) Lúpus eritematoso sistêmico.
- e) Sarcoidose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

44 – A síndrome nefrótica é definida pela ocorrência de albuminúria superior a 3–3,5 g/dia, acompanhada de hipalbuminemia, edema e hiperlipidemia. As provas de triagem habituais incluem o nível de glicemia em jejum e a determinação da hemoglobina glicosilada para o *diabetes mellitus*, teste do anticorpo antinuclear para a doença do colágeno, e o complemento sérico, que permite o rastreamento de numerosas doenças mediadas por imunocomplexos. A respeito dos níveis séricos de proteínas do sistema complemento nas doenças glomerulares, analise as duas colunas.

- () Glomeruloesclerose focal segmentar;
- () Glomerulonefrite pós-estreptocócica;
- () Poliarterite nodosa;
- () Lúpus eritematoso sistêmico.

- A. Hipocomplementêmica;
- B. Normocomplementêmica.

Assinale de acordo com a correspondência:

- a) A, B, A, B.

- b) B, A, B, A.

- c) A, A, B, B.

- d) B, B, A, A.

- e) B, A, B, B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

45 – Mulher, 58 anos, negra, procurou o ambulatório de clínica médica, pois tem se sentido mais triste. Refere ganho de peso não quantificado, obstipação intestinal, mialgia e hipersonia. Antecedentes pessoais: tabagista 30 maços/ano, hipertensão arterial sistêmica em uso de propranolol = 40 mg/dia e captopril = 75 mg/dia, diabetes melito tipo 2 em uso de glibenclâmida = 10 mg/dia e metformina = 2.550 mg/dia, e dislipidemia em uso de sinvastatina = 20 mg/dia. Ao exame: peso = 80 kg, altura = 1,58 m, circunferência abdominal = 94 cm, PA = 160 x 100 mmHg, FC = 70 bpm. Bom estado geral, corada, anictérica, acianótica, palmas das mãos amareladas. Ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações. Abdome sem alterações. Edema em membros inferiores 2+/4+, pulsos presentes e simétricos. Exames complementares trazidos pela paciente: Hb = 10,0 g/dl; Htc = 30%; Colesterol total = 240 mg/dl; HDL = 30; LDL = 180; Triglicérides = 550; TGO = 80; TGP = 100; Bilirrubinas totais = 1,0 (bilirrubina direta = 0,7); CPK = 200; Glicemia jejum = 100 mg/dl; Glicemia pós-prandial = 205 mg/dl; Hb glicada = 8,0%; Ureia = 50 mg/dl; Creatinina = 1,3 mg/dl; Ácido úrico = 9,0 mg/dl; Urina Tipo I normal. Quais exames devem ser solicitados para avaliar a lesão de microcirculação?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

46 – Estima-se que após 15 anos de evolução do diabetes tipo 2, um em cada cinco indivíduos apresentem nefropatia diabética. Em relação a esta complicação do diabetes podemos afirmar:

- a) O risco de nefropatia aumenta indefinidamente com a duração da doença.
- b) O rastreamento inicial deve ser realizado com dosagem de proteinúria em urina de 24h.
- c) A presença da microalbuminúria está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular.
- d) A frequência é maior que a da retinopatia diabética e menor que a do infarto do miocárdio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - RJ

47 - No curso do *diabetes mellitus* tipo I, a nefropatia incipiente pode ser diagnosticada na presença de:

- Hiperfiltração glomerular.
- Proteinúria > 500 mg nas 24 horas.
- Clearance* de creatinina < 80 ml/min.
- Microalbuminúria.
- Hipertensão arterial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ - SP

48 - Paciente com lúpus eritematoso sistêmico apresenta proteinúria em amostra de 24 horas com 3,8 gramas, creatinina = 3,3 mg/dl, urina I com importante hematuria dismórfica e leucocitúria. A biópsia renal revelou proliferação de células endoteliais, mesangiais, epiteliais e influxo de células inflamatórias em mais de 70% dos glomérulos da amostra e presença de crescentes semilunares em 30% da amostra. Observaram-se depósitos subendoteliais e mesangiais à microscopia eletrônica. Qual dos anticorpos a seguir está mais associado à biópsia descrita e qual é o tipo histológico mais provável pela classificação da World Health Organization (WHO)?

- Anticorpo anti-DNA dupla-hélice e glomerulonefrite proliferativa difusa, tipo IV.
- Anticorpo anti-RNA e glomerulonefrite proliferativa mesangial, tipo II.
- Anticorpo anti-Sm e glomerulonefrite proliferativa focal, tipo III.
- Anticorpo anti-RNP e glomerulonefrite membranosa, tipo V.
- Anticorpo anti-Ro e glomerulonefrite proliferativa focal, tipo III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ - SP

49 - A lesão que ocorre no rim das gestantes com pré-eclâmpsia é denominada:

- Lesão pielocalicial.
- Endoteliose capilar glomerular.
- Glomerulonefrite aguda.
- Necrose cortical bilateral.
- Necrose tubular aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

50 - Aumento bilateral dos rins foi um dos achados ultrassonográficos de uma senhora de 54 anos com síndrome nefrótica. A biópsia renal revelou depósitos amorfos coráveis pelo vermelho-congo. O diagnóstico da paciente é:

- Mieloma múltiplo.
- Amiloidose.
- Nefropatia diabética.
- Linfoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS - RJ

51 - Uma mulher de 51 anos é atendida com queixas de urticária, erupção cutânea e úlceras nos membros inferiores.

O exame físico revela púrpura palpável, úlceras e lesões urticariformes nos braços e pernas, adenopatia cervical e axilar e hepatoesplenomegalia. Exames laboratoriais: VHS 65 mm; fator reumatoide = 489; C3 = 24; IGO = 876; fosfatase alcalina = 234; EAS - 20 a 30 hemácias, proteinúria negativa, sem cilindros. Crioglobulinas positivas no sangue. Biópsia da pele revela vasculite leucocitoclástica. Qual a provável etiologia desta síndrome vasculítica?

- Infecção por parvovírus.
- Reação a drogas.
- Infecção por vírus da hepatite C.
- Septicemia por estafilococos.
- Lúpus eritematoso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA - RS

52 - Paciente masculino, branco, 65 anos, hipertensão arterial estágio 1 há 8 anos, cardiopata isquêmico, mas com função sistólica preservada. Tabagista há 40 anos, cerca de 20 cigarros/dia, é encaminhado ao nefrologista por apresentar creatinina plasmática em torno de 2 mg/dl nos últimos quatro meses e progressivo aumento da dificuldade de controle pressórico no último ano, com instalação de hipertensão resistente. Exame comum de urina normal. Ultrassonografia abdominal mostrando rim direito com 10 cm e rim esquerdo com 8,4 cm no eixo bipolar, ausência de hidronefrose, bexiga normal, próstata com 35 g, resíduo pós-miccional de 30 ml. Qual é a principal hipótese diagnóstica para a etiologia da doença renal crônica?

- Nefropatia obstrutiva.
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva.
- Nefrosclerose hipertensiva.
- Doença vascular da artéria renal.
- Nefropatia do refluxo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA - RS

53 - Paciente feminina, 60 anos, obesa, com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM) há 2 anos, apresenta-se com creatinina plasmática de 3,2 mg/dl; potássio 4,5 mEq/L; glicemia de jejum 230 mg/dl e ecografia renal normal; EQU com proteinúria ++ e glicosúria. O fundo de olho mostra exsudatos algodonosos e hemorragias retinianas. Apresenta edema de MMII ++/4+ e PA de 160 x 90 mmHg, sem uso de anti-hipertensivo. Marque a assertiva que melhor se relaciona com o caso proposto:

- A paciente deverá ser submetida à punção biópsia renal, uma vez que o diagnóstico de nefropatia diabética é improvável tendo em vista o tempo de evolução da DM.
- Deverá ser dosada a microalbuminúria da paciente e iniciado imediatamente inibidor da ECA e metformina.
- Trata-se de provável doença vascular da artéria renal com nefropatia isquêmica e a paciente deverá ser submetida a uma angiogramia renal.
- Trata-se de provável nefropatia diabética e a principal medida a ser tomada nesse momento, em termos de nefroproteção, é o início de inibidor da ECA ou bloqueador do receptor da angiotensina.
- Trata-se de provável nefropatia diabética e a principal medida a ser tomada nesse momento, em termos de nefroproteção, é a melhora do controle glicêmico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****ALIANÇA SAÚDE – PR**

54 – D.M.L. é um agricultor de 45 anos, hígido previamente, que buscou atendimento em unidades 24h por dor abdominal difusa, febre, icterícia, cefaleia e oligoanúria já com três dias de evolução. Evoluiu com dispneia importante, apresentando-se edemaciado. Após passar pela unidade de emergência, foi internado na UTI, sendo intubado por insuficiência respiratória e fenômenos hemorrágicos, já apresentando redução de complacência pulmonar, relação $PaO_2 : FiO_2 < 200$ (relação de pressão parcial de O_2 : fração inspirada de O_2) e aumento da resistência ventilatória, necessitando de aspirações traqueais frequentes e estratégia especial de ventilação, chamada de ventilação protetora. Dado esse contexto, assinale a alternativa CORRETA, após analisar os itens 1, 2 e 3 a seguir:

- 1) A hipótese principal é a síndrome de Weil (leptospirose grave). O tratamento antimicrobiano se faz com penicilina endovenosa o mais precoce possível. Nessa evolução sindrômica, não haverá indicação de diálise, pois diz respeito a um fenômeno de recuperação renal espontânea;
- 2) A hipótese principal é a síndrome de Weil (leptospirose grave). O tratamento antimicrobiano se faz com penicilina endovenosa o mais precoce possível. A diálise, nessa fase, torna-se importante, principalmente com evolução de necrose tubular aguda pela hipovolemia, que geralmente não responde com ressuscitação volêmica;
- 3) São hipóteses secundárias à dengue, à malária, à febre amarela e às hepatites virais.
- a) Apenas o item 1 é verdadeiro.
b) Apenas o item 2 é verdadeiro.
c) Apenas o item 3 é verdadeiro.
d) Apenas dois itens são verdadeiros.
e) Os três itens são falsos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

55 – Mulher com lúpus eritematoso sistêmico há 1 mês apresenta edema de MMII e “urina espumosa”. Realizou exames laboratoriais que evidenciaram: Hb: 10,2 g/dl; Ht: 31%; leucócitos: $10.200/mm^3$ (diferencial normal); plaquetas: $120.000/mm^3$; Ureia: 42 mg/dl; Creatinina: 0,9 mg/dl; sumário de urina: proteinúria 4+; sem hematúria ou leucocitúria; proteinúria de 24h: 4,5 g. Com relação à nefrite lúpica da paciente, qual o tipo mais provável?

- a) Classe I (lesão mínima).
b) Classe II (proliferação mesangial).
c) Classe IV (proliferativa difusa).
d) Classe V (membranosa).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(R3 CLÍNICA MÉDICA)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

56 – O objetivo do tratamento do *diabetes mellitus* visa o controle glicêmico e também a prevenção de complicações crônicas macro e microvasculares. Sobre as complicações crônicas do *diabetes mellitus*, considera-se que:

- a) As macrovasculares, no tipo 2, possivelmente iniciam-se após o diagnóstico.
b) A microalbuminúria medida em 24 horas é melhor que a medida em amostra isolada.
c) A microalbuminúria, quando presente no diabetes tipo

2, sugere lesão endotelial e o risco de morte é maior.

d) A microalbuminúria no tipo 1 é irreversível, evoluindo em alguns anos para proteinúria e insuficiência renal crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(R3 CLÍNICA MÉDICA)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

57 – Um paciente de 63 anos, do sexo masculino, é internado na enfermaria de clínica médica para investigação de síndrome nefrótica associada à creatinina sérica de 1,6 mg/dl e ausência de hematúria. Pressão arterial de 130 x 75 mmHg na posição sentado e hepatomegalia. Foi realizada biópsia renal e solicitada investigação de causas secundárias. A biópsia renal demonstrou depósito de material amorfo de aspecto nodular em região mesangial com coloração positiva para o vermelho-congo. Qual o provável diagnóstico e que exame complementar deve ser solicitado, nesse caso?

- a) Amiloidose e imunoelctroforese de proteínas na urina.
b) Mieloma múltiplo e raio X de crânio e ossos longos.
c) Glomerulonefrite membranoproliferativa e sorologia para vírus da hepatite C.
d) Doença de cadeia leve e eletroforese de proteína sérica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL TARQUÍNIO LOPES FILHO – MA**

58 – Na crise renal esclerodérmica, qual a melhor opção terapêutica?

- a) Bloqueadores dos canais de cálcio.
b) IECA.
c) Ciclofosfamida.
d) Ciclosporina.
e) Azatioprina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(R3 CLÍNICA MÉDICA)****H.U. BETTINA FERRO DE SOUZA/JOÃO BARROS BARRETO – PA**

59 – Em um paciente com leptospirose evoluindo com lesão renal, a alteração hidroeletrólítica ou acidobásica mais provável de ser encontrada é:

- a) Hipocalcemia.
b) Acidose respiratória.
c) Hipernatremia.
d) Hipomagnesemia.
e) Alcalose metabólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE**

60 – No tratamento da hipertensão arterial em pacientes diabéticos, é CORRETO afirmar que:

- a) A alfametildopa está indicada como primeira opção em presença de neuropatia autonômica cardiovascular.
b) Os diuréticos tiazídicos devem ser utilizados em doses plenas em terapia combinada, quando há insuficiência renal com edema de difícil controle.
c) Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) estão indicados como terapia de primeira linha.
d) Os diuréticos tiazídicos, os IECA e os betabloqueadores aumentam a sensibilidade insulínica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 2)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
RORAIMA – RR



61 – Homem de 55 anos, diabético em uso de metformina, foi submetido à nefrectomia à esquerda em virtude de cálculo coraliforme. O Residente de Clínica Médica do HGR explica ao paciente os cuidados que deve tomar a partir de agora em virtude do rim único. A alteração histológica mais provável no rim direito, caso o paciente não siga as recomendações do residente é:

- Glomerulonefrite membranosa.
- Glomerulonefrite difusa.
- Necrose tubular crônica.
- Glomerulonefrite focal e segmentar.
- Necrose de papila.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ



62 – A pesquisa de microalbuminúria para diagnóstico de nefropatia diabética deve ser realizada, EXCETO:

- Independente do controle glicêmico estar ou não adequado.
- Anualmente, a partir de cinco anos do diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1.
- Em amostra de urina, normatizada pelo valor da creatinina urinária (albumina/creatinina).
- Anualmente, a partir de três anos do diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
RIO DE JANEIRO – RJ



63 – O micofenolato de mofetila é considerado um pró-fármaco, pois sua ação terapêutica só se exerce após hidrólise em ácido micofenólico. Trata-se de um inibidor seletivo, não competitivo e reversível da enzima inosina 5-monofosfato desidrogenase e, na prática médica, tem se mostrado especialmente útil no tratamento de:

- Melanose gravídica.
- Cisto amebiano de fígado.
- Nefrite lúpica proliferativa difusa.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS
MUNICIPAIS – RJ



64 – Dos exames abaixo, é o mais sensível para detectar nefropatia diabética:

- Clearance de creatinina.
- Nível de creatinina sérica.

- USG das vias urinárias.
- Microalbuminúria.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL MATERNIDADE THEREZINHA
DE JESUS – MG



65 – Em relação à nefropatia diabética, é CORRETO afirmar que:

- A nefropatia diabética acomete pelo menos um terço dos pacientes com diabetes tipo 1 e menos de 20% daqueles com diabetes tipo 2.
- Clinicamente, a nefropatia diabética se caracteriza por proteinúria, hipertensão arterial e uremia progressiva.
- No estágio IV da nefropatia diabética, o controle glicêmico tem maior influência na reversão do quadro, do que nos estágios anteriores.
- O efeito nefroprotetor dos IECA depende de sua capacidade hipotensora.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE
DO SUL – RS



66 – A glomerulopatia mais frequentemente associada ao HIV é a:

- Membranosa.
- Membranoproliferativa.
- Lesão mínima.
- Focal e segmentar.
- De membrana fina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DE PORTO ALEGRE – RS



67 – Paciente de 55 anos, portadora de *diabetes mellitus* e hipertensão arterial há 5 anos, em tratamento com dieta, metformina, hidroclorotiazida e enalapril, foi à consulta com queixa de edema de membros inferiores. O exame físico evidenciou IMC de 31 kg/m²; pressão arterial de 165 x 97 mmHg; frequência cardíaca de 92 bpm; ausculta pulmonar e cardíaca normais e edema depressível de membros inferiores 2+/4+. Os exames laboratoriais mostraram glicemia de 196 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA1c) de 9,8%, TSH de 4,6 mU/l (valor de referência: 0,1 a 4,5 mU/l) e creatinina de 1,1 mg/dl. O exame comum de urina revelou glicosúria 3+, proteinúria 2+, nitritos negativos, 2 leucócitos/campo, 1 hemácia/campo e ausência de cilindros. Que hipótese diagnóstica provavelmente justifica este quadro clinicolaboratorial?

- Insuficiência cardíaca classe II.
- Glomerulonefrite aguda.
- Nefropatia diabética.
- Nefrolitíase.
- Hipotireoidismo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – CE

68 – Homem de 35 anos evolui com perda de função renal rapidamente progressiva associada à púrpura palpável e foi internado para investigação de possível vasculite sistêmica. Nega patologias prévias. Exame físico normal em demais aspectos. Além de azotemia, outras alterações laboratoriais séricas incluem PCR e VHS aumentados, níveis de complemento baixos e discreta anemia. Sumário de urina mostrou cilindros hemáticos e 3+ de proteínas. A proteinúria 24h foi de 3.600 mg. Dentre as doenças abaixo, qual é a melhor possibilidade diagnóstica?

- Poliangeíte microscópica.
- Granulomatose de Wegener.
- Churg-Strauss.
- Crioglobulinemia mista.
- Glomerulonefrite pauci-imune idiopática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL E MATERNIDADE MARIETA KONDER BORNHAUSEN – SC

69 – Paciente masculino, 48 anos, portador de *diabetes mellitus* diagnosticado há 5 anos, vem à consulta de rotina apresentando-se assintomático, exceto por dor em braço e ombros e quadril e coxas. Ao exame: P = 79 kg; PA = 140 x 94 mmHg; sem qualquer outro dado positivo. Avaliação laboratorial: glicemia de jejum = 152 mg/dl; Hbglic. = 8,5%; colest. = 212 mg/dl; HDL = 38 mg/dl; triglic. = 248 dl; albuminúria = 130 ug/mg creat. Com relação às complicações crônicas do diabetes, é CORRETO afirmar que:

- O paciente provavelmente apresenta polineuropatia simétrica próxima, que é a forma mais frequente de manifestação da neuropatia.
- Podemos afirmar que este paciente é portador de nefropatia diabética incipiente.

- O exame de fundo de olho deve ser programado para os próximos 6 meses.
- Considerando não haver antecedente de doença cardiovascular, a prioridade com relação ao perfil lipídico é a redução dos níveis de triglicerídeos.
- Bloqueadores de canal de cálcio estão contraindicados por promoverem aumento da resistência insulínica e impacto negativo no perfil lipídico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

70 – O principal mecanismo que leva à perda de função renal na hipertensão arterial é:

- Hiperfiltração glomerular.
- Hipertensão glomerular.
- Isquemia.
- Fibrose intersticial.
- Esclerose glomerular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

71 – Mulher de 42 anos de idade com *diabetes mellitus*, insulino dependente por 20 anos, apresenta retinopatia diabética, proteinúria e depuração de creatinina normal. A pressão arterial é de 164 x 108 mmHg e um discreto edema tibial é observado. A maneira mais eficiente de se preservar a função renal dessa paciente é:

- Controle da pressão arterial com inibidores da ECA.
- Dieta pobre em proteínas e diurético.
- Controle da pressão arterial e dieta pobre em proteínas.
- Controle rigoroso da glicemia e diuréticos.
- Controle da pressão arterial com bloqueadores dos canais de cálcio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

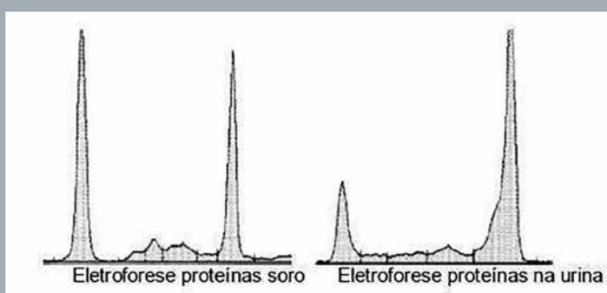
72 – Assinale a alternativa CORRETA:

- Hematuria não é apresentação frequente da síndrome nefrítica.
- A presença do ANCA é comumente encontrada nas glomerulonefrites causadas pela poliangeíte microscópica e pela granulomatose de Wegener.
- A remissão clínica da disfunção renal na nefrite lúpica não tem relação com a melhora do prognóstico da doença em longo prazo.
- A biópsia renal geralmente não está indicada nos portadores de síndrome nefrótica, já que não oferece diferenças significantes no tratamento.
- A insuficiência renal aguda provocada pela nefrotoxicidade dos contrastes iodados é predominantemente oligúrica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP



73 – Homem, 69 anos, apresenta fraqueza progressiva há 2 meses com dosagem de creatinina plasmática de 0,9 mg/dl. Há 15 dias refere perda de apetite, náuseas, vômitos, edema e diminuição de volume urinário. Exame físico: regular estado geral, descorado 2+/4+. PA = 170 x 120 mmHg. Discreto edema de membros inferiores, não depressível, bilateral. Exames complementares: ureia = 180 mg/dl (VR: 15-45); creatinina = 7,0 mg/dl (VR: 0,4-1,2); hemoglobina = 8,1 g/dl; hematócrito = 25%; cálcio sérico = 10,3 mg/dl (VR: 8,5-10,4); fósforo sérico = 6,0 mg/dl (VR: 2,7-4,5); albuminemia = 3,8 g/dl (VR: 3,4-4,8); proteinúria de 24h = 6,12 g; exame de urina: proteinúria ++, 3 leucócitos e 10 hemácias/campo. Ultrassonografia: rins medindo 11,5 e 12,0 cm no diâmetro longitudinal, espessura de córtex = 1,4 cm e ecogenicidade discretamente aumentada. Biópsia de medula óssea: 30% de plasmócitos. Eletroforese de proteínas séricas e urinárias abaixo. Qual o diagnóstico sindrômico da doença renal? Qual o diagnóstico etiológico? Qual a origem da proteinúria do paciente?



Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

74 – As lesões vasculares do rim observadas na hipertensão arterial primária são originárias, inicialmente, de:

- Produção aumentada de pró-renina.
- Aterosclerose das arteríolas pré-glomerulares.
- Retenção de sódio pela aldosterona.
- Necrose fibrinoide das arteríolas aferentes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ



75 – No curso de investigação para síndrome nefrótica em um tecelão de 22 anos, foi feito diagnóstico de sífilis. O jovem apresentava hipertensão arterial sistêmica, edema generalizado e proteinúria de 6 g em 24 horas. A conduta mais adequada para o tratamento de manifestação renal, inclui a prescrição de:

- Antibioticoterapia apenas.
- Antibioticoterapia mais azatioprina.
- Antibioticoterapia mais glicocorticoide.
- Antibioticoterapia mais micofenolato de mofetila.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
BAHIA – BA



76 – Mulher, 52 anos de idade, assintomática, em início de menopausa, apresentou em exames de rotina: AST: 210 U/dl; ALT: 102 U/dl; gamaglutamiltransferase: 92 U/l. Não faz reposição hormonal. Nega transfusões sanguíneas e tem apenas um parceiro sexual. O exame físico é normal. Realizou exames adicionais que revelaram: Hb: 13,2 g/dl; Ht: 37%; leucograma: 5.700 leuc/mm³ sem desvios; glicemia: 82 mg/dl. Anti-HCV positivo; AgHBs negativo; índice de saturação de transferrina: 40%; ferritina sérica: 850 mcg/L. Anticorpos antimitocôndria, antimúsculo liso e anti-LKM negativos. Anticorpos anti-TPO positivos. A alteração renal mais provável, nesse caso, é:

- Glomerulonefrite membranoproliferativa por imunocomplexos.
- Glomerulonefrite proliferativa difusa por imunocomplexos.
- Glomeruloesclerose segmentar focal com esclerose arteriolar.
- Lesão glomerular mínima com alteração dos podócitos mesangiais.
- Rins estruturalmente normais com reabsorção tubular exacerbada de sódio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR

77 – Com relação à nefropatia diabética, pode-se afirmar que:

- Em diabéticos do tipo 2, o rastreamento para nefropatia diabética será iniciado após 5 anos do diagnóstico da doença.
- Microalbuminúria é fator de risco independente para cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial e hiperglicemia são fatores de risco para a nefropatia, mas são indiferentes para a sua progressão.
- Doença febril aguda pode reduzir os níveis de albuminúria.
- Inibidores da enzima de conversão estão indicados para prevenção da microalbuminúria.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)



ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ – CE

78 – Paciente de 45 anos é avaliado por perda de função renal progressiva há 3 semanas. Era previamente saudável até início de maio de 2009, quando passou a apresentar febre diária de até 38°C, lesões avermelhadas pelo corpo e dores articulares. Procurou assistência logo no início, tendo sido conduzido como virose inespecífica. Exames da época estavam normais. O uso do analgésico prescrito pelo médico (dipirona) aliviou os sintomas, mas as queixas persistiram e ao longo do mês foi várias vezes à emergência para reavaliação. Exames do restante de maio mostram aumento progressivo dos níveis de creatinina, hemogramas persistentemente normais e marcadores inflamatórios (VHS e PCR) aumentados. No início do mês seguinte, passou a queixar-se, aditivamente, de perda de força no pé esquerdo e no braço direito. Exames resgatados do início de junho de 2009 confirmaram contínua perda de função renal, sendo detectado proteinúria (+++/4) pela primeira vez em um sumário de urina do dia 15/06/09. Neste mesmo dia, os demais exames solicitados e citados anteriormente mantinham seus padrões, porém, os níveis de dosagem de complemento (C3 e C4) estavam consideravelmente diminuídos. O paciente foi, então, encaminhado a este serviço, sendo avaliado em 25/06/09. As queixas eram as mesmas já citadas. O exame físico evidenciava púrpura palpável em membros inferiores e abolição dos reflexos tendinosos profundos e comprometimento importante da força em membros inferior esquerdo e superior direito, sem outras alterações relevantes detectadas. Exames da admissão tinham basicamente as mesmas alterações já citadas com ressalva à piora adicional da função renal. O padrão de evolução dos níveis séricos de Creatinina (Cr) foi o seguinte:

Dia	Cr (mg/dl)
02/01/09	0,7
05/05/09	0,7
10/05/09	0,8
15/05/09	0,9
31/05/09	1,1
15/06/09	1,3
20/06/09	1,4
25/06/09	2,1

Com base nestes dados, qual das hipóteses abaixo representa a etiologia mais provável para este caso?

- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Granulomatose de Wegener.
- Vasculite de Churg-Strauss.
- Crioglobulinemia.
- Poliarterite nodosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2009
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

79 – Com relação à nefropatia diabética, é CORRETO afirmar que:

- No *diabetes mellitus* tipo II, a nefropatia costuma surgir somente após 25 a 30 anos da doença.
- É indicação absoluta para utilização de bloqueadores do canal de cálcio e hipoglicemiante oral.
- A microalbuminúria é um marcador precoce e o uso de inibidores da ECA é eficaz para retardar a progressão da nefropatia.
- A diálise só deve ser introduzida quando a filtração glomerular for abaixo de 5 ml/min.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2009
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

80 – É causa frequente de amiloidose renal secundária:

- Leucemia mieloide crônica.
- Esclerose sistêmica progressiva.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2009
(R3 CLÍNICA MÉDICA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

81 – Exame de material obtido por biópsia renal percutânea de nefrótico indica glomerulosclerose segmentar e focal. Considerando tratar-se de uma doença renal secundária, você elegeria como diagnóstico causal mais provável:

- Hepatite B.
- Sífilis secundária.
- Carcinoma de mama.
- Cirrose biliar primária.
- Infecção pelo HIV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2009
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO JOSÉ FROTA – CE

82 – Em relação às nefropatias associadas às doenças sistêmicas, é CORRETO afirmar que:

- A amiloidose cursa com síndrome nefrótica e os rins são aumentados de volume.
- O lúpus eritematoso sistêmico apresenta apenas manifestações nefríticas. A presença de síndrome nefrótica é incomum.
- A hepatite C, ao contrário da hepatite B, não causa lesão renal.
- O carcinoma broncogênico está associado ao aparecimento de glomerulopatia membranoproliferativa.



1 COMENTÁRIO A nefrite lúpica é uma das complicações mais frequentes do LES, aparecendo em cerca de 70% dos indivíduos em algum momento ao longo da evolução da doença e, se não tratada, induz à perda da função renal na imensa maioria dos acometidos, já que

a forma mais encontrada de nefrite lúpica é justamente seu subtipo mais grave (classe IV). Vale lembrar que, junto com as infecções, a nefrite lúpica representa uma das causas mais comuns de óbito na primeira década de doença. Resposta certa: D.



2 COMENTÁRIO Estamos diante de um caso clínico que conjuga os seguintes achados: (1) vasculite cutânea leucocitoclástica; (2) crioglobulinemia; (3) FR positivo; (4) consumo de complemento; (5) hematúria - possível lesão glomerular e (6) hepatite (TGO elevada). Ora, este é nada menos que o quadro CLÁSSICO da **vasculite crioglobulinêmica**, uma condição multissistêmica que na imensa maioria das vezes ocorre em consequência à infecção crônica pelo Vírus da Hepatite C! A infecção pelo HCV estimula uma resposta linfocitária policlonal, com produção de múltiplas imunoglobulinas. Em alguns pacientes, essa resposta assume o padrão de crioglobuli-

nemia mista tipo II: aumento monoclonal de IgM com atividade de fator reumatoide, aumento policlonal de IgG. Tais imunoglobulinas apresentam ainda outra peculiaridade: precipitam-se a baixas temperaturas (crioglobulinas). No corpo humano, mesmo na temperatura central normal (37°C), ocorre deposição das crioglobulinas na parede dos vasos de diversos órgãos, como a pele, os glomérulos renais e os nervos. As alterações do hepatograma são secundárias à hepatite viral crônica. A precipitação de crioglobulinas ativa consome o complemento, sendo este último achado um elemento distintivo para o diagnóstico! Resposta certa: C.



3 COMENTÁRIO Febre alta e persistente associada a calafrios, sopro diastólico em foco mitral, franca disfunção renal confirmada por exames de laboratório e petéquias subungueais, num contexto de hemoculturas positivas para cocos Gram-positivos, são elementos mais do que suficientes para pensarmos na possibilidade de endocardite infecciosa! Os calafrios devem ser consequentes à presença de bacteremia. Os sopros diastólicos - ao contrário dos sistólicos - por definição são SEMPRE patológicos (os sopros sistólicos podem não estar associados a uma patologia cardíaca). As petéquias subungueais são sinal de embolia séptica periférica. Mas e a doença renal, como explicá-la nesse contexto? Muito simples. Processos

bacterêmicos (exemplo clássico: endocardite bacteriana) promovem a formação de imunocomplexos no sangue circulante bem como no próprio glomérulo (formação *in situ*). Antígenos oriundos das bactérias em atividade proliferativa podem ser “plantados” nos glomérulos e se ligar depois aos anticorpos, explicando este último fenômeno, ou podem reagir no próprio sangue periférico com os referidos anticorpos, explicando o primeiro fenômeno. Seja como for, o resultado vai ser o mesmo: inflamação glomerular secundária ou glomerulonefrite “infecciosa”. A expressão clínica da inflamação glomerular se dá por meio de um conjunto de sinais e sintomas conhecido como síndrome nefrítica. Resposta certa: E.



4 COMENTÁRIO A tabela (VER IMAGEM) mostra o que acontece com o complemento sérico nos 5 principais padrões de síndrome nefrótica primária. Como você pode perceber, na *Glomeruloesclerose Focal Segmentar* (GESF) os níveis de complemento sérico encontram-se habitualmente preservados! O *Lúpus Eritematoso Sistêmico* (LES) é a doença das “ites”, isto é, uma condição que cursa com o surgimento espontâneo de inflamação em múltiplos órgãos e sistemas, inflamação essa, mediada pela deposição de imunocomplexos nos tecidos. Trata-se de um processo de agressão “autoimune” ao próprio organismo, cuja etiologia exata até hoje permanece desconhecida. Por haver depósito de imunocomplexos nos glomérulos do paciente vítima de “nefrite lúpica”, via de regra, ocorre uma importante depleção do complemento sérico. Na *poliarterite nodosa clássica* não há lesão glomerular direta, quer dizer, não há um processo de franca glomerulonefrite. Esta vasculite necrosante acomete artérias de médio calibre, como as

artérias renais e seus ramos lobares. Logo, os glomérulos entram em sofrimento não por inflamação glomerular direta decorrente da deposição local de imunocomplexos (como no LES), mas sim por isquemia secundária à obstrução vascular pré-glomerular! Não se espera um consumo de complemento nesta condição. Enfim, sabemos que a *Glomerulonefrite Pós-Estreptocócica* (GNPE) é o protótipo das Glomerulonefrites Difusas Agudas (GNDA - síndrome nefrótica). No entanto, numa pequena fração dos casos, a lesão glomerular é tão intensa que promove a destruição da barreira de filtração, e o paciente cursa clinicamente com uma sobreposição de síndrome nefrítica + síndrome nefrótica (apresentando, além de oligúria, hematúria, hipertensão e edema, um quadro de proteinúria maciça, hipoalbuminemia e dislipidemia). Esta condição se associa classicamente à ativação e consumo da *via alternativa* do complemento (via do C3, com C3 baixo e C4 normal ou discretamente reduzido). Sendo assim, resposta certa: B.

CONDIÇÃO	QUEDA DE COMPLEMENTO?
Doença por lesão Mínima	Não
Glomeruloesclerose Focal e Segmentar	Não
Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial	Não
Nefropatia Membranosa	Não
Glomerulonefrite Membranoproliferativa	Sim



5 COMENTÁRIO Paciente obesa, diabética e hipertensa, com mau controle metabólico (IMC alto, PA elevada, hemoglobina glicada muito acima do alvo), vem à consulta queixando-se de edema de membros inferiores. O edema é simétrico, leve-moderado, e apresenta cacifo. Lembre-se de que o cacifo descarta edema por hipotireoidismo (mixedema), que tipicamente NÃO possui cacifo (neste caso, o “edema” é por acúmulo de glicosaminoglicanos, substâncias que não “se espalham” pelo subcutâneo após a digitopressão). De qualquer modo, a paciente provavelmente NÃO apresenta hipotireoidismo clínico, uma vez que o TSH está somente 0,1 ponto acima do LSN. Bom, também não há nenhum indicativo físico de que possa existir insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose hepática avançada (que junto às doenças renais respondem pela maioria dos casos de edema simétrico com cacifo nos membros inferiores). Logo, a provável causa deste edema deve ser renal. Partindo para a análise da urina, consta-

tamos que a paciente apresenta glicosúria (secundária à hiperglicemia) e proteinúria declarada. Não há nenhum indício de glomerulite (hemácias dismórficas e/ou cilindros hemáticos). Para valorizarmos essa proteinúria, de fato, é preciso demonstrar que ela é PERSISTENTE, isto é, presente em pelo menos 2 de 3 amostras coletadas em momentos distintos. Mas perceba que, diante do contexto clínico descrito (homeostase metabólica gravemente desregulada), é correto supor que se trata de uma proteinúria declarada verdadeira, causada por nefropatia diabética. Tal quadro corresponde à fase III da nefropatia diabética, que tem como sintomas mais proeminentes o edema e a piora da hipertensão arterial (ou seu surgimento, caso o paciente não seja previamente hipertenso). Vale lembrar que devemos pesquisar retinopatia diabética (com um simples exame de fundo de olho), pois sua presença corrobora a hipótese diagnóstica de nefropatia pelo DM (> 90% no DM 1 e > 60% no DM 2). Logo, resposta certa: C.



6 COMENTÁRIO Questão simples, vamos lá! Do ponto de vista histopatológico, o marco inicial da lesão renal diabética é a expansão mesangial. Com o passar dos anos, sem tratamento, a lesão evolui para o espessamento da membrana basal e glomeruloesclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson - específica da nefropatia diabética) ou glomeruloesclerose difusa. É a glomeruloesclerose a lesão responsável pela proteinúria e lesão renal crônica, que acabará culminando na doença renal terminal e necessidade de diálise ou transplante renal. Do ponto de vista funcional e clínico, temos bem no início o desenvolvimento de hiperfiltração, quando a lesão propriamente dita ainda nem foi estabelecida. Ela surge, em seguida, com duas fases: inicial (precoce) e tardia (avançada). A fase inicial se caracteriza pela excreção urinária de albumina moderadamente aumentada (a antiga MICROALBUMINÚRIA, 30-299 mg/g) e a fase avançada pela excreção urinária de albumina

muito aumentada (a antiga MACROALBUMINÚRIA, ≥ 300 mg/g) - ou seja, opção A incorreta. Esta última fase também é a fase relacionada à doença renal crônica (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl), quando os pacientes evoluem rapidamente (4-6 anos) para doença renal terminal e diálise - opção B incorreta, já que a redução da TFG é um evento mais tardio. Os IECA e os ARA II agem reduzindo a hiperfiltração e a hipertensão intraglomerular, já que dilatam preferencialmente a arteríola eferente. O resultado é a diminuição direta da filtração de albumina no glomérulo e a prevenção da glomeruloesclerose. Assim, previnem e reduzem a progressão da nefropatia diabética (opção D correta). Por fim, em relação aos hipoglicemiantes orais, nem todos são contraindicados na DRC, de modo que a assertiva C pode ser considerada incorreta por fazer uma generalização. Os principais exemplos de drogas que devem ser evitadas são as sulfonilureias e a metformina.



7 COMENTÁRIO A neuropatia mais comum do DM é a polineuropatia simétrica distal, que cursa, principalmente, com parestesia (dormência) nas extremidades (padrão “em luva” e “em bota”). Apesar de assintomático, este paciente apresenta indícios laboratoriais de mau controle metabólico, uma vez que sua pressão arterial está alta (> 140 x 90 mmHg), assim como o colesterol LDL (> 100 mg/dl) e a hemoglobina glicosilada (> 7%). De fato, já há evidências de lesão de órgão-alvo: nefropatia diabética, pois o paciente apresenta microalbuminúria (excreção de albumina na urina entre 30-300 microgramas/grama de creatinina). Logo, é preciso investigar a presença de outras lesões de órgão-alvo imediatamente (ex.: fundoscopia o mais rápido possível). Em portadores de nefropatia diabética

o uso de bloqueadores dos canais de cálcio para controlar a PA é teoricamente menos favorável que os demais anti-hipertensivos, pois tais drogas promovem vasodilatação da arteríola aferente e aumentam a pressão intraglomerular (o que poderia acelerar a glomeruloesclerose). Por este motivo as drogas de primeira linha são os inibidores da ECA ou os antagonistas do receptor de angiotensina. Contudo, sabemos que é imprescindível um controle adequado da PA, e os antagonistas do cálcio são excelentes anti-hipertensivos. Desse modo, podemos sim utilizá-los para compor o esquema anti-hipertensivo de um paciente diabético! Idealmente, só acrescentaremos um bloqueador de cálcio caso o paciente já esteja bem coberto com um IECA ou BRA, nunca em monoterapia! Resposta certa: B.



8 COMENTÁRIO A manifestação mais precoce da nefropatia diabética é a microalbuminúria (excreção de 30-300 mg/dia de albumina na urina). Sabemos que mesmo na fase de insuficiência renal avançada, o portador de nefropatia diabética apresenta rins de tamanho normal ou mesmo discretamente aumentado. Enfim, uma das teorias para explicar a gênese da glomeruloesclerose por expansão de material PAS+ no mesângio dos glomérulos implica - além do efeito mecânico da hiperfiltração glomerular

inicial - os chamados produtos de glicosilação avançada (AGE - *Advanced Glycosylation End-Products*), resultantes da glicosilação não enzimática de múltiplas proteínas em consequência à hiperglicemia crônica, como desencadeantes adicionais do processo de estimulação das células mesangiais: tais produtos estimulariam essas células a produzir e secretar localmente o fator de crescimento transformador-beta (TGF-beta), uma citocina pró-inflamatória sabidamente indutora de esclerose. Resposta certa: C.



9 COMENTÁRIO A sífilis promove síndrome nefrótica (que neste contexto é chamada de glomerulopatia luética) em cerca de 0,5% dos pacientes adultos infectados na fase de “sífilis secundária” (sífilis sistêmica, após a fase de lesão genital). O mecanismo etiopatogênico é a deposição subepitelial de imunocomplexos contendo antígenos treponêmicos, o que dá origem a um padrão de glomerulopatia membranosa. O tratamento recomendado tem seu foco no controle da doença de base, e, por isso, deve ser feito, a princípio, apenas com penicilina benzatina (ou fármacos alternativos, como a doxiciclina, caso

o paciente seja alérgico à penicilina). Em um caso como este, onde há intensa proteinúria e HAS, é mandatório associar drogas que reduzem a proteinúria (e de quebra, também reduzem a pressão arterial, que deverá ser rigorosamente controlada enquanto persistir a nefropatia): estamos falando especificamente dos IECA e BRA, que encontram clara indicação neste paciente (proteinúria > 0,5-1 g/24h)! Não há indicação de fármacos imunossupressores, uma vez que estes poderiam, por outro lado, piorar a infecção crônica de base. Resposta certa (porém, incompleta, falta IECA ou BRA): A.



10 COMENTÁRIO Bom, para começar, está claro que a doença de base deste paciente é o Mieloma Múltiplo (MM), correto? Sabemos que o diagnóstico de MM é confirmado pela presença do critério obrigatório (> 10% de plasmócitos na biópsia de medula óssea) associado a, pelo menos, um dos seguintes: • Componente M no soro > 3 g/dl; • Componente M na urina; • Lesões ósseas líticas. O que estamos vendo nas eletroforeses do soro e da urina? Falemos primeiro sobre o soro. A eletroforese do soro divide as proteínas em um gráfico com 6 zonas diferentes. Da esquerda para a direita, temos: (1) albumina - que fisiologicamente constitui um pico normal, predominante em relação às demais zonas; (2) frequência 1 globulinas; (3) alfa-2-globulinas; (4) beta-1-globulinas; (5) beta-2-globulinas e (6) gamaglobulinas. Quando existe um pico na zona das gamaglobulinas (zona mais à direita do gráfico), temos uma gamopatia monoclonal (componente M). Na urina a mesma explicação é válida, porém, não esperamos encontrar pico de albumina (isto indica albuminúria associada). Assim, podemos chegar a duas conclusões: 1. O paciente possui componente M no soro e na urina; 2. O paciente possui albuminúria. Logo, o paciente possui mieloma múltiplo, o que explica também a anemia (provavelmente normocrômica/normocítica). A ausência de hipercalcemia não descarta essa possibilidade: apenas 15% dos pacientes apresentam hipercalcemia ao diagnóstico! A maioria evoluirá com hipercalcemia posteriormente. Sabemos que o MM cursa com insuficiência renal no momento do diagnóstico em até metade dos casos. E neste contexto, cerca de 25% dos pacientes se apresentam com azotemia (uma proporção menor abre o quadro com franca síndrome urêmica). Quais são os principais mecanismos etiopatogênicos de disfunção renal no MM? As duas principais formas de insuficiência renal por esta doença são a nefropatia pela proteína de Bence-Jones (o famoso Rim do Mieloma, principal causa de injúria renal crônica no MM) e a hipercalcemia (principal causa de injúria renal aguda no MM). Contudo, lembre-se de que no rim do mieloma não ocorre albuminúria! Existe sim proteinúria intensa, mas esta não é detectada pelo método do *dipstick* no EAS (o EAS do paciente tem duas cruzes de proteína) - somente outros métodos conseguem detectar a proteína de Bence-Jones na urina, como a imunoeletroforese! O mecanismo do rim do mieloma é a deposição intratubular de cadeias leves produzidas pelo tumor (proteína de Bence-Jones), as quais se ligam à proteína de Tamm-Horsfall formando cilindros obstrutivos que também induzem inflamação tubulointers-

ticial (com evolução para atrofia e fibrose dos néfrons). A hipercalcemia foi devidamente descartada pela dosagem direta de cálcio no sangue (que não precisou ser corrigida pelos níveis de albumina, já que estes últimos se encontram dentro da normalidade). O que o paciente possui são, na verdade, evidências de uma doença glomerular: albuminúria significativa (2+ no EAS - confirmada pela eletroforese urinária), leucocitúria e hematuria no sedimento (será que essas hemácias apresentam dismorfismo?). Uma causa menos frequente - porém clássica - de lesão renal no mieloma (10%) é a amiloidose AL (cadeias leves), que tipicamente promove aumento no tamanho dos rins (nefromegalia - notada pelo aumento da espessura e ecogenicidade do córtex renal), síndrome nefrótica e insuficiência renal. Contudo, ressalte-se que **NÃO HÁ ELEMENTOS PARA CONFIGURAR UMA SÍNDROME NEFRÓTICA NESTE CASO!** Cadê a hipoalbuminemia, a anasarca (o edema do paciente é discreto e não depressível) e a hipercolesterolemia? Além do mais, numa proteinúria verdadeiramente nefrótica, esperaríamos encontrar > 3+ de proteínas no EAS. Pois bem, a ausência de síndrome nefrótica não descarta a possibilidade de amiloidose renal, e o diagnóstico pode ser confirmado por biópsia, que possivelmente mostrará depósitos glomerulares vermelho-congo positivos. Um diagnóstico diferencial importante é a doença por depósitos de cadeia leve, onde o aspecto da MO é semelhante ao da amiloidose, porém, não há formação de fibrilas amiloides, e a coloração com vermelho-congo, portanto, dá resultado negativo. Mais raramente ainda, a amiloidose pode evoluir com a síndrome de glomerulonefrite rapidamente progressiva. O mecanismo é a ruptura dos capilares glomerulares, permitindo o extravasamento de proteínas plasmáticas para o espaço de Bowman, levando à formação de crescentes glomerulares. Enfim, vamos às perguntas da questão! A) Qual o diagnóstico sindrômico da doença renal? A presença de anorexia, náuseas, vômitos, oligúria e hipertensão arterial permitem o diagnóstico de síndrome urêmica. Já vimos que não há uma síndrome nefrótica completa neste paciente. B) Qual o diagnóstico etiológico? Mieloma múltiplo. Somente a biópsia renal permitirá diferenciar entre amiloidose e doença por depósito de cadeia leve. C) Qual a origem da proteinúria do paciente? Trata-se de uma proteinúria mista, com cadeias leves de imunoglobulina (proteína de Bence-Jones = componente M na eletroforese da urina) + albuminúria. A origem desse distúrbio, em última análise, é uma lesão glomerular.



11 COMENTÁRIO Todos os falcêmicos — e até mesmo os portadores de traço falcêmico - apresentam disfunção isquêmica da medula renal (com múltiplos infartos teciduais nesta localização), uma condição que se manifesta laboratorialmente pela presença de *hipostenúria* (densidade urinária reduzida, devido à perda da capacidade de concentração da urina). Isso acontece porque o microambiente da medula renal é altamente propício ao fenômeno de afoiçamento de hemácias (a medula renal é fisiologicamente hipertônica, hipóxica e acidótica). O afoiçamento promove obstrução dos vasos retos, uma escassa rede arteriolar responsável pela

irrigação da medula e da papila renal. A consequência prática é que os falcêmicos e portadores de traço são mais propensos à desidratação (incapacidade de reter água livre, o que gera uma tendência à concentração da urina), o que por sua vez, em falcêmicos, aumenta ainda mais a chance de crise vaso-oclusiva. Outra complicação relacionada à disfunção da medula renal é a necrose de papila. Lembre-se de que as papilas representam a porção mais distal (e, por conseguinte, naturalmente mais isquêmica) da medula. Resposta certa: C. A banca deu como gabarito a letra E, o que está errado e não foi modificado após os pedidos de recurso.



12 COMENTÁRIO O clássico “sinal do Guaxinim” (equimoses periorbitárias não relacionadas a trauma) sempre nos faz aventar a possibilidade de amiloidose, sendo nada menos que clássico desta condição! Lembre-se de que a amiloidose é uma condição infiltrativa sistêmica, com acometimento predominante de 4 órgãos: (1) fígado, (2) nervos periféricos, (3) coração e (4) rins. A pele e as mucosas também costumam estar infiltradas, sendo frequente o surgimento de alterações em fâneros (como a onicodistrofia). No rim, o principal alvo da amiloidose é o

glomérulo, justificando o surgimento de síndrome nefrótica e perda de função renal no contexto da glomerulopatia amiloide. A macroglossia, assim como o sinal do Guaxinim, é outro achado altamente sugestivo de amiloidose no contexto apropriado. O diagnóstico pode ser facilmente confirmado por meio de biópsia dos tecidos acometidos (ou do coxim adiposo abdominal ou perirretal, para sermos menos “invasivos”), lembrando que a coloração que evidencia os depósitos amiloides é o vermelho-congo. Resposta certa: B.



13 COMENTÁRIO A chance de se desenvolver nefropatia diabética atualmente é considerada igual em ambos os tipos de diabetes. Como o DM 2 é muito mais comum que o DM 1, ele acaba sendo a causa mais frequente de nefropatia diabética (A incorreta). O efeito “nefrotetor” dos IECA e BRA deriva não apenas de sua capacidade hipotensora sistêmica, mas também – e principalmente – de sua capacidade de vasodilatar a arteríola eferente, o que reduz a hipertensão intraglomerular e a tendência à hiperfiltração (D incorreta). O controle glicêmico é importante em todos os momentos da vida de um diabético, porém, nas fases avançadas da nefropatia diabética (ex.: fase IV, ou fase “azotêmica”) o controle glicêmico é absolutamente incapaz de reverter a disfunção renal grave (C incorreta).

Nestes casos, o paciente necessita de tratamento específico da IRC, inicialmente clínico, de suporte, e posteriormente de substituição renal (diálise ou de preferência, transplante renal). Vale lembrar que é comum uma aparente “cura” do diabetes nas fases avançadas da nefropatia. O reduzido *clearance* de insulina faz os níveis séricos deste hormônio aumentarem, o que pode controlar a hiperglicemia até mesmo sem necessidade de insulina exógena. Por fim, sabemos que a nefropatia diabética segue assintomática ao longo de suas fases iniciais (ex.: hiperfiltração e microalbuminúria). Contudo, chega um momento em que os sintomas começam a aparecer: (1) surgimento ou piora de hipertensão arterial; (2) edema periférico; (3) síndrome nefrótica e (4) síndrome urêmica. Logo, resposta certa: B.



14 COMENTÁRIO Na verdade, o termo anatomo-patológico mais preciso para descrever a lesão vascular renal da hipertensão arterial sistêmica é *arteriosclerose*, e não aterosclerose. Aterosclerose é a doença que acomete artéria de grande e médio calibre, enquanto arteriosclerose é o seu equivalente em termos da microvasculatura. Seja como for, sabemos que a nefroangiosclerose hipertensiva é consequência do efeito direto dos altos níveis pressóricos sobre as pequenas artérias e arteríolas renais, particularmente as interlobulares e as aferentes. A lesão hipertensiva destes vasos se manifesta pela hiperplasia fibromuscular da camada média (tentativa de proteger os

glomérulos do aumento pressórico) e pelo espessamento da camada íntima, este último resultante do trauma hemodinâmico que eleva a permeabilidade local, permitindo extravasamento de proteínas plasmáticas que se depositam na parede vascular. Assim, a nefrosclerose hipertensiva deve ser entendida como uma forma de doença renovascular intraparenquimatosa, na qual os glomérulos - e seus respectivos túbulos - sofrem isquemia crônica progressiva, culminando em atrofia e fibrose do néfron. Os néfrons remanescentes ficam sobrecarregados pela hiperfiltração, e acabam desenvolvendo glomeruloesclerose focal e segmentar no futuro. Resposta certa: B.



15 COMENTÁRIO Nós sabemos que os IECA e BRA são classes de drogas de escolha na nefroproteção do paciente diabético, mas nessa questão encontramos um dado importante que não permite seu uso: o valor da creatinina sérica. A hidroclorotiazida perde a eficácia em pacientes com creatinina > 2,5 mg/dl, enquanto enalapril

e losartana são contraindicados naqueles com creatinina > 3 mg/dl. Da mesma forma o alisquireno não deve ser usado nos portadores de insuficiência renal, especialmente quando *clearance* de creatinina < 30 ml/min. O anlodipino e a furosemida podem ser utilizados mesmo com valores elevados de creatinina. Gabarito letra E.



16 COMENTÁRIO Todas as nefropatias crônicas, quando evoluem com IRC, promovem atrofia, fibrose e consequente diminuição do tamanho renal, exceto 6 entidades específicas. São elas: *diabetes mellitus*, *amiloidose*, *HIV*, *anemia falciforme*, *obstrução urinária* e *doença renal policística*. Resposta certa: B.



17 COMENTÁRIO Estamos diante de uma paciente adulta com mais de 50 anos de idade que apresenta um misto de síndrome NEFRÍTICA com síndrome NEFRÓTICA. Perceba que, além de hipertensão, edema e hematúria com dismorfismo eritrocitário evidente (acantócitos nada mais são do que hemácias com morfologia anômala), existe proteinúria na faixa nefrótica (> 3,5 g/dia em adultos). Além do mais, observa-se ainda a presença de azotemia (aumento de escórias nitrogenadas, como a creatinina) e hipocomplementemia, particularmente um consumo da via alternativa do complemento (via do C3). *Ora, que relação poderia haver entre tais achados e o fato de a paciente relatar múltiplos parceiros sexuais? Vamos juntar tudo em uma coisa só?* Sempre que na prova de residência for apresentado um quadro de insulto glomerular grave, que se manifesta com insuficiência renal e uma mistura de componentes nefríticos e nefróticos, temos que pensar no padrão histopatológico conhecido como **glomerulonefrite membranoproliferativa** (também chamada por alguns de GN mesangiocapilar, uma vez que as células mesangiais ativadas emitem prolongamentos em torno das alças capilares que se interpõem entre a face externa dessas alças e a membrana basal, dando a impressão de um “duplo contorno” da membrana basal no exame de microscopia óptica). A GNMP é uma

glomerulopatia que cursa com consumo importante do complemento, em geral da fração C3. Lembre-se, inclusive, de que ela é o principal diagnóstico diferencial da GNPE (GN Pós-estreptocócica): ao contrário da GNPE, a hipocomplementemia da GNMP persiste por mais de 8 semanas. Grande parte dos casos de GNMP em adultos é classificada como “secundária”, isto é, existe uma doença não renal subjacente. Em quase 100% das vezes essa doença será a *hepatite C crônica*, uma condição que pode ser transmitida pela via sexual. Dentre os subtipos histopatológicos de GNMP na microscopia eletrônica (classificados de 1 a 3), o mais frequentemente associado à hepatite C crônica é o tipo 1 (depósitos subendoteliais). Lembre-se de que o tipo 2 é chamado de “doença do depósito denso” (depósitos no interior da membrana basal) e o tipo 3 é aquele em que coexistem depósitos subendoteliais e subepiteliais. Portadores de hepatite C crônica que desenvolvem glomerulopatia secundária geralmente possuem uma alteração sorológica clássica: a *crioglobulinemia mista*. São justamente os imunocomplexos contendo crioglobulinas que se depositam nos glomérulos e desencadeiam o processo inflamatório local. A cura da hepatite C tem o potencial de interromper a produção de crioglobulinas e, por conseguinte, finalizar a agressão glomerular inflamatória. Resposta certa: D.



18 COMENTÁRIO A afirmativa A é correta e corresponde ao padrão de lesão renal comumente encontrado em pacientes com síndrome de Sjögren. Também chamada de nefrite intersticial linfocitária, caracteriza-se pela infiltração linfocítica do interstício renal, frequentemente associada à fibrose. Os túbulos renais também são envolvidos, causando disfunção tubular, hipostenúria, isostenúria, acidose tubular renal distal, síndrome de Fanconi e *diabetes insipidus* nefrogênico. Quanto às demais: - A AR é associada à nefropatia membranosa, glomerulonefrite (principalmente mesangial), vasculite e amiloidose. A

assertiva B é incorreta. - O padrão típico de nefropatia no LES corresponde à lesão glomerular (glomerulonefrite ou simplesmente nefrite lúpica). Assertiva C incorreta. - A crise renal está associada à forma difusa da esclerodermia. Esses pacientes apresentam insuficiência renal aguda e hipertensão arterial, geralmente grave, secundárias à vasoconstrição renal, que isquemia os rins e exacerba o sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (R-A-A). Assertiva D incorreta. - A espondilite anquilosante acomete pouco os rins, sendo mais comum a síndrome nefrótica nos casos de amiloidose secundária. Assertiva E incorreta.



19 COMENTÁRIO O perfil clinicolaboratorial apresentado é condizente com uma síndrome nefrótica pura (edema periférico, urina “espumosa” com proteinúria maciça, função renal normal, sem evidências de “glomeru-

lonefrite” franca). Nos quadros de LES, tal descrição tem maior probabilidade pré-teste de corresponder ao padrão de glomerulopatia membranosa (classe V) na biópsia renal. Resposta certa: D.



20 COMENTÁRIO Veja bem: a questão não está perguntando todos os exames que o paciente deveria realizar, mas sim, especificamente, de que exames ele precisa para fazer uma investigação propedêutica inicial perante a possibilidade de nefropatia hipertensiva. Sabemos que a nefroesclerose hipertensiva benigna (a principal entidade nosológica relacionada à perda de função renal pela hipertensão) é essencialmente um diagnóstico de exclusão! Logo, precisamos solicitar exames complementares que permitam descartar outras condições que justifiquem a perda de função renal, e o exame mais simples de todos com esse intuito é sem dúvida o parcial de urina (EAS ou urina tipo 1). Tal método pode revelar a presença de manifestações incompatíveis com a nefroesclerose hipertensiva benigna - um distúrbio lentamente progressivo de perda da função renal que não é acompanhado por alterações do sedimento urinário. A existência, por exemplo, de piúria ou hematuria (com ou sem cilindros hemáticos) fala a favor de outras possibilidades etiológicas que não a hipertensão. Já a dosagem de ureia e creatinina faz parte da avaliação de qualquer distúrbio renal, servindo

para confirmar que existe injúria aos rins bem como para acompanhar a evolução do processo patológico. Enfim, a microalbuminúria é um importante marcador de dano renal em várias doenças, com destaque para o *diabetes mellitus*, mas incluindo também a hipertensão arterial. Na nefroesclerose hipertensiva ocorre perda progressiva de néfrons, e a sobrecarga dos néfrons remanescentes promove lesão glomerular (GESF secundária), o que acelera ainda mais a perda de função renal. O primeiro sinal de GESF secundária costuma ser a microalbuminúria. É importante lembrar também que a microalbuminúria funciona como marcador de risco cardiovascular independente, isto é, a despeito da presença ou não de outros fatores, se houver microalbuminúria (excreção de 30-300 mg/dia de albumina na urina), o risco de eventos cardiovasculares aumenta em cerca de 5 vezes. Desse modo, a “melhor” resposta aqui (ainda que incompleta) é a letra C. Até porque ela é a única que cita apenas alterações relativas ao rim, e não alterações em outros órgãos secundárias à hipertensão arterial (não se esqueça que a questão aborda especificamente a nefropatia hipertensiva).



21 COMENTÁRIO QUESTÃO CLÁSSICA! A glomerulonefrite membranoproliferativa (também conhecida como mesangiocapilar) pode ser classificada em 3 tipos distintos, de acordo com o seu processo patogênico: 1) mediado por imunocomplexos (tipo I); 2) mediada pelo complemento (tipo II); 3) sem depósito de complemento ou imunoglobulina (tipo III). **A forma mais comum é a do tipo I** (glomerulonefrite

membranoproliferativa mediada por imunocomplexos), que tem na hepatite C uma de suas principais causas, estando neste caso, quase sempre associada à crioglobulinemia mista: IgG policlonal com características de crioglobulina (isto é, esses anticorpos se precipitam a 4°C) mais IgM monoclonal com atividade de Fator Reumatoide (FR positivo no sangue). Alternativa A correta.



22 COMENTÁRIO A microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia) é o marcador mais precoce da nefropatia diabética, refletindo sua fase incipiente que ainda tem o potencial de ser completamente reversível. Se tratada de forma adequada, pode-se evitar a evolução para IRC e doença renal em fase terminal. Por outro lado, o diagnóstico de nefropatia diabética em fases mais avançadas não permite a reversibilidade. Por isso, a pesquisa de microalbuminúria se tornou tão relevante para a prática médica atual que outro método de pesquisa (mais fácil e mais prático que a tradicional urina de 24h) vem sendo empregado em larga escala: o “spot urinário” (de preferência, uma amostra da primeira urina matinal). Neste método, correlaciona-se a quantidade de albumina com a quantidade de creatinina presente na amostra. O valor numérico da relação obtida, expresso em mcg/mg (ou convertido para mg/g), deve ser entendido como uma aproximação bastante fidedigna da quantidade TOTAL de albumina excretada na urina ao longo de 24h. O motivo da confiabilidade dessa estratégia reside em um fenômeno fisiológico: para a maioria das situações, o corpo humano excreta na urina, a uma taxa constante, um total relativamente fixo de 1.000 mg de creatinina por dia. Logo, ao normatizarmos a quantidade de albumina, presente na amostra, por cada grama de creatinina presente nessa mesma amostra, teremos um valor bastante aproximado da quantidade total de albumina excretada em um dia. Pois bem, *mas quais são as diretrizes clínicas relativas à pesquisa de microal-*

buminúria? No DM 1 devemos dar início ao rastreio de nefropatia (pesquisa anual de microalbuminúria) a partir do quinto ano de doença. Lembre-se de que o diagnóstico de DM 1 geralmente coincide com o início do quadro, pois, assim que a doença se instala, o paciente se torna bastante sintomático (inclusive, se não for diagnosticado logo, evolui com cetoacidose diabética e óbito). Espera-se até o quinto ano de doença porque as complicações microvasculares do *diabetes mellitus* (tanto tipo 1 quanto tipo 2) em geral aparecem somente após a primeira década de doença (estabelecer o quinto ano como limite é uma tentativa de detectar a nefropatia o mais precocemente possível). No DM 2, por outro lado, o rastreio de nefropatia deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico de DM. O motivo é o DM 2 já poder estar presente há muitos anos – não raro décadas – sem que o paciente tenha notado qualquer sintoma relativo a essa doença. Quando os sintomas aparecem, é comum que sejam secundários às complicações microvasculares do DM (ex.: IRC, retino e neuropatia). Logo, simplesmente não há meios de se estabelecer com precisão a data de início do DM 2. Para terminarmos, é importante explicar ainda a alternativa A: as condutas de monitoramento do paciente diabético devem sempre ser feitas de rotina, independente do grau de controle glicêmico atual (e da atual aderência ao tratamento). O motivo é que é frequente a ocorrência de períodos de menor controle metabólico, o que pode propiciar a instalação de complicações microvasculares em longo prazo. Resposta certa: D.



23 COMENTÁRIO As principais etiologias de insuficiência renal crônica com rins de tamanho normal ou aumentado são: (1) diabetes, (2) anemia falciforme, (3) amiloidose, (4) uropatia obstrutiva, (5) nefropatia do HIV e (6) esclerodermia. Na nefropatia hipertensiva (nefroangiosclerose) ocorre atrofia isquêmica progressiva do parênquima renal. Resposta certa: B.



24 COMENTÁRIO Vamos começar de baixo pra cima! Já vimos que a principal forma de lesão glomerular associada às neoplasias sólidas (especialmente câncer de pulmão, mama, estômago e o próprio rim) é a GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA! Sua fisiopatologia envolve a deposição de antígenos do tumor na membrana basal glomerular, a qual se torna progressivamente espessada (adquirindo um aspecto característico na microscopia óptica). Sabemos que a hepatite crônica devido tanto ao VÍRUS C quanto ao VÍRUS B pode se complicar por lesões glomerulares! O mecanismo fisiopatogênico também envolve a deposição glomerular de antígenos virais (combinados a anticorpos específicos direcionados contra eles). O padrão mais comum em CRIANÇAS com hepatite B crônica é a GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA, e nos ADULTOS é a GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA. No caso da hepatite C, até 30% dos indivíduos desenvolvem alguma forma de lesão glomerular. O padrão mais encontrado é o da GLOMERULONEFRITE

MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I, mas também é possível a ocorrência de GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA. A GNMP da hepatite C costuma estar associada à presença de CRIOGLOBULINAS, em um quadro chamado de crioglobulinemia mista. Já vimos a classificação da OMS para a nefropatia lúpica. Existem 6 classes de nefrite lúpica, e a CLASSE V (membranosa) geralmente cursa com síndrome nefrótica. Mas não se esqueça de que a forma mais comum e mais grave de nefrite lúpica (classe IV, proliferativa difusa) também pode cursar com síndrome nefrótica. Tanto é assim que a presença de PROTEINÚRIA MACIÇA (faixa nefrótica, maior que 3,5 g/dia) em pacientes lúpicos é uma das indicações de BIÓPSIA RENAL nessa doença (pois o tratamento difere muito entre as classes IV e V). Existem basicamente 7 causas de IRC com rins de tamanho aumentado: (1) Glomeruloesclerose diabética; (2) Rins policísticos; (3) Amiloidose; (4) hidro-"Nefrose"; (5) Doença falcêmica; (6) Esclerodermia e (7) Nefropatia do HIV. Logo, resposta certa: A.



25 COMENTÁRIO Diversas intervenções clínicas conseguem impedir ou atrasar a evolução da nefropatia diabética (provável diagnóstico da disfunção renal desta paciente, que tem DM há mais de 10 anos, proteinúria e retinopatia). Quando já existe proteinúria, a medida mais importante de todas, segundo a literatura, é o controle da pressão arterial de preferência com um IECA ou um BRA (drogas que conferem o benefício adicional da NEFRO-PROTEÇÃO, além de reduzirem a PA). Dieta restrita em proteínas não é recomendação consensual e rotineira segundo os *guidelines* mais recentes, mas pode ser considerada quando a nefropatia progride a despeito das demais medidas utilizadas (ex.: piora da proteinúria e da TFG em paciente já em uso de IECA ou BRA, com bom

controle pressórico e bom controle glicêmico/lipêmico). Diuréticos tiazídicos são bons anti-hipertensivos, sem dúvida, mas não são as drogas de primeira escolha no DM (não conferem a nefroproteção adicional associada aos IECA/BRA e podem descompensar metabolicamente o paciente, piorando a glicemia e a lipemia). Os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem) atualmente são considerados drogas de escolha para associação com IECA ou BRA no paciente diabético, mas os antagonistas do cálcio di-hidropiridínicos não! Logo, a letra E está fora de cogitação, pois além de não preconizar primeiro os IECA ou BRA ela não especifica o tipo de bloqueador dos canais de cálcio a que ela está se referindo. Resposta certa: A.



26 COMENTÁRIO Guarde bem um importante conceito: as lesões microvasculares do *diabetes mellitus* (neuro, nefro e retinopatia) costumam aparecer a partir da segunda década de doença, isto é, após os primeiros 10 anos. Vale lembrar ainda que, no caso específico da nefropatia diabética (glomeruloesclerose diabética), a lesão renal sempre cursa com aumento da permeabilidade glomerular às proteínas plasmáticas, inicialmente apenas à albumina (microalbuminúria = nefropatia diabética “incipiente”), mas depois com franca proteinúria detectável pelo EAS (“proteinúria declarada”). Pois bem, vamos então às alternativas: se um diabético de longa data apresenta queda da TFG (isto é, perda da função de filtro, ou “insuficiência renal”), mas não apresenta proteinúria, podemos deduzir que a causa de sua insuficiência renal não deve ser o diabetes, já que mesmo na fase de nefropatia diabética “incipiente” espera-se, no mínimo, microalbuminúria (A correta). Uma explicação plausível para este último fato, cuja relação com o DM é indireta (já que o DM é fator de risco para aterosclerose) seria a nefropatia isquêmica por estenose bilateral de

artérias renais, ou estenose unilateral em paciente com rim único (B correta). A hipertensão arterial sistêmica é uma manifestação que já acompanha de antemão a maioria dos portadores de DM 2/síndrome metabólica (ou seja, mesmo antes do aparecimento de insuficiência renal), mas que nos portadores de DM 1 (mais jovens e sem síndrome metabólica) costuma aparecer somente após a instalação de IRC. Contudo, na fase de nefropatia diabética incipiente (microalbuminúria isolada) - que já é motivo suficiente para taxar o paciente como nefropata - a hipertensão arterial pode estar ausente (C correta). Enfim, conforme acabamos de dizer, um paciente diabético (seja tipo 1 ou tipo 2) pode ser taxado como nefropata se possuir pelo menos microalbuminúria, independentemente de sua TFG! Vale ressaltar, inclusive, que a TFG pode estar aumentada nas fases mais precoces de nefropatia diabética (fase de hiperfiltração glomerular) sem que isso descarte a existência de um mecanismo de lesão renal de tendência progressiva, porém felizmente reversível com o tratamento adequado (controle da hiperglicemia e instituição de IECA ou BRA). Resposta certa: D.



27 COMENTÁRIO Paciente jovem com FAN positivo e evidente glomerulopatia inflamatória grave (causando um misto de síndrome nefrítica + síndrome nefrótica) até provar o contrário é um paciente portador de lúpus eritematoso sistêmico em atividade que está fazendo nefrite lúpica classe IV (a forma de nefrite lúpica mais comum e mais grave de todas). O tratamento desses casos deve ser feito em duas etapas: (1) indução da remissão e (2) manutenção da remissão. Na fase de indução da

remissão recomenda-se a pulsoterapia de glicocorticoide intravenoso em associação à pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa (recentemente alguns autores têm feito uso do micofenolato em pacientes selecionados, com boa taxa de sucesso). Na fase de manutenção da remissão o tratamento é feito com corticoide oral em desmame progressivo, acompanhado por outras drogas imunossupressoras como azatioprina ou micofenolato. Resposta certa: B.



28 COMENTÁRIO Paciente com LES e nefrite, apresentando franca insuficiência renal e proteinúria na faixa nefrótica. De antemão, podemos supor que se trata daquela que representa a forma mais grave de nefrite lúpica: nefrite classe IV. O que nos mostra a biópsia? Ora, como já era esperado, a biópsia apenas confirma este diagnóstico, reve-

lando: grave comprometimento difuso dos tufo glomerulares, com deposição de múltiplas imunoglobulinas e complemento (isto é, imunocomplexos), proliferação mesangial e endocapilar e, dada a gravidade do quadro, presença de crescentes em mais de 50% dos glomérulos (padrão de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva - GNRP). Resposta certa: C.



29 COMENTÁRIO Vamos lá! Os AINEs são contraindicados em nefropatas de um modo geral, pelo risco de agudização da disfunção renal (E errada). Na vigência de proteinúria, tanto os IECA quanto os BRA são benéficos e podem retardar a progressão da perda de glomérulos. O tipo de nefropatia classicamente associada ao HIV é a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF), em uma

variante mais agressiva conhecida como “colapsante”. Alguns pacientes se apresentam com lesão renal aguda durante a síndrome retroviral aguda (logo após a infecção), geralmente uma glomerulopatia por deposição de imunocomplexos. Por fim, a TARV atrasa (e, em alguns casos, reverte, pelo menos parcialmente) a lesão renal crônica (GESF) associada ao HIV. Resposta certa: A.



30 COMENTÁRIO Temos uma paciente assintomática que fez exames de rotina porque estava “entrando na menopausa” e descobriu ser portadora de hepatite C! Repare como o hepatograma está alterado (aumento de aminotransferases e enzimas biliares) e o anti-HCV é positivo, com os demais exames de rastreio permitindo excluir outras etiologias frequentes de hepatite crônica (vírus B, hemocromatose e hepatite autoimune). A ferritinemia está um pouco aumentada (normal em mulheres = 11 a 120 mcg/L), porém, trata-se de achado inespecífico, também observado

na hepatite C crônica. A principal complicação extra-hepática da hepatite C crônica é a crioglobulinemia mista tipo II (altos níveis de IgM com atividade de fator reumatoide + IgG policlonal). Sabemos que a principal complicação renal (que inclusive está relacionada à própria crioglobulinemia) é a Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP) secundária à deposição de imunocomplexos contendo partículas virais nos glomérulos. Outras complicações extra-hepáticas da infecção crônica pelo vírus C são o líquen plano e a porfiria cutânea tarda. Resposta certa: A.



31 COMENTÁRIO Não é que a artrite reumatoide seja uma causa frequente de amiloidose renal secundária. Ela é nada mais nada menos do que a **PRINCIPAL CAUSA DE AMILOIDOSE RENAL SECUNDÁRIA!** Existem, na verdade, cerca de 25 tipos de amiloidose. Uma das formas mais comuns é a chamada Amiloidose AA (relacionada às inflamações crônicas). Toda amiloidose recebe duas letri-nhas em sua nomenclatura. A primeira letra é sempre um A, para indicar amiloidose. A segunda letra faz referência ao tipo de proteína que dá origem às fibrilas amiloides. No caso da amiloidose AA, essa proteína é um dos componentes

moleculares do processo inflamatório, e, por isso, inflama-ções crônicas persistentes podem se complicar com tal alteração. O depósito amiloide costuma se formar no interior dos glomérulos e pode levar à síndrome nefrótica justa-mente por distorcer a arquitetura dos capilares e romper a barreira de filtração. Por ser uma desordem infiltrativa, a amiloidose é uma das causas de IRC com rins de tamanho normal ou aumentado. Seu diagnóstico histopatológico é muito fácil, pois o depósito amiloide adquire uma cor intensa-mente VERDE quando corado pelo VERMELHO-CONGO e observado sob luz polarizada. Resposta certa: D.



32 COMENTÁRIO A perda de grande número de néfrons (ex.: nefrectomia) sempre sobrecarrega os néfrons remanescentes, que passam a hiperfiltrar de forma compensatória. Dependendo da intensidade desta hiperfiltração, bem como do número de néfrons efetivamente funcionantes, existe risco de evolução acelerada para a disfunção renal irreversível, principalmente por conta de lesão glomerular de hiperfiltração, que histopatologicamente se expressa como uma GESF secundária (Glomeruloesclerose Segmentar Focal). Em pacientes normais, de um modo geral, a retirada de um dos rins

costuma ser razoavelmente bem tolerada, com risco reduzido de evolução para IRC em longo prazo. No entanto, é óbvio que esses indivíduos estarão mais propensos a desenvolver IRC caso sejam submetidos a qualquer outra forma de insulto renal. Em um paciente como o da questão, que já era previamente diabético (o DM atualmente é uma das maiores causas de IRC no Brasil e no Mundo), a perda de massa renal decorrente de uma nefrectomia possui elevada probabilidade pré-teste de gerar um quadro de IRC em longo prazo (pois o DM também “sobrecarregará” os néfrons remanescentes). Resposta certa: D.



33 COMENTÁRIO A grande “pista” para o diagnóstico do caso é o relato de alargamento de mediastino (dado o contexto, provavelmente se trata de uma “adenopatia hilar bilateral”, achado clássico da sarcoidose)! A **sarcoidose** é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida, marcada pela formação de granulomas não caseosos que basicamente podem infiltrar todo e qualquer órgão e tecido do corpo. Por se tratar de uma doença granulomatosa, é possível a ocorrência de hipercalcemia (granulomas “ativam” a vitamina D, transformando a 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, o que pode levar a um estado de hipervitaminose e excesso de absorção intestinal de cálcio, culminando em hiper-

calcemia). A hipercalcemia crônica explica a urolitíase por cristais de cálcio. A sarcoidose pode lesar os rins de diversas formas: (1) ureterolitíase obstrutiva bilateral (ou unilateral em rim único); (2) nefrocalcinose (nefrite intersticial crônica induzida pela presença de depósitos de cálcio no néfron distal); e (3) infiltração direta do tecido renal por granulomas, em forma de “nefrite intersticial granulomatosa”. A ausência de ureterolitíase obstrutiva no exame de imagem, aliada ao resultado da biópsia renal que não detectou nefrocalcinose, mas deixou clara a presença de “NIC granulomatosa” virtualmente permite selar o diagnóstico daquela que, desde o início, era a nossa hipótese principal. Resposta certa: E.



34 COMENTÁRIO Na gestação complicada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia ocorre, por mecanismos ainda pouco compreendidos, uma importante disfunção endotelial. Nos rins, a principal manifestação desta disfunção é o edema das células endoteliais dos capilares glomerulares, um fenômeno identificado na histopatologia como **endoteliose capilar glomerular**. Clinicamente, tal processo se acom-

panha de uma queda moderada da TFG (entre 20-30%) e, com frequência, cursa com proteinúria (por vezes significativa, atingindo a faixa nefrótica). Inclusive, a endoteliose capilar glomerular é a principal causa de síndrome nefrótica na gravidez! O processo, felizmente, tende a ser reversível após o parto, mas a taxa de recorrência é muito grande caso a paciente engravide de novo. Resposta certa: B.



35 COMENTÁRIO Estamos diante de uma *síndrome pulmão-rim* em um paciente jovem e previamente hígido que, como fatores de risco dignos de nota, apresenta apenas história ocupacional de trabalho rural (fator de risco para zoonoses como a leptospirose, que é uma causa clássica de síndrome pulmão-rim). Após abrir o quadro com uma síndrome febril aguda inespecífica, o paciente evoluiu com oligoanúria, icterícia e hemorragia pulmonar (com critérios para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), conforme evidenciado pela relação P/F inferior a 200). Na leptospirose grave (*síndrome de Weil*), ocorre intensa *capilarite disseminada*, uma lesão endotelial difusa secundária aos efeitos do GLP sobre o endotélio. O GLP (Glicolipoproteína) é um componente da membrana das *Leptospiras* que atua como endotoxina. A lesão afeta diversos órgãos e sistemas, como a pele, musculatura esquelética, rins, fígado e alvéolos, entre outros, mais raramente. Além de lesão renal direta, existe

um importante componente pré-renal (hipovolemia) secundário à perda de líquido para o terceiro espaço (transudação de plasma em todo o corpo, por efeito de um aumento difuso na permeabilidade capilar, secundário à capilarite). O resultado final é a **necrose tubular aguda**, que não responde mais à reposição volêmica a partir do momento em que se torna bem estabelecida. A conduta, atualmente preconizada, envolve medidas de suporte como ventilação com “estratégia protetora” (na SDRA devemos ventilar o doente com baixos volumes (“hipercapnia permissiva” - 6-7 ml/kg), de modo a evitar o barotrauma) e a hemodiálise precoce (em um doente oligoanúrico grave e intubado não dá para fazer “tratamento conservador”), além de antibioticoterapia sistêmica, cuja droga de primeira escolha é a penicilina cristalina. A antibioticoterapia, principalmente nas formas graves de leptospirose, deve ser feita independentemente do tempo de apresentação da doença. Resposta certa: D (a assertiva 1 está errada, pois o doente precisa ser dialisado).



36 COMENTÁRIO A amiloidose é uma síndrome caracterizada por múltiplas disfunções orgânicas causadas pela deposição de material amiloide nos tecidos, e que tem no mieloma múltiplo uma de suas principais causas. Sua principal manifestação clínica é a síndrome nefrótica associada à insuficiência renal com rins aumentados.

Histologicamente, observa-se que a nefromegalia se dá à custa de um aumento no tamanho dos glomérulos, os quais encontram-se infiltrados por depósitos amiloides no mesângio (glomerulopatia amiloide). Vale lembrar que a grande marca diagnóstica dos depósitos amiloides é que os mesmos são corados pelo vermelho-congo. Resposta: A.

**45 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL UNIFESP: *Fundo de olho (fundoscopia; retinografia); microalbuminúria.*

.....

37 COMENTÁRIO Em pacientes de alto risco cardiovascular devemos avaliar e monitorar periodicamente a “microcirculação”. Qualquer indício de lesão microvascular, além de significar um expressivo aumento no risco cardiovascular (demandando a intensificação das medidas cabíveis de prevenção primária/secundária), também indica risco para o órgão específico em que a lesão foi identificada! A microcirculação pode ser facilmente avaliada em dois locais principais: (1) retina e (2) glomérulos renais. A retina pode ser diretamente inspecionada, através do exame anual de fundo de olho. As lesões microvasculares são representadas pelos infartos retinianos (lesões algodosas e exsudatos) e pela hiperproliferação vascular (resposta compensatória à obstrução microvascular e isquemia retiniana insidiosa), sendo que, no caso dessa última, existe risco de hemorragia local (os vasos neoformados são mais frágeis e propensos à ruptura), que pode

levar ao descolamento de retina e cegueira! Um exame que complementa a avaliação do fundo de olho (elucidando com mais detalhes a anatomia microvascular da retina) é a retinografia com fluoresceína. A microcirculação glomerular também pode ser facilmente avaliada, de maneira indireta, pela dosagem de proteinúria. Pacientes de alto risco cardiovascular que apresentam proteinúria declarada (detectável no EAS ou urina tipo I) possuem chance aumentada de óbito. Atualmente, dispomos de um método laboratorial específico considerado extremamente sensível para detectar lesão da microcirculação glomerular em pacientes que não apresentam proteinúria declarada no EAS - a pesquisa de microalbuminúria. A microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia) é um marcador precoce de lesão microvascular, e também indica uma chance aumentada de eventos cardiovasculares adversos e óbito. Excelente questão.



38 COMENTÁRIO Curiosamente, o risco de nefropatia diabética praticamente se extingue após 30 anos de doença. Acredita-se que exista uma certa predisposição genética ao desenvolvimento da glomeruloesclerose diabética, porém, do mesmo modo também parece existir uma “proteção” geneticamente determinada em alguns pacientes. Os indivíduos propensos a esta complicação, geralmente a desenvolvem nas primeiras 3 décadas de diabetes, o que quer dizer que, se a nefropatia não surgir neste período, dificilmente ela surgirá depois. O sinal mais precoce de nefropatia diabética incipiente é a microalbuminúria (excreção

urinária de albumina entre 30-300 mg/dia). Devemos rastrear sua presença, em diabéticos, através da pesquisa de microalbuminúria por radioimunoensaio em amostra urinária isolada (“spot” urinário). A complicação microvascular mais comum do diabetes é a neuropatia, seguida pela retinopatia e pela nefropatia. Enfim, a presença de microalbuminúria, além de alardear um elevado risco de progressão para nefropatia diabética avançada (proteinúria declarada e IRC progressiva), também indica um aumento no risco cardiovascular global (cerca de 5x do que em diabéticos sem microalbuminúria). Resposta certa: C.



39 COMENTÁRIO A primeira manifestação indicativa de que o paciente está evoluindo com NEFROPATIA DIABÉTICA é a microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia). Cuidado ao interpretar essa questão. Se você pensar demais, corre o risco de marcar a letra A, que representa a primeira alteração que acontece na hemodinâmica glomerular de TODOS os pacientes hiperglicêmicos (a hiperfiltração glomerular).

Não podemos marcar a letra A por um simples motivo: ainda que a primeira alteração glomerular em todo paciente hiperglicêmico seja a hiperfiltração, sabemos que nem todos esses doentes evoluirão com nefropatia diabética. Aqueles que o fazem têm como primeiro indício o surgimento de microalbuminúria (que reflete o surgimento de esclerose glomerular na biópsia). Resposta certa: D.



40 COMENTÁRIO Sabemos que as complicações microvasculares do *diabetes mellitus* (nefro, retino e neuropatia) costumam despontar ao longo da SEGUNDA DÉCADA de doença, isto é, a partir do décimo ano. Após 25-30 anos, a maioria dos pacientes geneticamente predispostos a evoluir com dano microvascular já terá desenvolvido as lesões (letra A incorreta). Em relação à clássica polêmica a respeito do uso de bloqueadores de canais de cálcio na nefropatia diabética, entenda de uma vez por todas o conceito verdadeiro: os ACC não di-hidropiridínicos (ex.: verapamil e diltiazem, que são *cardiosseletivos*) são comprovadamente benéficos em proteger os rins de diabéticos nefropatas, pois conseguem reduzir tanto a microalbuminúria quanto a proteinúria declarada! Todavia, são considerados medicações de segunda linha, devendo ser associados aos IECA ou BRA, caso necessário (isto é, caso os primeiros não controlem a microalbuminúria/proteinúria ou a hipertensão arterial). O motivo é que as evidências são mais robustas quando se trata destas duas últimas classes farmacológicas. Já os ACC di-hidropiridínicos (ex.: anlodipino e nifedipino, que são mais *vasosseletivos*), dilatam preferencialmente a arteríola aferente, aumentando o fluxo sanguíneo renal e potencialmente agravando a hiperfiltração glomerular e a glomeruloesclerose. Mas apesar dessas desvantagens, são excelentes anti-hipertensivos e podem ser usados em esquemas de associação para controlar a hipertensão arterial em diabéticos hipertensos (> 2/3 dos diabéticos hipertensos necessita de 2 ou mais drogas para o controle da pressão arterial). A literatura faz apenas a seguinte ressalva: um ACC di-hidropiridínico nunca deve ser usado isoladamente em diabéticos – se estas medica-

ções forem prescritas, isso deve ocorrer em esquemas de associação com um IECA ou BRA! De qualquer forma, letra B incorreta. Um *clearance* de creatinina de 5 ml/min pode ser encarado como AUSÊNCIA DE FUNÇÃO RENAL, isto é, espera-se que um ser humano esteja gravemente urêmico nesta situação! Lembre-se de que os diabéticos apresentam sintomas de uremia muito antes dos outros nefropatas, pois certos “alvos” orgânicos da uremia também são “alvos” do diabetes! O principal exemplo é o trato gastrointestinal (náuseas e vômitos da gastroparesia + uremia). Como o paciente com nefropatia diabética avançada frequentemente também já tem lesão autonômica, as fases iniciais da uremia apenas exacerbam (e muito) uma disfunção previamente instalada. Assim, alguns sintomas urêmicos aparecem na vigência de valores de *clearance* de creatinina que seriam bem tolerados por outros indivíduos. Isso faz com que os diabéticos sejam encaminhados mais precocemente para a terapia de substituição renal e também explica porque esses doentes apresentam tantas complicações durante a hemodiálise (ex.: hipotensão postural, pela incapacidade de responder fisiologicamente à súbita retirada de líquido intravascular). Todo nefropata diabético deve ser avaliado quanto à possibilidade de transplante (tratamento de escolha, por comprovadamente aumentar a sobrevida). Logo, a letra D está incorreta. Por fim, chegamos ao conceito mais importante acerca da nefropatia diabética: suas fases incipientes são marcadas pela presença de microalbuminúria (30 a 300 mg/dia) e a boa notícia é que o tratamento específico com IECA ou anti-angio II pode estabilizar ou mesmo reverter a lesão renal nessa fase! Resposta certa: letra C.



41 COMENTÁRIO O rastreio de nefropatia diabética em pacientes com DM 2 deve começar imediatamente após o diagnóstico de DM! É muito comum que estes indivíduos já possuam DM muitos anos antes da confirmação do diagnóstico, sendo previamente oligo ou mesmo assintomáticos. Cerca de metade dos pacientes com DM 2 recebe o diagnóstico quando já estão presentes as complicações microvasculares! Quem deve iniciar o rastreio para nefropatia (com pesquisa de microalbuminúria) após 5 anos do diagnóstico são os pacientes com DM 1, pois neste caso é possível datar o início da doença com precisão. Tanto a HAS quanto a hiperglicemia são fatores de risco para progressão de nefropatia, porém, em termos “hierárquicos”, a hipertensão arterial é mais importante

(o benefício isolado do controle pressórico consegue ser maior que o benefício isolado do controle da glicemia). Doenças febris agudas AUMENTAM a albuminúria, e são importantes causas de microalbuminúria “falso-positiva” transitória em pacientes diabéticos. É por este motivo que a microalbuminúria tem que ser persistente para ser valorizada. Devemos demonstrá-la em, pelo menos, 2 de 3 amostras, coletadas em um período de 3 a 6 meses. Os IECA e BRA efetivamente conseguem prevenir ou retardar a EVOLUÇÃO de uma microalbuminúria já estabelecida. No caso do paciente diabético não apresentar microalbuminúria (e também não possuir hipertensão arterial), não haveria indicação de iniciar o uso de IECA ou BRA. Resposta certa: letra B.



42 COMENTÁRIO A leptospirose por gerar disfunção renal tubular predominantemente no túbulo contorcido proximal, aumenta a excreção de potássio e sódio, redu-

zindo os níveis plasmáticos de tais íons. Dessa forma, a presença de insuficiência renal aguda hipocalêmica é extremamente sugestiva de leptospirose.



43 COMENTÁRIO Até pouco tempo atrás, a glomerulopatia mais comum do mundo era a GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA (30-40% dos casos). Entretanto, nos dias de hoje, em uma série de países - como os EUA e o Brasil, por exemplo - a forma de lesão glomerular mais comum passou a ser a GLOMERULOESCLEROSE FOCAL E SEGMENTAR, que já chega a representar até 50% dos casos (em alguns países, como a Espanha, a glomerulopatia membranosa continua sendo a campeã). Qual seria o motivo para essa mudança no padrão epidemiológico? O que será que está acontecendo nesses lugares que está elevando a incidência e a prevalência de GEFS? Ao que tudo indica, uma das razões para o aumento da GEFS é a pandemia de infecção pelo HIV! Sabemos que o HIV pode

se alojar diretamente nas células mesangiais glomerulares, promovendo efeitos citopáticos. Tanto é assim, que existe uma variante da GEFS que é vista com frequência em pacientes HIV positivos: a *GEFS colapsante*. Ao contrário da típica lesão segmentar (isto é, somente uma parte do glomérulo), na forma colapsante a lesão deixa de ser segmentar e evolui rapidamente com acometimento de TODO O TUFO glomerular, o que faz a esclerose se tornar global. Tal processo resulta em perda acelerada da função renal (insuficiência renal rapidamente progressiva). De qualquer forma, ainda que você não soubesse disso, seria fácil acertar a questão! As quatro outras alternativas são causas clássicas de glomerulopatia membranosa, e não GEFS. Resposta certa: letra E.



44 COMENTÁRIO Diante de um quadro arrastado, com sinais e sintomas sistêmicos persistentes (febre, poliartralgia e mal-estar geral), aumento de marcadores inflamatórios (VHS e PCR), que evolui com púrpura palpável, disfunção renal rapidamente progressiva (semanas) e provável “mononeurite múltipla”, não há como não considerar a hipótese de uma síndrome vasculítica. O diagnóstico diferencial das síndromes vasculíticas, como o próprio nome sugere, deve ser feito pelo reconhecimento das características específicas e distintivas de cada SÍNDROME (conjunto de sinais e sintomas) em particular. Assim, podemos descartar todas as hipóteses, exceto as letras D e E. Veja: PHS – acomete predominantemente crianças, sendo a principal síndrome vasculítica em pediatria. Até pode aparecer em adultos, porém, é absurdamente incomum após os 20 anos de idade. É marcada pela tétrede: (1) púrpura palpável em membros inferiores e nádegas, (2) dor abdominal, (3) hematúria e (4) artrite. Granulomatose de Wegener – predominante em pacientes idosos, particularmente homens de raça branca. Caracteriza-se pelo acometimento exuberante das vias aéreas superiores, com rinossinusite piossanguinolenta, perfuração de septo nasal e envolvimento pulmonar (nódulos, cavitações e hemoptise). Como também acomete os rins (síndrome nefrítica), é uma das causas clássicas de “síndrome pulmão-rim”. Vasculite de Churg-Strauss – é a “vasculite alérgica”. É síndrome multissistêmica que se

destaca pela presença de eosinofilia periférica importante e manifestações relacionadas, como rinite alérgica, asma, gastroenterite eosinofílica (diarreia) e infiltração eosinofílica do trato urinário (disúria e polaciúria). Também pode causar vasculite cutânea (incluindo a vasculite leucocitoclástica) e mononeurite múltipla. Como deu para perceber, nenhuma das síndromes acima discriminadas explica bem o que o nosso paciente apresenta. Ficamos então na dúvida entre crioglobulinemia e poliarterite nodosa. Ambas se apresentam com quadro de inflamação sistêmica arrastada, perda ponderal, púrpura, acometimento renal e mononeurite múltipla. Entretanto, a questão nos fornece um dado crucial, um grande divisor de águas: BAIXOS NÍVEIS DE COMPLEMENTO! Lembre-se de que a vasculite crioglobulinêmica é a única que cursa com hipocomplementemia. Nas demais síndromes vasculíticas (como a poliarterite nodosa) os níveis de complemento, na verdade, costumam se encontrar AUMENTADOS (marcadores de fase aguda). Resposta certa, portanto: letra D. Só mais uma observação: outra importante diferença entre essas duas síndromes vasculíticas é a presença de CRIOGLOBULINAS circulantes. São essas crioglobulinas (imunoglobulinas que se precipitam quando o sangue é resfriado a 4°C) as responsáveis pelo consumo de complemento. A crioglobulinemia mais comum da prática é a “crioglobulinemia mista essencial” (tipo II) que, na maioria das vezes, está associada à infecção pelo vírus da hepatite C.



45 COMENTÁRIO O principal mecanismo de IRA em portadores de mieloma múltiplo é justamente a HIPERCalcemia que acompanha essa doença. O aumento expressivo

do cálcio sérico promove vasoconstrição da arteríola aferente do glomérulo, levando à queda da TFG e, conseqüentemente, à IRA. As demais opções estão corretas. Resposta certa: D.



46 COMENTÁRIO Paciente idoso, hipertenso, tabagista e coronariopata, apresentando *azotemia* e piora progressiva do controle pressórico nos últimos meses. Sabemos que a instalação insidiosa de IRC é uma das causas mais comuns de hipertensão arterial refratária, pois além do componente “essencial” da HAS sobrepõe-se um quadro de HAS secundária pela doença renal. É claro que um diagnóstico diferencial deverá ser realizado, e uma série de exames pode nos ajudar neste intuito. É preciso avaliar todos os componentes que podem estar agravando a disfunção renal do paciente que sejam passíveis de correção (ex.: componente “pós-renal”, como hidronefrose, obstrução do colo vesical e nefropatia do refluxo). O enunciado nos fornece dados suficientes para descartar os principais diagnósticos diferenciais: (1) ausência de hidronefrose, bexigoma e próstata de tamanho normal (com resíduo pós-miccional pequeno) virtualmente descartam a possibilidade de nefropatia obstrutiva bilateral ou nefro-

patia do refluxo; (2) não há relato de oligúria, hematúria dismórfica ou cilindros hemáticos e edema (síndrome nefrítica) para pensarmos em glomerulonefrite rapidamente progressiva. A estenose bilateral de artéria renal é uma forte preocupação em um paciente como este (idoso, hipertenso, tabagista, com doença aterosclerótica em outros territórios vasculares - ex.: coronariopatia). Mas um dado ultrassonográfico permite afastar tal hipótese aqui: ainda que assimétricos, os rins deste paciente têm tamanho normal. Sabemos que a nefropatia isquêmica crônica cursa com rins de tamanho global reduzido, ou seja, < 8 cm no maior eixo (rins isquêmicos e atrofiados). Por fim, sobrou aquela que já era de antemão uma forte hipótese diagnóstica: NEFROPATIA HIPERTENSIVA ou *nefroangiosclerose benigna*. Lembre-se de que, no mundo como um todo, hipertensão e diabetes são as principais etiologias de IRC! Como o paciente não tem relato de diabetes... Resposta certa: C.



47 COMENTÁRIO A crise renal esclerodérmica é uma espécie de “fenômeno de Raynaud das arteríolas pré-glomerulares” (principalmente a artéria interlobar). O paciente desenvolve um quadro de IRA, oligúria e HAS acelerada/maligna, com anemia hemolítica microangio-

pática e trombocitopenia. A classe de drogas considerada essencial no tratamento desta condição é a classe dos IECA (que inclusive mostrou alterar favoravelmente sua história natural, reduzindo em muito a morbimortalidade). Resposta certa: B.



48 COMENTÁRIO Só com os dados clinicolaboratoriais fornecidos, podemos dizer que estamos diante de um provável caso de **nefropatia diabética avançada** (“fase azotêmica” da nefropatia diabética): a paciente tem indícios de lesão renal glomerular (azotemia + proteinúria declarada), rins de tamanho normal (uma característica observada em poucas etiologias de IRC, com destaque para o diabetes) e lesão microvascular na retina (“retinopatia diabética”). Clinicamente, é muito comum que tais doentes apresentem HAS e edema periférico. *Ora, mas como é possível o diagnóstico de nefropatia diabética se o diagnóstico do DM foi feito há apenas 2 anos* (as complicações microvasculares do DM em geral aparecem na segunda década de doença)? Pense! O diagnóstico de DM 1 geralmente é feito logo após a instalação do quadro insulínopênico (ex.: surgimento de perda ponderal com polifagia, ou mesmo cetoacidose diabética). No entanto, quando a doença é o DM 2 (forma mais comum de DM) na grande maioria das vezes o diagnóstico é feito de forma tardia, pois esta condição pode se manter assintomática durante muitos anos (não raro, quando o diagnóstico é feito o paciente

já apresenta lesões microvasculares de órgãos-alvo). Em um caso tão típico de nefropatia diabética, a biópsia renal se torna absolutamente dispensável, uma vez que será extremamente alta a probabilidade pré-teste de encontrar as lesões características desta condição (ex.: glomeruloesclerose difusa ou nodular — esta última conhecida como lesão de Kimmelstiel-Wilson) — A e C erradas. Se a paciente já tem proteinúria declarada (detectável pelo EAS ou EQU - Exame Qualitativo de Urina), não há necessidade de se dosar a microalbuminúria (que serve para detectar nefropatia diabética incipiente, isto é, antes do surgimento de proteinúria declarada) — B errada. Quando o portador de nefropatia diabética apresenta microalbuminúria ou proteinúria, a conduta PRIORITÁRIA, que mostrou reduzir a velocidade de progressão para estágios mais avançados de insuficiência renal, é o controle da pressão arterial sistêmica lançando mão de drogas que conferem o benefício da **nefroproteção**. Por “nefroproteção” queremos dizer “redução da hipertensão intraglomerular”. Tal efeito pode ser obtido com drogas que relaxam a arteríola eferente, como os IECA ou BRA. Resposta certa: D.



49 COMENTÁRIO Existe um conceito fundamental da nefropatia hipertensiva: a esclerose glomerular não é o evento inicial, mas sim secundário ao acometimento **arteriolar por isquemia**. Veja, a hipertensão arterial de longa data acaba levando a modificações estruturais na circulação renal. A hipertrofia da camada média e o espessamento da íntima promovem o estreitamento

do lúmen vascular, o que inicialmente consiste em um mecanismo adaptativo visando minimizar a transmissão da pressão às arteríolas aferentes e aos capilares glomerulares; no entanto, com o tempo, estas alterações isquêmicas acabam determinando a esclerose glomerular, culminando com a perda progressiva de néfrons. Alternativa D correta.



50 COMENTÁRIO Um dos principais “alvos” orgânicos do mieloma múltiplo é o rim, que pode ser afetado por diversos mecanismos fisiopatogênicos. Um dos mecanismos mais operantes nesses doentes é a lesão do túbulo contorcido proximal, exercida pelo efeito diretamente tóxico da *proteína de Bence-Jones* (cadeia leve de imunoglobulina). A disfunção global do túbulo proximal é a clássica **síndrome de Fanconi**, cujas manifestações podem ser facilmente deduzidas pensando-se na perda das diferentes funções daquele segmento do néfron

(ex.: reabsorção de glicose, aminoácidos, bicarbonato e sódio - esta última justificando o surgimento de *hipocalcemia*, devido ao maior aporte de sódio ao túbulo coletor, local onde o sódio é reabsorvido em troca da secreção de potássio). Pois bem, acontece que nem sempre a disfunção do túbulo contorcido proximal é GLOBAL, sendo, na realidade, comumente PARCIAL. Um dos sinais mais precoces de lesão do túbulo proximal é justamente a “glicosúria renal” (glicosúria na ausência de hiperglicemia). Resposta certa: D.



51 COMENTÁRIO Nefroesclerose hipertensiva (ou nefroangioesclerose) é o termo aplicado à lesão decorrente do efeito da hipertensão arterial sistêmica sobre os rins, afetando, particularmente, as pequenas artérias renais (arqueadas, interlobulares) e as arteríolas aferentes. Os glomérulos são indiretamente acometidos neste processo inicial, sendo o fator mais importante a isquemia secundária à lesão microvascular obstrutiva. Quando um número significativo de néfrons já foi perdido

(IRC), os néfrons remanescentes passam a sofrer “sobrecarga de filtração”, e, neste momento, o principal mecanismo de lesão glomerular é a hiperfiltração, que induz GEFS secundária (glomeruloesclerose focal e segmentar). Contudo, este segundo mecanismo de sobrecarga é típico de fases avançadas de qualquer nefropatia, independente do mecanismo etiopatogênico inicial. Assim, quem está diretamente relacionada à perda de função renal induzida pela HAS é a isquemia glomerular. Resposta certa: C.



52 COMENTÁRIO O tratamento da nefrite lúpica classe IV é feito com imunossupressão agressiva, lançando mão de glicocorticoide em pulsoterapia (altas

doses intravenosas) + algum imunossupressor, que pode ser a ciclofosfamida ou o mofetila micofenolato.
Resposta certa: C.



53 COMENTÁRIO O micofenolato (*CellCept*, *Myfortic*) é uma pró-droga que após metabolização hepática origina o ácido micofenólico, este último um antimicrobiano, que nos anos 70 passou a ser utilizado no tratamento da psoríase por apresentar efeitos imunossupressores. O ácido micofenólico é um inibidor da inosina 5-monofosfato desidrogenase, uma enzima crucial para linfócitos em geral (pois responde pela síntese de guanina nestas células). Assim, pode-se afirmar que o micofenolato exerce ação imunossupressora por inibir linfócitos T e B. Ora, um poderoso imunossupressor não deveria ser usado para tratar infecções como o cisto hepático amebiano e, particularmente, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (doença desmielinizante do SNC causada pelo vírus JC (polioma), típica de pacientes imunodeprimidos). Em

ambos os casos o tratamento deve ser voltado contra o patógeno de base (antiviral e antifúngico), sendo indicada, inclusive, a suspensão dos imunossupressores. A melanose ou cloasma gravídico (lesão cutânea hiperpigmentada na face, associada à gestação ou uso de estrogênios) é uma lesão benigna, porém, esteticamente incômoda. Seu tratamento é feito com a aplicação tópica de substâncias despigmentantes, e não com imunossupressores. Logo – é óbvio – a única resposta possível aqui é a letra C: a nefrite lúpica é tratada com imunossupressão agressiva, inicialmente com uma fase de indução da remissão seguida de manutenção. O micofenolato pode ser utilizado na indução (droga preferencial em negros e hispânicos - em brancos e asiáticos tanto faz micofenolato ou ciclofosfamida), bem como na fase de manutenção. Resposta certa: C.



54 COMENTÁRIO A Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP) secundária à crioglobulinemia tem como etiologia subjacente mais comum aquela doença que é a principal causa de crioglobulinemia: a hepatite C crônica. Mais de 90% dos casos de crioglobulinemia acontecem na vigência de hepatite C crônica, e boa parte desses indiví-

duos evolui com GNMP secundária e dano renal progressivo, configurando uma indicação de tratamento antiviral contra o HCV, independentemente de outros fatores. A hepatite B se relaciona mais comumente à glomerulonefrite membranosa, e a citomegalovirose raramente se associa à GNMP. Resposta certa: E.



55 COMENTÁRIO Questão clássica. Este paciente de fato possui um quadro clínico muito sugestivo de vasculite sistêmica, pois apresenta IRA rapidamente progressiva, “púrpura palpável” (petéquias e equimoses perceptíveis ao toque) e marcadores laboratoriais de inflamação sistêmica (VHS e PCR aumentadas, anemia discreta – provavelmente de “doença crônica”). Contudo, existe um dado crucial nessa questão, um grande “divisor de águas”, que nos permite direcionar o diagnóstico etiológico: o consumo de complemento! Lembre-se de que a vasculite que reduz os níveis séricos de complemento é a vasculite crioglobulinêmica (secundária à doença crioglobulinemia mista essencial). Vale ressaltar que, apesar da nomenclatura “essencial”, sabemos hoje em dia que em mais de 90% dos casos a crioglobulinemia mista está associada à infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Logo, é obrigatório solicitar um anti-HCV para esse doente. A vasculite crioglobulinêmica comumente agride os rins

desencadeando uma glomerulonefrite difusa aguda, através da deposição de imunocomplexos e ativação do complemento na intimidade do tufo capilar glomerular (o que atrai células inflamatórias). É fácil deduzir a presença de tal fenômeno no caso: o EAS mostra cilindros hemáticos, sinal patognomônico de glomerulite. Além disso, é tradicional em provas de residência que as questões de GN crioglobulinêmica deem destaque para uma de suas mais marcantes características: a combinação das duas principais síndromes glomerulares, isto é, elementos de síndrome nefrítica + elementos de síndrome nefrótica. O dano renal causado pela GN crioglobulinêmica pode ser tão intenso que, além de uma queda expressiva na TFG temos também uma grave lesão na barreira de filtração (conforme se constata pela proteinúria na faixa nefrótica, acima de 3,5 g/dia). O padrão histopatológico esperado nestes casos é de uma GN membranoproliferativa tipo I (depósitos subendoteliais). Resposta certa: D.



56 COMENTÁRIO A combinação de síndrome nefrótica + síndrome nefrítica + IRA num paciente com lúpus eritematoso sistêmico representa o grande estereótipo de um quadro de nefrite lúpica classe IV (proliferativa DIFUSA). Perceba como a biópsia corrobora esta impressão: (1) existe proliferação endotelial, mesangial e inflamatória em todo o tufo glomerular e (2) mais de 50% dos glomérulos no fragmento de

biópsia analisados contêm tais alterações. Pois bem, qual é o autoanticorpo mais associado à nefrite lúpica, cujos níveis séricos, inclusive, se correlacionam diretamente ao grau de atividade da doença e a seu prognóstico (podendo ser monitorados para avaliar a taxa de resposta ao tratamento)? É o anti-DNA dupla-fita (anti-DNAs ou *double-strand*), ou ainda, “anti-DNA nativo”. Resposta certa: A.



57 COMENTÁRIO Só existe um diagnóstico para um paciente que apresenta rins de tamanho aumentado, síndrome nefrótica e biópsia renal mostrando depósitos amorfos ver-

melho-congo positivos (isto é, os depósitos ficaram verdes quando corados pelo vermelho-congo e submetidos à microscopia de luz polarizada): AMILOIDOSE. Resposta certa: B.



58 COMENTÁRIO As opções A, B e C estão corretas sobre a nefropatia diabética. A microalbuminúria é um marcador precoce de lesão endotelial, sendo considerada patológica a partir de 30 mg de albumina/dia. A proteinúria apresenta boa resposta aos IECA e BRA, drogas indicadas no tratamento da nefropatia diabética. Os pacientes com nefropatia comumente também apresentam retinopatia, uma vez que ambas as condições são complicações

microvasculares do diabetes, portanto frequentemente associadas. A opção D é a incorreta: A proteinúria de Bence-Jones é a maneira de caracterizar a proteinúria por cadeias leves de imunoglobulina no mieloma múltiplo. A proteína de Bence-Jones é muito pequena para ser vista no EAS comum, mas é livremente filtrada pelos glomérulos, causando lesão tubular, um dos principais mecanismos de insuficiência renal em pacientes com mieloma.



59 COMENTÁRIO A hiperglicemia crônica pode levar ao processo de *glomeruloesclerose diabética* em alguns doentes. Tal fato possui relação direta com a duração da doença (pois as complicações microvasculares do DM, como a glomerulopatia, geralmente se manifestam após os primeiros 5-10 anos de doença), bem como com sua gravidade (quanto maior a hiperglicemia crônica, medida indiretamente pelo nível de hemoglobina glicosilada, pior o diabetes). A associação entre DM e outros fatores igualmente capazes de agredir o rim, como a hipertensão arterial, potencializa o surgi-

mento de nefropatia. Inclusive, por este motivo, medicamentos como os anti-hipertensivos são comprovadamente eficazes em reduzir a chance de surgimento e a taxa de progressão da nefropatia diabética. As drogas mais benéficas com este intuito são os IECA ou os BRA, que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona diretamente envolvido na gênese da hipertensão intraglomerular, mas qualquer anti-hipertensivo eficaz (ao controlar a pressão arterial) também acaba exercendo efeito “nefroprotetor” (ex.: antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos). Resposta certa: D.



60 COMENTÁRIO Questão muito fácil e direta, sem mistério nenhum. Insuficiência renal crônica proteinúrica, com excreção urinária de proteínas na faixa nefrótica, acompanhada de hepatomegalia. Humm... Só isso já nos faria lembrar de amiloidose renal como uma possibilidade diagnóstica. Quando ele diz que a biópsia renal mostrou depósitos amorfos nos glomérulos, com coloração posi-

tiva para o vermelho-congo, não resta qualquer dúvida: está dado o diagnóstico de amiloidose. Lembre-se de que esta coloração (vermelho-congo) é específica para depósitos de fibrilas amiloides (os depósitos positivos adquirem birrefringência verde quando corados pelo vermelho-congo e expostos à luz polarizada). Resposta certa: A.



61 COMENTÁRIO Os IECA são os anti-hipertensivos de primeira escolha no paciente diabético, pois reduzem a hipertensão intraglomerular (vasodilatação da arteríola eferente), reduzindo assim a hiperfiltração e a tendência de progressão para a glomeruloesclerose diabética (“nefroproteção”). As demais opções estão claramente incorretas. Resposta certa: C.



62 COMENTÁRIO Questão clássica. A hiperfiltração glomerular secundária à hiperglicemia crônica é um evento básico e ocorre em virtualmente TODOS os pacientes diabéticos. 20 a 40% dos diabéticos, porém, acabam evoluindo ao longo de aproximadamente 10 anos para um novo estágio, no qual observamos altera-

ções na estrutura do tufo glomerular (espessamento da membrana basal e expansão mesangial) que acabam permitindo o extravasamento de proteínas, ao que chamamos de MICROALBUMINÚRIA ou NEFROPATIA DIABÉTICA INCIPIENTE, início da lesão renal diabética. Resposta certa: A.



63 COMENTÁRIO Diversas são as formas de lesão renal diretamente associada à infecção pelo HIV. Todavia, aquela que atualmente é considerada a mais frequente é a forma colapsante da Glomeruloesclerose

Segmentar Focal (“GESF colapsante”), encontrada em até 60% das biópsias renais de portadores do HIV com síndrome nefrótica e insuficiência renal rapidamente progressiva. Resposta certa: D.



64 COMENTÁRIO Vamos lá... A paciente possui 21 anos e foi admitida com edema, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e proteinúria > 3,5 g/24h, ou seja, é um caso de síndrome nefrótica. Bom, além de síndrome nefrótica, possui eritema malar, fotossensibilidade e sintomas articulares. A nefropatia é por LÚPUS, DM ou NEOPLASIA? Sim, estamos

diante de uma provável nefrite lúpica. A presença de proteinúria nefrótica associada à discreta hematúria e insuficiência renal de evolução lenta e pouco expressiva nos faz pensar na nefropatia lúpica classe V (membranosa), indicando tratamento com imunossupressores, em geral corticoides sistêmicos associados ou não a micofenolato mofetil. Alternativa C correta.



65 COMENTÁRIO Cuidado com essa questão, pois se você pensar demais corre o risco de errá-la (e ela é muito fácil). Sabemos que a história natural da nefropatia diabética pode ser dividida em 4 fases evolutivas. Mas acontece que, na verdade, aquela que é considerada a primeira fase (“hiperfiltração glomerular”, que tipicamente se acompanha de aumento da TFG e, por conseguinte, do clearance de creatinina — às vezes com redução dos níveis de creatinina sérica —, além de cursar também com “nefromegalia” detectável à USG) NÃO É preditora de nefropatia diabética propriamente dita! Entenda: todo paciente que desen-

volve nefropatia diabética apresenta inicialmente uma fase de hiperfiltração glomerular, mas nem todo diabético com hiperfiltração e aumento da TFG evolui para nefropatia. O que marca o início da nefropatia diabética propriamente dita — ou seja, seu sinal mais precoce — é o surgimento de microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia). A microalbuminúria só aparece quando tem início a glomeruloesclerose diabética (acúmulo de material PAS+ no mesângio glomerular), o que só acontece em indivíduos geneticamente predispostos e com mau controle glicêmico. Logo, resposta certa: D.



66 COMENTÁRIO A hematúria é a manifestação mais comum das síndromes nefríticas, e faz parte da definição do quadro. Os pacientes com nefrite lúpica têm pior prognóstico em longo prazo se persistirem com lesão residual crônica e TFG persistentemente reduzida. A biópsia renal é mandatória em pacientes adultos com síndrome nefrótica, pois somente pela avaliação clínica não há meios de se determinar o padrão de lesão glomerular, dado de importância fundamental na definição

do tratamento e estimativa do prognóstico. A IRA induzida por radiocontraste é não oligúrica na maioria dos casos. Enfim, sobrou a opção B, que é a resposta óbvia da questão: vasculites necrosantes sistêmicas pauci-imunes, como a granulomatose de Wegener e a poliangeíte microscópica, são caracterizadas pela positividade da pesquisa de ANCA (Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo), especificamente o c-ANCA na GW, e o p-ANCA na PAM. Resposta certa: B.



67 COMENTÁRIO Temos aqui um portador de anemia falciforme que após a investigação de uma síndrome edemigênica descobriu ser portador de doença renal crônica (azotemia) com proteinúria na faixa nefrótica (> 3,5 g/dia em adultos). Que tipo de associação imediatamente nos vem à mente, ligando a doença de base com o atual quadro renal? Lembre-se de que a anemia falciforme pode acometer os GLOMÉRULOS do paciente, por um mecanismo duplo: inicialmente, o fenômeno de vaso-oclusão na microcir-

culação renal promove isquemia de algumas unidades glomerulares (glomerulopatia isquêmica), o que resulta em perda progressiva de néfrons. Quando um grande número de néfrons tiver sido perdido, tem início o processo de “sobrecarga” dos néfrons remanescentes, por um fenômeno de hiperfiltração glomerular compensatória. A consequência final é o surgimento de **Glomeruloesclerose (ou “glomerulonefrite”, segundo alguns autores) SEGMENTAR e FOCAL (GESF “secundária”)**. Resposta certa: D.



68 COMENTÁRIO Temos então uma paciente com Diabetes (provavelmente tipo 1), mal controlado, com mais de 10 anos de duração, evoluindo com HAS, azotemia, proteinúria maciça e edema periorbitário (típico da hipoalbuminemia). Qual é a provável complicação presente? Síndrome nefrótica. Ora, vale lembrar que a presença de

síndrome nefrótica, HAS, edema e insuficiência renal em um paciente diabético já denota fase III da nefropatia (lesão renal “declarada”) e sabemos que, nestes casos, é muito comum a ocorrência simultânea de **RETINOPATIA DIABÉTICA**, mas não havia esta alternativa entre as citadas na questão. UFA! Ficamos, portanto, com a letra D mesmo.



69 COMENTÁRIO A descrição clínica apresentada nos remete ao diagnóstico de **HAS maligna/acelerada**. Sabemos que uma pequena parcela dos hipertensos crônicos (cerca de 1%) evolui, ao longo do tempo, para uma fase de HAS maligna/acelerada, que poderia ser evitada se o monitoramento da pressão tivesse sido feito de forma regular e, na vigência de qualquer perda do controle pressórico, mudanças condizentes no tratamento farmacológico tivessem sido instituídas (ex.: associação de anti-hipertensivos). O que caracteriza esta complicação é o surgimento de descontrole pressórico grave acompanhando um quadro de retinopatia, nefropatia e encefalopatia hipertensiva em combinações variadas. No caso em tela, temos indícios de nefropatia (azotemia) e encefalopatia hipertensiva (cefaleia, alteração do sensório e papiledema no fundo de olho). Outros elementos

inerentes ao quadro de **nefropatia hipertensiva maligna** são: (1) hematúria de padrão glomerular, (2) hipocalcemia, (3) presença de arteriosclerose hiperplásica (lesão em “bulbo de cebola”) e *necrose fibrinoide* na biópsia renal. A hipocalcemia é explicada pela lesão aguda intensa das arteríolas pré-glomerulares, o que resulta em isquemia do glomérulo e ativação exagerada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (pela hiper-reninemia decorrente deste processo). Assim, devemos entender que na HAS maligna/acelerada existe um componente de *hiperaldosteronismo secundário*. Ora, é conceito clássico que a HAS maligna/acelerada é uma das poucas causas de IRA com potássio sérico baixo. Outras causas seriam: (1) leptospirose íctero-hemorrágica, (2) nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos e (3) nefrotoxicidade da anfotericina B. Resposta certa: A.



70 COMENTÁRIO Pacientes diabéticos tipo 2, por poderem permanecer assintomáticos durante anos ou décadas antes mesmo do diagnóstico do diabetes, com frequência, têm a doença diagnosticada por conta de manifestações decorrentes da existência de lesão em órgãos-alvo (ex.: nefro, neuro ou retinopatia). Atualmente, o padrão-ouro para quantificação da microalbuminúria é o chamado *spot* urinário, coletado em amostra isolada de urina matinal

(relação albumina/creatinina na amostra). A microalbuminúria, se detectada e tratada em estágios precoces, pode ser reversível tanto no DM 1 quanto no DM 2, por isso é tão importante rastrear o paciente diabético para esta complicação. Sabemos que esta alteração laboratorial indica nefropatia diabética precoce, que em outras palavras pode ser entendida como uma lesão endotelial difusa, associada a um importante aumento no risco de morte cardiovascular. Resposta certa: C.



71 COMENTÁRIO Fácil. O grande marcador laboratorial de *nefropatia diabética incipiente* é a presença de **microalbuminúria**, definida como uma excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia (conforme medido pela urina de 24h) ou relação albumina/creatinina entre

30-300 mg/g em uma amostra urinária isolada. A estimativa da taxa de filtração glomerular também faz parte dessa avaliação, pois só chamaremos de “incipiente” a microalbuminúria acompanhada de TFG normal. Resposta certa: D.



72 COMENTÁRIO Questão conceitual sobre a fisiopatologia da nefropatia diabética. Como sabemos, o *diabetes mellitus* é a principal causa de insuficiência renal crônica nos EUA e na Europa (no Brasil a hipertensão ainda é a primeira causa). Embora também possa ocorrer lesão tubulointersticial e vascular, os **glomérulos** são os principais “alvos” renais da doença, sendo a glomeruloesclerose o principal tipo de lesão renal associada. Existem dois

tipos básicos de apresentação histológica na nefropatia diabética: (1) glomeruloesclerose difusa, se a distribuição for homogênea; (2) glomeruloesclerose nodular, se ela ocorrer sob a forma de nódulos intercapilares, conhecidos como nódulos de Kimmelstiel-Wilson. A glomeruloesclerose difusa é a lesão mais frequente da nefropatia diabética. A lesão nodular (Kimmelstiel-Wilson) é considerada a mais específica da doença. Resposta correta: A.



73 COMENTÁRIO Questão tranquila. Paciente de sexo feminino com artrite, pleurite, anemia e anti-Sm positivo = LES. Edema e corpos lipoides urinários = síndrome nefrótica. Sabemos que a nefrite lúpica classe IV é o tipo de lesão renal mais comum nos pacientes com LES, entretanto, é também a forma mais GRAVE e AGUDA de lesão renal lúpica! Clinicamente estes

pacientes apresentam além de proteinúria nefrótica, hipertensão arterial, hematúria e insuficiência renal progressiva, podendo evoluir até para GN rapidamente progressiva. Assim, diante do caso apresentado (apenas síndrome nefrótica!) temos como mais provável a classe V de lesão renal lúpica, **Glomerulonefrite Membranosa**. Alternativa C correta.



74 COMENTÁRIO A albuminúria pode ser quantificada na urina de 24h ou, como é preferível pelos atuais consensos nacionais e internacionais, por meio de uma amostra urinária isolada (idealmente a primeira urina da manhã). A coleta tecnicamente perfeita de uma “urina de 24h” costuma ser problemática para muitos pacientes, o que compromete a acurácia de seus resultados. Lembre-se de que a definição de microalbuminúria é: excreção de 30-300 mg/dia de albumina na urina, o que, no contexto do *diabetes mellitus*, indica seguramente a existência de nefropatia diabética incipiente. Pois bem: estudos científicos demonstraram que a estimativa da albuminúria diária em uma amostra urinária isolada apresenta boa correlação com a albuminúria corretamente medida na urina de 24h, desde que se faça um certo cálculo. A base

racional para este cálculo é a seguinte: sabe-se que, em seres humanos, a excreção urinária de CREATININA é relativamente constante e homogeneamente distribuída ao longo das 24h, girando em torno de 1 g/dia. Logo, se dosarmos creatinina e albumina em uma amostra urinária isolada, podemos estimar a quantidade de albumina excretada ao longo de 24h se fizermos uma correlação entre a quantidade de albumina encontrada com a quantidade equivalente em gramas de creatinina. No caso em tela, temos 50 mg/dl de creatinina, o que equivale a 0,05 g/dl. Dividindo 10 mg/dl de albumina por 0,05 g/dl de creatinina, encontramos o valor de 200 mg de albumina para cada grama de creatinina. Logo, não resta dúvida de que se trata de microalbuminúria e, por conseguinte, já existe nefropatia diabética. Resposta certa: A.



75 COMENTÁRIO O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma das principais etiologias de doença renal crônica no Brasil e no mundo, e a forma mais comum de diabetes (que, portanto, é a mais frequentemente envolvida com DRC) é o DM tipo 2. Sabemos que o principal “alvo” do diabetes no rim é o glomérulo, que cursa com a glomeruloesclerose diabética (que pode ser classificada como glomeruloesclerose nodular, ou lesão de Kimmelstiel-Wilson, ou como glomeruloesclerose difusa). Na glomeruloesclerose diabética avançada espera-se encontrar proteinúria significativa (não raro atingindo a faixa nefrótica, acompanhada de franca hipoalbuminemia), perda de função renal e outros comemorativos de microangiopatia diabética, como retinopatia (que pode ser não proliferativa ou proliferativa - esta última mais grave que a primeira). Nas fases iniciais de dano renal do diabetes - quando ainda é possível instituir medidas que atrasam a progressão da glomeruloesclerose - a proteinúria costuma ser discreta e seletiva, sendo representada pela microalbuminúria (excreção

de 30-300 mg/dia de albumina na urina). Ora, diante de um paciente diabético de longa data (geralmente após a primeira década de doença), em particular quando não se tem relato de controle glicêmico adequado, o surgimento de sinais e sintomas característicos de glomeruloesclerose diabética (incluindo a conjunção de tudo o que acabamos de descrever) PERMITE o diagnóstico clínico de nefropatia diabética, sendo desnecessário realizar uma biópsia renal para confirmar o diagnóstico! Quando uma biópsia renal estaria indicada nesses casos? Quando alguma coisa “estranha” estiver presente, isto é, quando algum achado absolutamente inesperado na previsível história natural da glomeruloesclerose diabética estiver presente. Dentre as alternativas de resposta, qual NÃO PODE SER EXPLICADA PELA NEFROPATIA DIABÉTICA? É claro que é a perda aguda de função renal, pois a nefropatia diabética, por definição, é uma doença de curso bastante indolente (o paciente leva anos perdendo lentamente a sua função renal). Resposta certa: C.



76 COMENTÁRIO Proteinúria na faixa nefrótica (> 3,5 g/dia em adultos), hipoalbuminemia, edema e dislipidemia, são sinais e sintomas que em conjunto configuram a síndrome NEFRÓTICA. Um dos principais padrões histopatológicos subjacentes às síndromes nefróticas no adulto é justamente a glomerulopatia membranosa. Oligúria, hematúria, proteinúria (geralmente subnefrótica), edema e perda aguda da função renal, por outro lado, são sinais e sintomas que caracterizam a síndrome NEFRÍTICA grave. Formas tão exuberantes de síndrome nefrítica no adulto costumam ser secundárias a alguma doença sistêmica, sendo a glomerulopatia lúpica uma das mais frequentes em mulheres na menacme. Dentre as classes de glomerulonefrite lúpica, a mais grave de todas é a proliferativa difusa (classe IV), que costuma

apresentar todos esses comemorativos. No item III descreve-se uma síndrome nefrítica em que a característica histopatológica principal é a proliferação mesangial, com expansão acelular da matriz do mesângio. Tal é o aspecto da nefropatia por IgA (doença de Berger) na análise por microscopia óptica isolada. Sabemos que o emprego da imunofluorescência faz parte da rotina de avaliação das biópsias renais, e que provavelmente, neste doente, será demonstrada uma intensa deposição de IgA no mesângio. Enfim, no item IV temos um quadro de insuficiência renal crônica já com fibrose intersticial e glomerular significativa. A causa mais comum para este padrão histológico na prática médica é justamente a principal causa de IRC no mundo: a nefropatia diabética (glomeruloesclerose diabética). Resposta certa: D.



77 COMENTÁRIO A avaliação INICIAL da nefrite lúpica é realizada por meio de exames simples como EAS e creatinina sérica. O EAS pode demonstrar proteinúria, hematúria, presença de cilindros celulares. Lembrando que os critérios de nefrite lúpica são: proteinúria > 500 mg na urina de 24h ou presença de 3+ ou mais de proteína no EAS OU cilindros

celulares na sedimentoscopia. A retenção de escórias nitrogenadas nos dará uma ideia da forma de nefrite que o nosso paciente tem, por exemplo: a classe IV ocasiona insuficiência renal com retenção de escórias em quase todos os pacientes, ao contrário da classe II em que a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular são normais.



78 COMENTÁRIO Diante da presença de doença renal crônica bem estabelecida, como é o caso desta paciente provavelmente portadora de nefropatia diabética, independente da etiologia de base, existe sempre “sobrecarga dos néfrons remanescentes”. Em qualquer nefropatia crônica ocorre perda progressiva de néfrons, e os néfrons remanescentes se tornam progressivamente sobrecarregados, tendo que realizar o trabalho de filtração glomerular que já lhes era devido, além do trabalho de filtração que caberia aos néfrons que foram perdidos. É claro que essa sobrecarga acaba sendo lesiva para os néfrons, pois o aumento da pressão hidrostática intraglomerular (responsável pelo aumento da filtração de cada néfron individual) provoca dano estrutural que resulta em glomeruloesclerose secundária (inicialmente em um padrão de GESF - Glomeruloesclerose Segmentar Focal - e depois evoluindo com franca glomeruloesclerose global). Pois bem, ao longo de boa parte da história natural da doença renal crônica

é possível minimizar este efeito deletério da hiperfiltração glomerular lançando mão de uma importante medida “nefroprotetora”: o bloqueio do sistema renina-angiotensina, particularmente com drogas que inibem a ECA ou inibem diretamente o receptor de ATII. Com tal manobra farmacológica consegue-se promover uma vasodilatação seletiva da arteríola eferente do glomérulo, o que alivia a hipertensão no interior do tufo capilar glomerular! O resultado final, por suposto, é um “atraso” no processo de glomeruloesclerose secundária, dando mais tempo de “sobrevida renal” ao paciente. De todas as medidas nefroprotetoras descritas (como dieta com restrição moderada de proteínas, interrupção do tabagismo, entre outras), o uso de IECA é aquele que possui evidências mais numerosas e mais consistentes na literatura, logo, representa a PRINCIPAL medida nefroprotetora que deve ser priorizada sempre que possível (isto é, deve ser usada em todo nefropata crônico na ausência de contraindicações específicas). “Melhor” resposta: C.



79 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos sugerem o diagnóstico de *lúpus eritematoso sistêmico*, veja: paciente jovem do sexo feminino apresentando artrite, *rash* cutâneo (no caso, um *rash* “bolhoso”, que pode acontecer no LES), fotossensibilidade e indícios compatíveis com a hipótese de glomerulonefrite aguda (anasarca e HAS). Pensando nesta última possibilidade (lesão glomerular aguda, isto é, glomerulonefrite lúpica), temos que documentar a existência de hematúria, piúria e cilindrúria no sedimento urinário (sedimento “sujo”, “nefrí-

tico” ou “inflamatório”), além de quantificar a quantidade de proteínas excretadas - avaliação formal da proteinúria, primeiro com o exame semiquantitativo do EAS (*dipstick*) e depois com dosagem direta da proteinúria de 24h ou mesmo o *spot* urinário (relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina). De todas as opções de resposta, a única que é compatível com nefrite lúpica em atividade é a letra D, pois conjuga hematúria, piúria e proteinúria francas com a presença de cilindros celulares no sedimento urinário. Resposta certa: D.



80 COMENTÁRIO O *diabetes mellitus* pode lesar os rins do ser humano da seguinte forma: a hiperglicemia crônica promove glicosúria, o que por sua vez induz a um aumento na reabsorção tubular de glicose. A reabsorção tubular de glicose ocorre no túbulo contorcido proximal e está atrelada à reabsorção de sódio, sendo mediada pelo cotransporte de sódio-glicose neste segmento do néfron. Quanto mais sódio for reabsorvido (em proporção direta à glicosúria e à reabsorção tubular de glicose), maior será a tendência à HIPERVOLEMIA (balanço positivo de sal e água). Ora, o organismo se defende da tendência à hipervolemia aumentando a eliminação renal de sódio. Uma das estratégias utilizadas é a secreção de *peptídeo atrial natriurético*, que promove vasodilatação da arteríola aferente e aumenta a perfusão glomerular fazendo aumentar a filtração de sal e água. Assim, o primeiro estágio da nefropatia diabética é a HIPERFILTRAÇÃO GLOMERULAR (níveis supranormais de TFG), o que geralmente se acompanha de uma queda proporcional nos níveis séricos de ureia e creatinina. Em face da persistência da hiperfiltração glomerular começa a surgir - em alguns doentes, mas não em todos - o processo de glomeruloesclerose diabética em si: o mesângio dos glomérulos renais responde ao estresse mecâ-

nico do hiperfluxo plasmático aumentando a produção e a secreção de um material amorfo PAS-positivo que expande a matriz mesangial (glomeruloesclerose - que pode ser nodular, lesão de Kimmelstiel-Wilson, ou difusa). O primeiro indício laboratorial de que já ocorreu algum grau de glomeruloesclerose é o surgimento de MICROALBUMINÚRIA (excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/dia), que na prática significa nefropatia diabética incipiente. Se não reconhecida e tratada de forma adequada (com IECA ou BRA, para reduzir a pressão hidrostática intraglomerular por meio da dilatação preferencial da arteríola eferente), a microalbuminúria evolui para MACROALBUMINÚRIA (excreção de albumina > 300 mg/dia) em questão de alguns anos. Neste último caso é sabido que já ocorreu uma diminuição do número de néfrons levando a um processo de sobrecarga dos néfrons remanescentes que agrava a quebra da barreira de filtração, permitindo a passagem de proteínas de maior tamanho para a urina, e não apenas albumina. A própria proteinúria se torna um mecanismo de lesão renal adicional, acelerando ainda mais a perda de néfrons. O resultado final é a queda progressiva no ritmo de filtração glomerular, que culmina em azotemia progressiva até chegar à falência renal terminal. Resposta certa: A.

**81 COMENTÁRIO** Vamos analisar as afirmativas.

A – INCORRETA. Para haver acometimento renal glomerular pelo *diabetes mellitus* já com microalbuminúria e redução da taxa de filtração glomerular, esperaríamos também comprometimento microvascular da retina (retinopatia diabética), que em geral é uma das complicações mais precoces da doença. B – INCORRETA. Diversos ensaios clínicos randomizados já comprovaram que não há qualquer benefício no duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona em termos de prevenção da nefropatia diabética. Pelo contrário, a associação de IECA + BRA aumenta a incidência de efeitos adversos por interação medicamentosa, como hipercalcemia. C – CORRETA. A hemoglobina glicada reflete uma proporção da hemoglobina que sofreu uma reação não enzimática irreversível de glicosilação (dependendo dos valores de glicemia) e depende da meia-

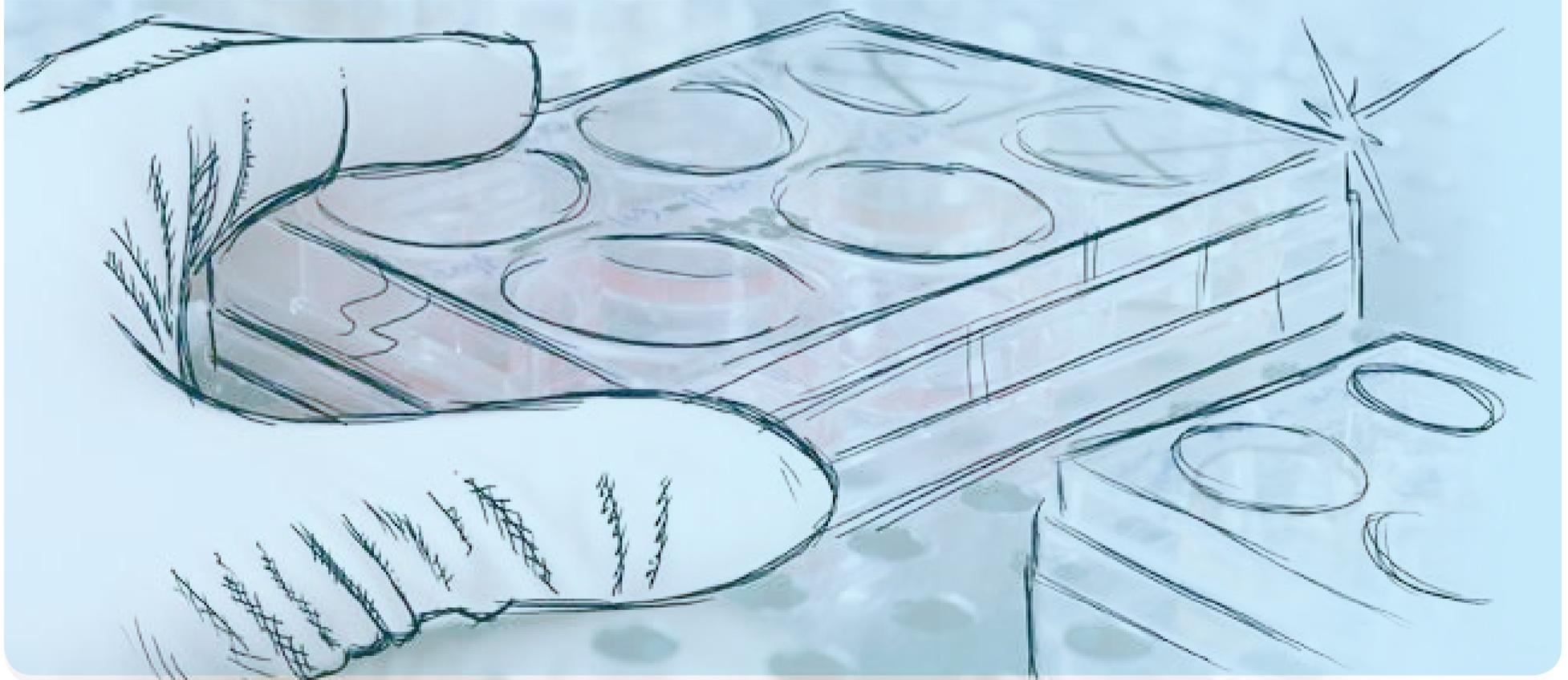
-vida das hemácias, em média de 120 dias. Pacientes com doença renal crônica podem ter valores da HbA1c alterados tanto para mais quanto para menos. Falsas elevações podem ocorrer pela formação da hemoglobina carbamílica, resultado da ligação da ureia à hemoglobina, que é confundida no teste laboratorial com a molécula de HbA1c. Falsas reduções podem ocorrer pela redução na meia-vida das hemácias, especialmente em pacientes em hemodiálise e em uso de eritropoetina. D – INCORRETA. O risco de hipoglicemia é maior em pacientes com insuficiência renal, pois várias drogas utilizadas no tratamento do diabetes possuem metabolismo renal, como a própria insulina. E – INCORRETA. A meta de pressão arterial em pacientes diabéticos varia conforme a fonte da literatura. ADA preconiza < 140 x 80 mmHg e o VIII Joint estabelece uma meta < 140 x 90 mmHg. Alternativa correta: C.



82 COMENTÁRIO Boa questão! As lesões mesangiais do LES (nefrite lúpica classe I e nefrite lúpica classe II) são sempre benignas e muitas vezes até assintomáticas. Quando presentes, os achados clínicos são brandos e incluem proteinúria < 1 g/24h e hematúria discreta com creatinina sérica e TFG normais. Na proli-

ferativa mesangial, o anti-DNA positivo pode até estar presente, entretanto, esta associação é imprecisa e pouco importante, ao contrário do que observamos na classe IV de nefrite lúpica. Ambas possuem bom prognóstico e NÃO necessitam de tratamento imunossupressor! Alternativa B correta.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarreias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meningea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meningiana, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênico	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa