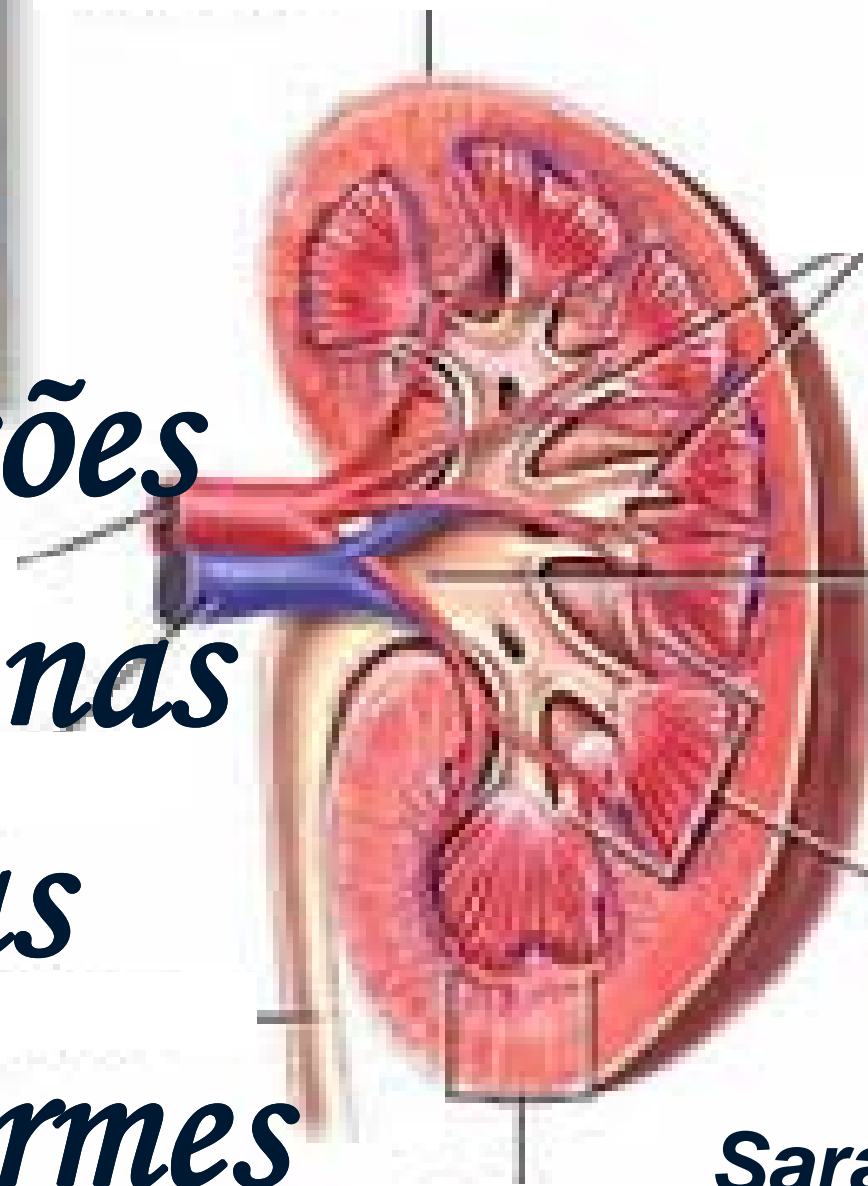
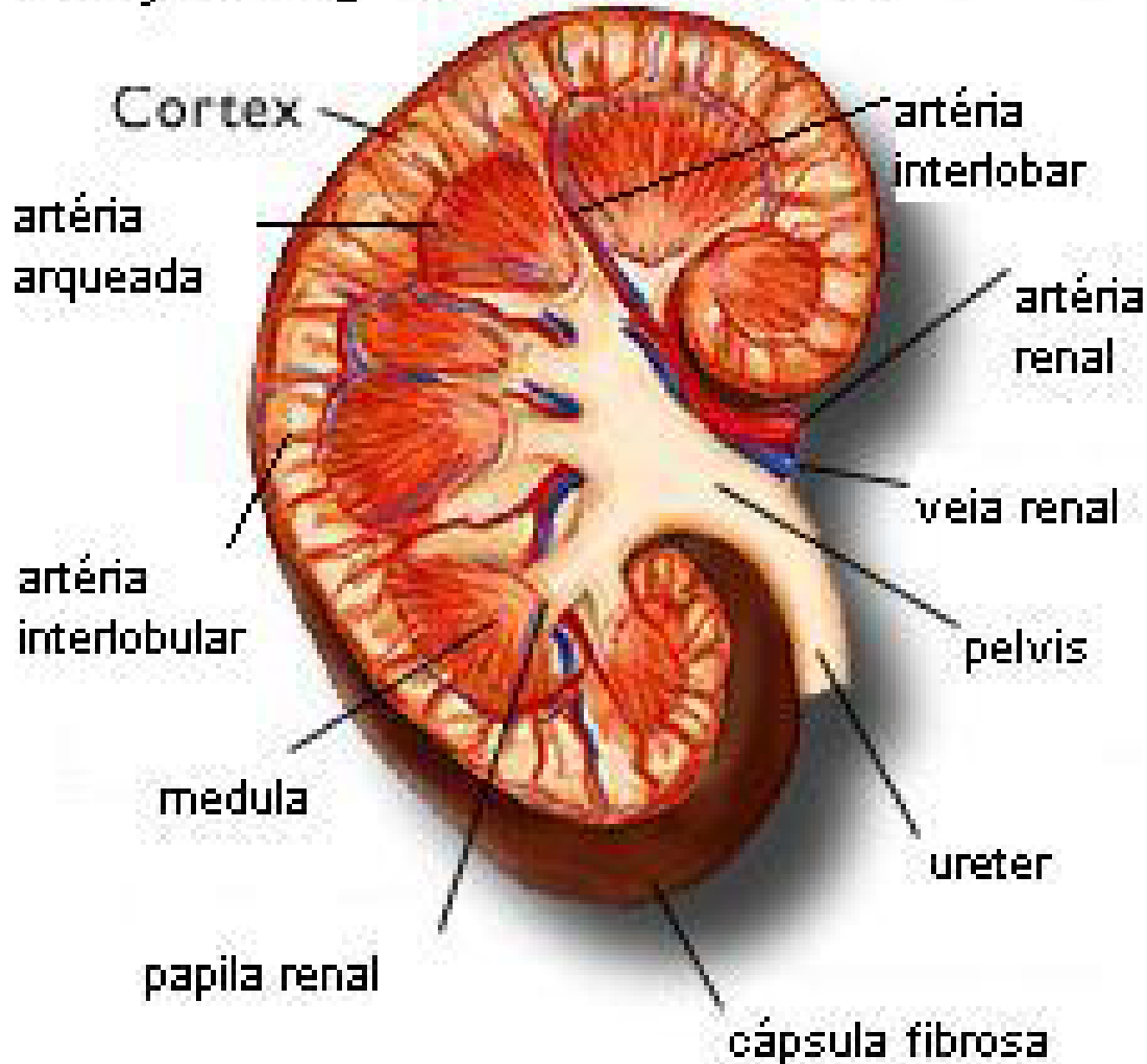


Alterações Renais nas Doenças Falciformes



Sara Saad

secção longitudinal em um rim



- Falcização ocorre mais precoce e intensamente no rim do que em qualquer outro órgão

- Eventos se iniciam nos primeiros anos de vida e continuam por toda a vida

MEDULA RENAL

Hipóxia, hipertonicidade e acidose



obliteração da vasa recta



isquemia da medula e papila renais

Falcização das hemácias no rim

Alterações medulares

- ◆ **Distorção do fluxo regional**
- ◆ **Nefrite focal intersticial**
- ◆ **Fibrose, disfunção tubular, atrofia**
- ◆ **Necrose papilar**

- ◆ **cilindros proteicos**
- ◆ **deposição de ferro**
- ◆ **degeneração do epitélio dos túbulos**

*Renal Papillary Necrosis Unmasking Sickle Cell Disease. New Engl
J Med, 2005 mar 24; 352: 1237*



26 anos, F, grega

Hematúria

Hb=7,6g/dl

s β +

Creatinina=0,7 mg/dl

Necrose de papilas

Glomérulos

Aumento da produção de prostaglandinas , anemia, inflamação



Vasodilatação de arteríolas aferentes, hipertensão glomerular



Esclerose glomerular, proteinúria, falência renal

Alterações glomerulares

- ◆ **Hipertrofia glomerular**
 - Hipercelularidade
 - lobulação dos tufo glomerulares (~glomerulonefrites proliferativas)
 - duplicação da membrana basal
 - proliferação mesangial
- ◆ **Glomeruloesclerose focal segmentar**
- ◆ **Pacientes mais velhos**
 - fibrose progressiva, parcial ou completa

Alteração da síntese dos hormônios renais:

- ◆ **eritropoetina**
- ◆ **renina**
- ◆ **prostaglandina**

Disfunções hemodinâmicas

- ◆ **Correlação com grau de anemia e idade**
- ◆ **Anemia + ↑ prostaglandinas pela medula renal**
 - ↑ filtração glomerular (GFR)
 - ↑ fluxo sanguíneo e plasmático renais (ERBF e ERPF)
- ◆ ***Idade:* redução progressiva da GFR, ERBF e ERPF**
- ◆ **falência renal é frequente em pacientes acima de 40 anos**

Alterações nos túbulos proximais:

- ◆ **↑ excreção de urato e sódio**
- ◆ **↑ reabsorção de fosfatos e de β 2-microglobulina**
- ◆ **↓ reabsorção de zinco**
- ◆ **↑ fosfato sérico > hiperparatireoidismo 2ário**

Alterações nos túbulos distais:

- ◆ **diminuição da capacidade de acidificar a urina**
> acidose metabólica
- ◆ **acidose tubular distal incompleta**
- ◆ **diminuição da capacidade de excretar potássio >**
hipercalemia
 - **secundária à síntese reduzida de renina e hipoaldosteronismo**

Manifestações Clínicas

Hipostenúria

- ◆ **primeira manifestação da obliteração da vasa recta**
- ◆ **nictúria, poliúria e enurese**
 - **perda urinária > 2000ml/dia**
 - **> susceptibilidade à desidratação e vasooclusão**

Manifestações Clínicas

Hematúria

- ◆ **Dura cerca de 7 dias**
- ◆ **cura espontânea.**
- ◆ **recidiva : 70% dos casos**
- ◆ **pode ocorrer no traço falciforme**
- ◆ **unilateral, principalmente rim esquerdo,**
- ◆ **formação de coágulo no ureter ou pélvis renal**
 - **> cólica renal**
- ◆ **paciente pode ser assintomático**

Hematúria

- ◆ **Causa: microinfartos na vasa recta >**
estase e isquemia > extravasamento de sangue
no parênquima renal ou sistema coletor >
necrose micro ou macropapilar
- ◆ **Investigação: ultrassom, pielografia intravenosa**
, cistoscopia, urocultura, avaliação de proteínas
da coagulação

Causas adicionais de hematúria

- ◆ **Glomerulonefrite**
- ◆ **Obstrução**
- ◆ **Toxicidade por analgésicos**
- ◆ **Infecção_tuberculose**
- ◆ **Litíase renal**
- ◆ **Urosepsis**
- ◆ **Tumor**
 - carcinoma de célula renal
 - carcinoma de célula medular
- ◆ **Vasculite**

Johnson, ASH 1999

Manifestações Clínicas

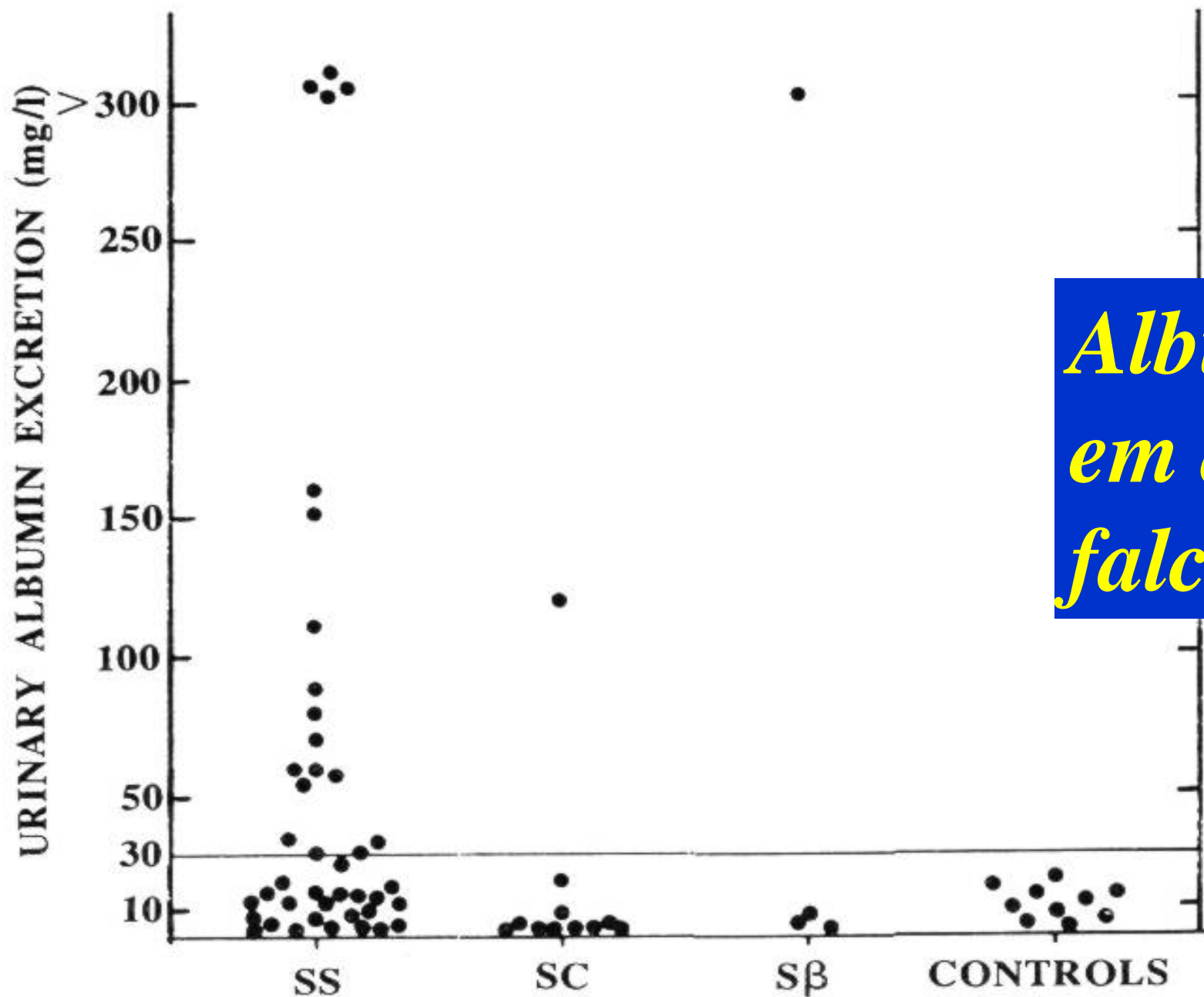
Necrose de papila renal

- ◆ **Comum**
 - Assintomática, hematúria ou proteinúria
- ◆ **Causas**
 - Isquemia ou necrose da papila renal
 - Nefrite intersticial
 - Ingestão acentuada de analgésicos (Aspirina, acetaminofen, etc)
- ◆ **Pielografia EV: irregularidade ou pseudo-diverticulite da papila renal**

Manifestações Clínicas

Proteinúria

- ◆ **30 a 50% dos pacientes > 10 anos de idade**
- ◆ **Causas : hiperfiltração, glomerulopatia e hipertensão glomerular capilar**
- ◆ **Microalbuminúria: marcador precoce de lesão glomerular**



*Albuminúria
em doenças
falciformes*

Manifestações Clínicas

Proteinúria

◆ **Síndrome Nefrótica**

- **Prognóstico ruim**
- **Cerca de 2/3 evoluem para insuficiência renal crônica**
- ***Associação com úlcera de perna***
 - **infecção, depósitos imunocomplexos**
- **Diagnóstico : imunohistologia (IgG, C, IgM, anti-antígeno epitelial tubular) e microscopia eletrônica**

Causas adicionais de proteinúria

- ◆ **Glomerulonefrite**
 - pós-estreptocócica,proliferativa aguda difusa,mesangial aguda difusa,membranoproliferativa
- ◆ **Trombose de veia renal**
- ◆ **Infecção por Parvovírus**
- ◆ ***Uso de anti-inflamatórios***

Manifestações Clínicas

Doença glomerular aguda

- ◆ edema generalizado
- ◆ albuminúria
- ◆ níveis normais de complemento
- ◆ **Bom prognóstico**

Etiopatogenia:

- deposição de complexos imunes por infecções ou antígenos de epitélio de túbulos renais
- Agregados de células falciformes distendem capilares glomerulares e arteríolas aferentes e eferentes

Manifestações Clínicas

Hipertensão arterial

- ◆ **Pode ocorrer aumento do níveis basais**
 - **PIORA FUNÇÃO CARDÍACA**
- ◆ **Elevação persistente da PA diastólica > sinal de doença renal**

Manifestações Clínicas

Infecções do trato urinário

◆ Comum

- *E.coli* e *Klebsiella/Enterobacter sp*
- assintomática ou sintomática
- infecções recorrentes
 - afastar malformação
 - antibioticoterapia de longa duração

Manifestações Clínicas

Hiperuricemia

- ◆ Pouco frequente
- ◆ **Causa:** aumento eritropoese
- ◆ ↑ secreção tubular > uricemia normal
- ◆ gota clínica é incomum

Manifestações Clínicas

Infarto renal agudo

- ◆ **durante um episódio de crise vasooclusiva**
- ◆ **costuma evoluir com atrofia progressiva do rim comprometido**

Manifestações Clínicas

Insuficiência renal aguda

◆ causas

- desidratação
- hipovolemia

◆ correção costuma restaurar a função renal

Manifestações Clínicas

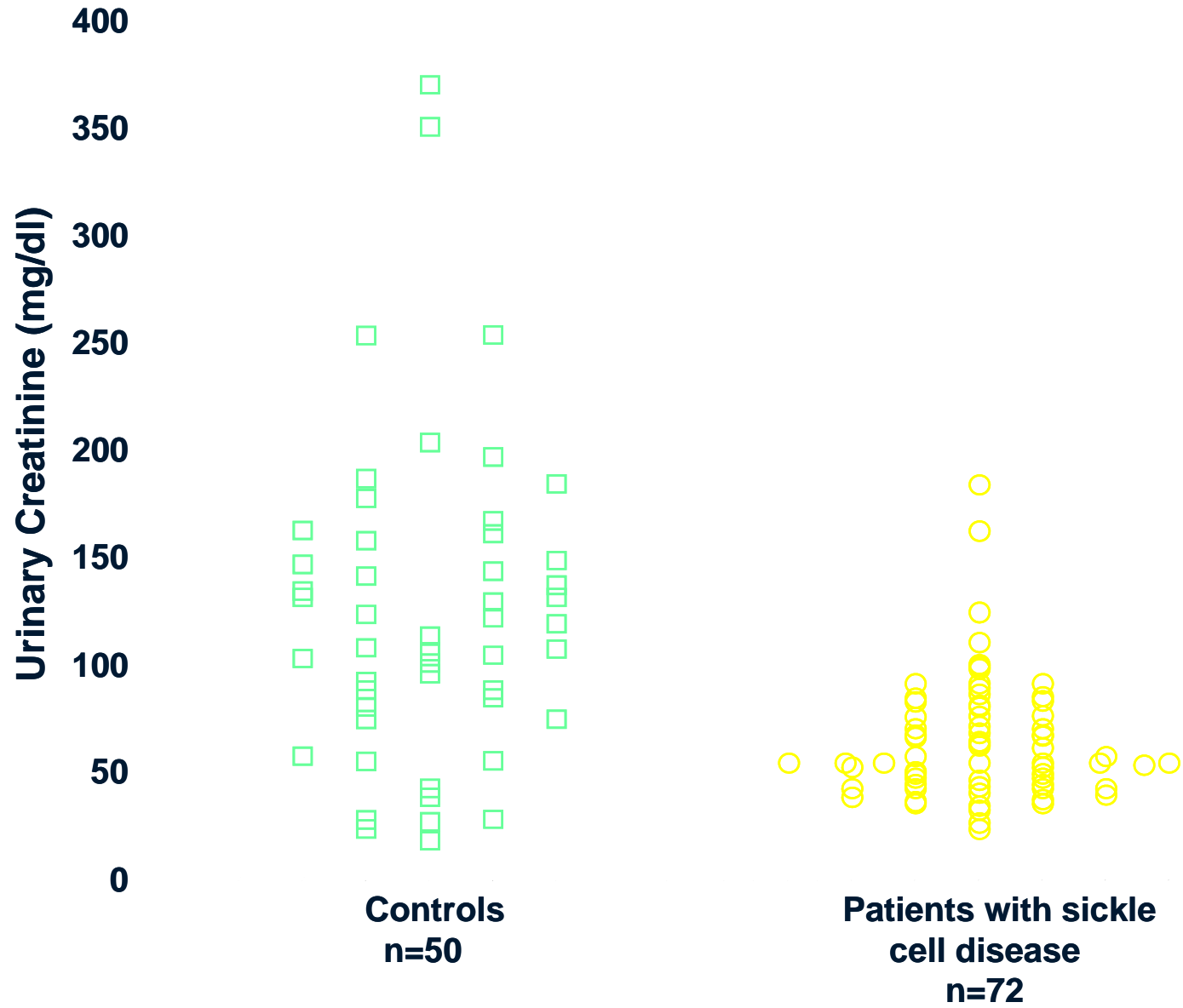
Insuficiência renal crônica

- ◆ **prognóstico ruim : diminui sobrevida, deterioração do quadro clínico**
- ◆ **início insidioso**
- ◆ **piora da anemia**

Exames Complementares

◆ **Urina**

- ↓ densidade urinária
- proteinúria, hematúria, cilindúria
- ↑ aumento do clearance de creatinina (em torno de 160ml/min)
 - hiperfluxo renal
 - ↑ maior secreção de creatinina pelos túbulos proximais
- progressão da doença renal: ↓ clearance de creatinina



Exames Complementares

◆ **Sangue**

- **Hiponatremia**
- **Hiperpotassemia**
- **Hipoproteinemia**
- **↓ uréia**
- **↓ creatinina (↓ massa muscular, ↑GFR, hipersecreção)**

- ***Verificar aumento níveis basais de creatinina (3x/ano)***

Alterações Radiológicas

◆ *Urografia excretora*

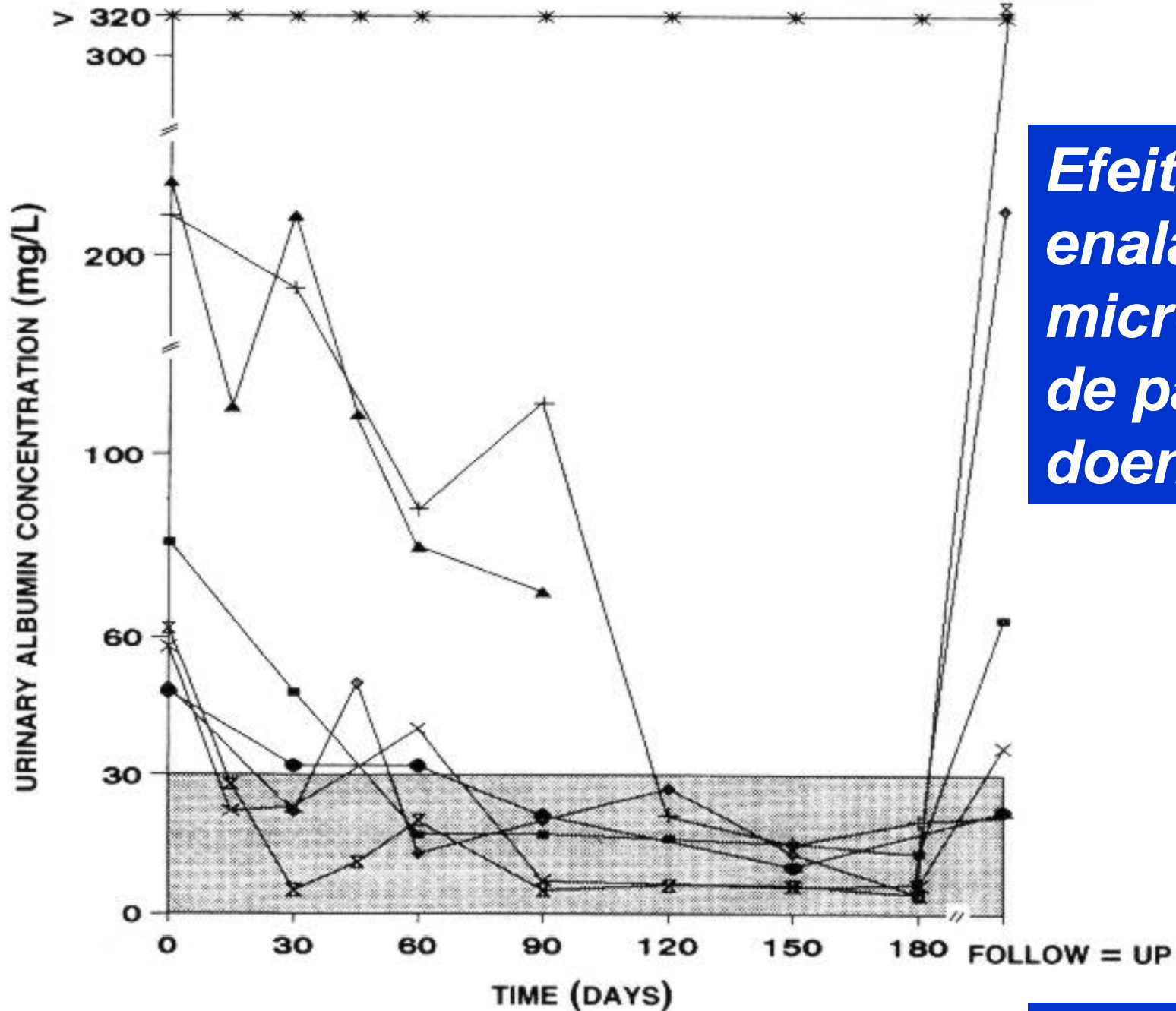
- cistos caliciais
- necrose papilar
- esclerose cortical
- **utilização de contraste:** diluir previamente a Hb S

◆ *Ultrassom*

- Normal na infância
- adultos jovens: rins aumentados
- indivíduos com mais de 40 anos: rins atrofiados

Tratamento

- ◆ **ingestão de líquidos para repor a perda devido à hipostenúria**
- ◆ **hidratação parenteral nos casos de infartos renais**
- ◆ **alarme noturno para enurese**



Efeito de 5 mg enalapril/d na microalbuminúria de pacientes com doença falciforme

Aoki et al, Am J Med, 1995

Efeito do enalapril na função renal de pacientes com doenças falciformes

TABLE

Clinical and Laboratory Data (Mean \pm SD) for Patients With Sickle Cell Anemia Before and During Enalapril Treatment and 2 Years After Discontinuation of the Drug (Follow-Up)

	Controls (n = 10)	Sickle Cell Anemia Patients (n = 8) Enalapril Treatment		
		Before	After 6 Months	Follow-Up
MAP (mm Hg)	86.9 \pm 8.6	70.4 \pm 5.5 [†]	61.7 \pm 3.4 [*]	72.2 \pm 6.9
Ks (mEq/L)	4.5 \pm 0.2	5.0 \pm 0.6	5.5 \pm 1.0	5.2 \pm 0.8
FEK (%)	4.2 \pm 1.1	2.1 \pm 1.0 [‡]	2.1 \pm 0.7	2.2 \pm 1.0
FELi (%)	28.8 \pm 9.1	10.9 \pm 6.16 [§]	21.1 \pm 16.3	—
FENa (%)	0.9 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	0.6 \pm 0.3	0.7 \pm 0.3
CreatCl (mL/min)	109 \pm 19	178 \pm 58 [†]	175 \pm 46	180 \pm 50

^{*}Significantly lower ($P = 0.004$) when compared to before or follow-up values.

[†] $P = 0.002$ vs. controls.

[‡] $P = 0.014$ vs. controls.

[§] $P = 0.001$ vs. controls.

Significantly different when compared to controls.

MAP = mean arterial pressure; Ks = serum potassium; FEK = fractional excretion of potassium; FELi = fractional excretion of lithium; FENa = fractional excretion of sodium CreatCl = creatinine clearance.

*Uso prolongado de inibidores da enzima
conversora da angiotensina (iACE) – 36 meses*

Resultados preliminares

- * 14 pacientes SS (idade média \pm DP= 32.9 \pm 10.1 anos, variando de 20 a 55)
- * albuminuria = mediana 92 μ g/min (limites 30.4 - 360)

*Uso prolongado de Enalapril
- 36 meses de enalapril-*

- ◆ **5mg VO diariamente**
- ◆ **10 mg para 1 paciente com hipertensão arterial**
- ◆ **Seguimento mínimo 30 meses (até 60 meses)**

Resultados- ***- 36 meses de enalapril-***

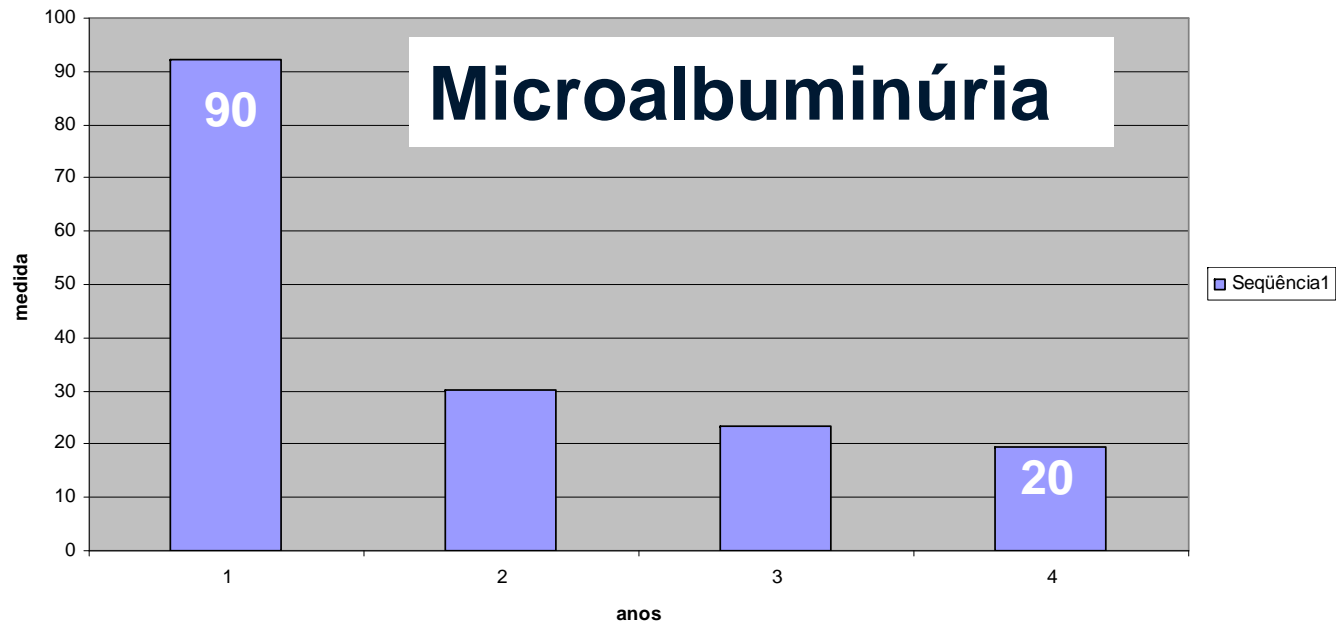
- ◆ **6 pacientes (46.2%): redução da albuminúria a níveis normais sem alteração nos níveis de creatinina e filtração glomerular**
- ◆ **4 pacientes (30.7%) : redução da albuminúria (50-70%), sem atingir níveis normais e sem alteração na creatinina e filtração glomerular**
- ◆ **3 pacientes (23.1%): Pouca redução ou aumento nos níveis de albuminúria, com aumento da creatinina (60-100%) ou redução da filtração glomerular (30-100%)**
- ◆ **1 paciente perdeu o seguimento**

Função Renal

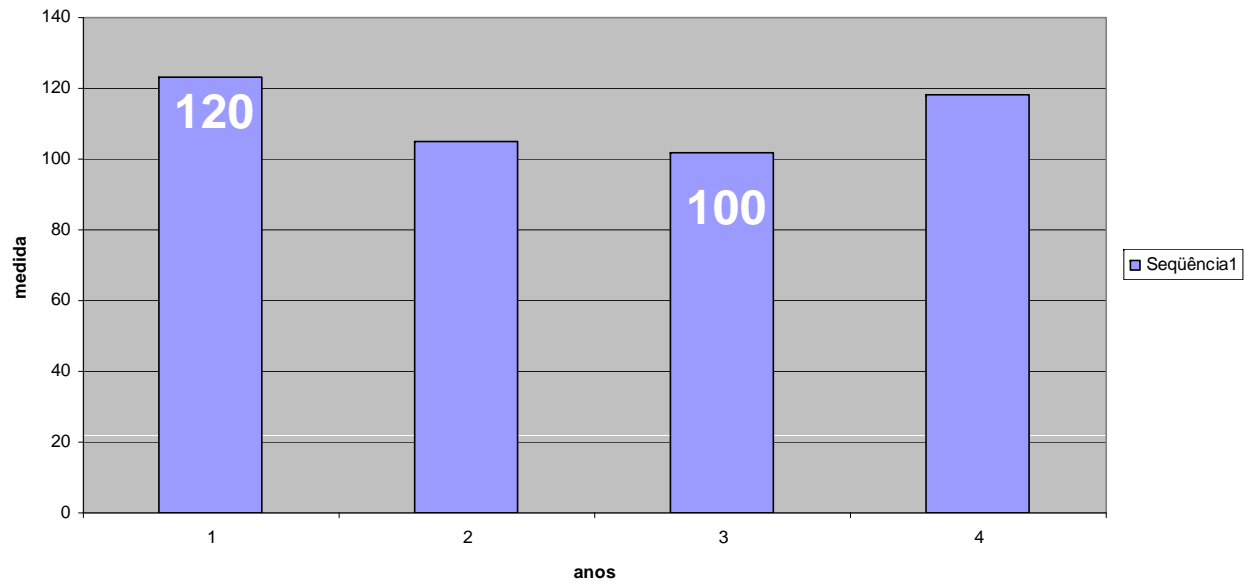
- 36 meses de enalapril-

- ◆ **Tendência à redução da Filtração Glomerular após 18 meses (106.0 vs 123.0ml/min/1.73m², $P=0.06$)**
- ◆ **A creatinina sérica aumentou significativamente no período**

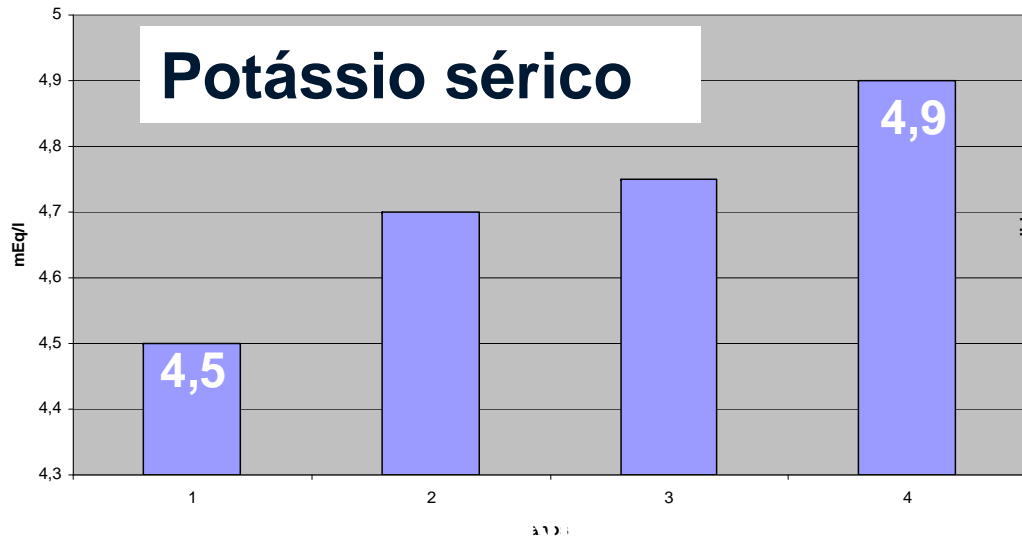
microalbuminuria



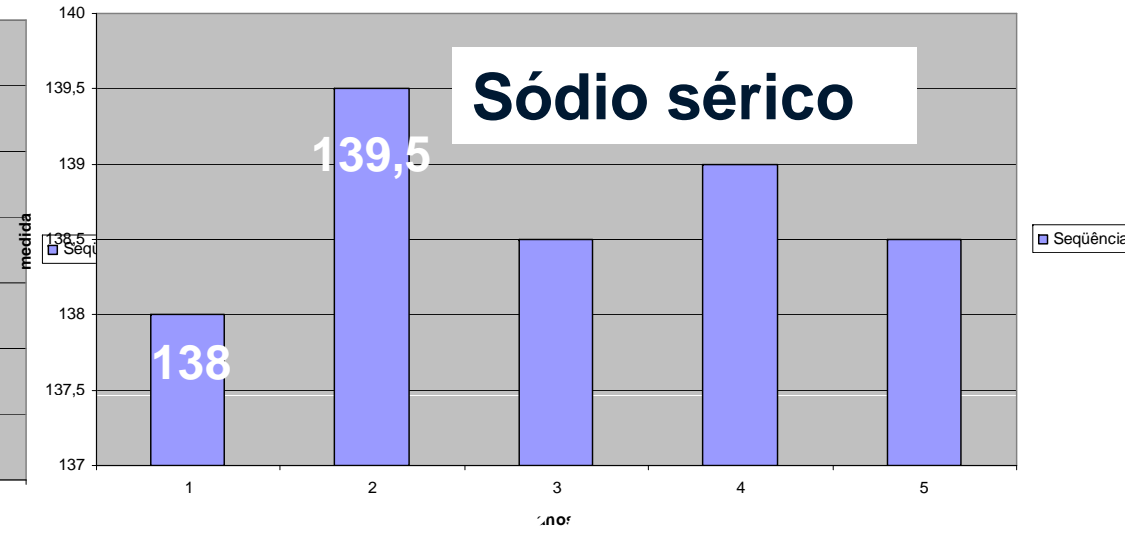
Filtração Glomerular/EDTA^{Cr}



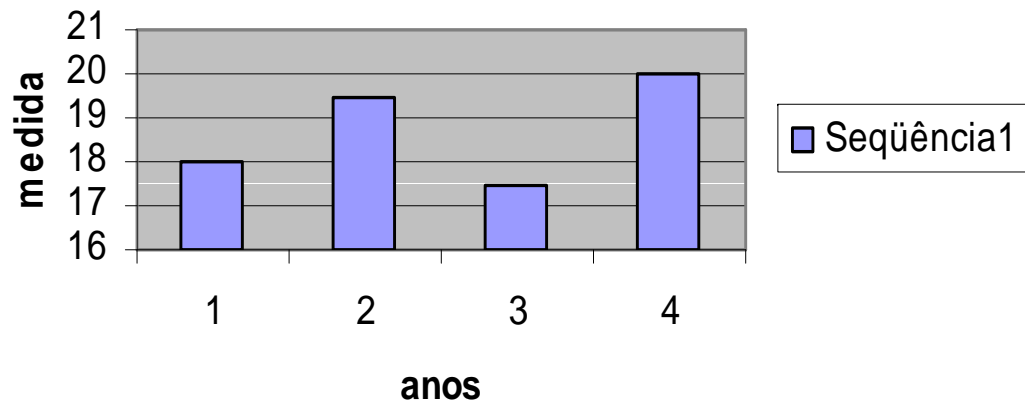
potássio sérico



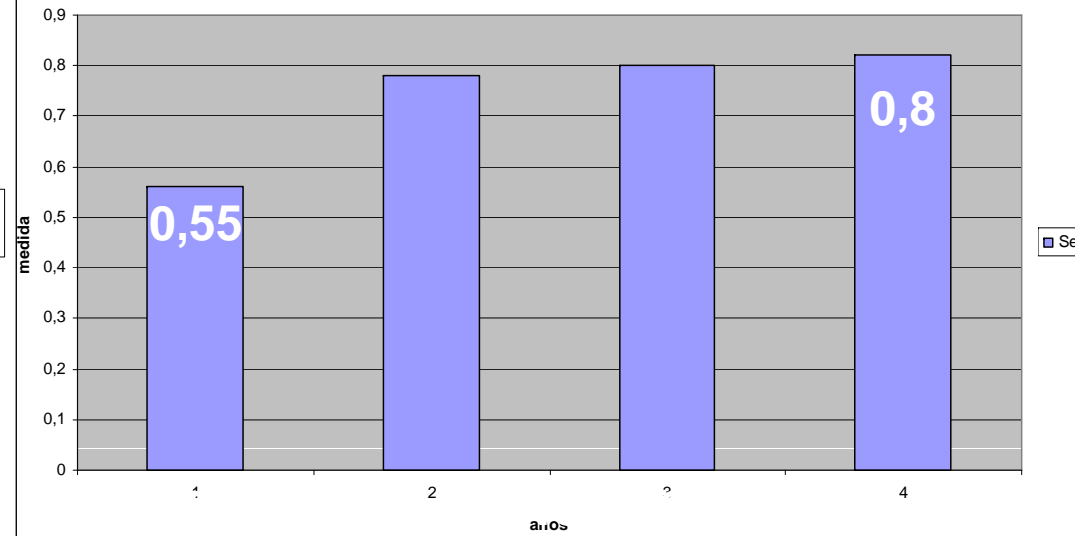
sódio



ureia



Creatinina sérica



Função Cardíaca

- 36 meses de enalapril-

Nenhuma diferença significativa em

- ◆ **Frequência cardíaca**
- ◆ **Fração de ejeção**
- ◆ **Diâmetro de aorta**
- ◆ **Dimensão de átrio esquerdo**
- ◆ **Diâmetro diastólico de VE**
- ◆ **Diâmetro sistólico de VE**
- ◆ **Encurtamento de VE**

Função Cardíaca

- 36 meses de enalapril-

- ◆ ***Não houve remodelamento cardíaco no grupo tratado***
- ◆ ***Grupo sem tratamento com enalapril***
 - ***Aumento da massa miocárdica***
 - ***Dilatação de câmaras***

Enalapril therapy and cardiac remodelling in sickle cell disease patients. Lima et al, Acta Cardiologica 2008; 63:599-602.

Variables (reference interval)	Untreated group			Enalapril treated group		
	Baseline values	Values after 36 months	<i>P</i> value	Baseline values	Values after 36 months	<i>P</i> value
MBP (70-100 mmHg)	80 (73-102)	83 (67-103)	0.67	90 (79-110)	83 (70-97)	0.02
LVM (94-276 g)	176.8 (96.3-255.3)	240 (164.0-326.0)	0.01	171.9 (107.4- 217.9)	221.0 (87.8-383.0)	0.08
LVMI (g/m²)	122.0 (64.3-154.5)	137.3 (109.0-205.0)	0.04	122.6 (86.4-163.2)	155.5 (63.2-229.5)	0.31
LVSD (25-40 mm)	33.0 (25.0-38.0)	30.0 (28.0-38.0)	0.99	33.0 (28.0-39.0)	32.0 (24.0-35.0)	0.15
IVDD (35-56 mm)	49.0 (40.0-60.0)	52.0 (46.0-56.0)	0.51	53.0 (45.0-58.0)	49.0 (41.0-61.0)	0.55
LVEF (> 58%)	65.6 (58-78.2)	69.1 (58.0-77.0)	0.50	69.0 (64.0-75.0)	69.0 (64.0-74.0)	0.72
PWT (7-11 mm)	8.0 (7.0-10.0)	10.0 (9.0-12.0)	0.01	8.0 (7.0-11.0)	10.0 (7.0-12.0)	0.12
SWT (7-11 mm)	9.0 (7.0-10.0)	10.0 (9.0-12.0)	0.01	8.0 (6.0-11.0)	10.0 (7.0-13.0)	0.10
LAD (20-40 mm)	35.0 (29.0-48.0)	39.0 (31.0-45.0)	0.31	36.0 (27.0-42.0)	36.0 (29.0-46.0)	0.47
AD (20-37 mm)	28.0 (27.0-31.0)	33.0 (27.0-35.0)	0.01	27.0 (24.0-38.0)	29.0 (23.0-42.0)	0.26

Vasos da conjuntiva e retina

- 36 meses de enalapril-

- ◆ **Piora nas anormalidades de conjuntiva e retina em 30% dos pacientes, semelhante ao observado em controles que não utilizaram iACE**

Conclusão

- 36 meses de enalapril-

Estes resultados sugerem que o uso prolongado de iECA em pacientes com anemia falciforme:

- ◆ **Tem efeito benéfico sobre a função renal**
- ◆ **Previne remodelamento excêntrico do miocárdio**
- ◆ **Não previne as alterações oculares .**

Tratamento

Hematúria

- ◆ **hidratação parenteral com grandes volumes de fluidos**
- ◆ **alcalinização da urina**
- ◆ **repouso**
- ◆ **se necessário, diuréticos para manter o fluxo urinário alto**
- ◆ **se houver queda do hematocrito > transfusão de hemácias**
- ◆ **se necessário exsanguíneo transfusão**
- ◆ **outras medidas**
 - **DDAVP 0.3ug/kg 12/12 horas e depois a cada 24 horas**
 - **Acido epsilon aminocapróico - 6 a 8 g/dia > pode causar obstrução uretral: Paciente deve estar internado, em repouso com hidratação abundante sob constante vigilância**

Tratamento

Infeções

- ◆ antibióticos específicos
- ◆ iniciar com ciprofloxacina, sulfa-trimetropim ou ampicilina enquanto se aguarda resultado da urocultura

Acidose ou gota

- ◆ acidose metabólica > bicarbonato de sódio
- ◆ demonstração de cristais de ácido úrico na articulações > alopurinol e antiinflamatórios

Tratamento

Hipertensão arterial

- ◆ **Inibidores da enzima conversora da angiotensina**
 - **Ideal para pacientes com proteinúria e hiperfluxo,**
 - **Cuidado**
 - hiperpotassemia
 - piora função renal (para pacientes com aumento de creatinina)
- ◆ **beta-bloqueadores**
- ◆ **bloqueadores do canal de cálcio**
- ◆ **cuidado com diuréticos (desidratação)**

Tratamento

Insuficiência renal crônica

- ◆ ***Creatinina < 4 mg/ml e uréia < 80mg/ml
> medidas conservadoras***
- ◆ ***Diálise peritoneal***
- ◆ ***Hemodiálise***
- ◆ ***Transplante de rim***

Tratamento

Insuficiência renal crônica

- ◆ *Eritropoetina altas doses*
 - *(300-350U/kg 3 vezes/semana)*
- ◆ *EPO + hidroxiureia*
 - *> maior sobrevida das hemácias*

Conclusão

As doenças falciformes afetam o rim por mecanismos agudos e insidiosos

- **Necrose medular ou papilar**
 - **Defeitos tubulares**
 - **Hiperperfusão e hipertrofia glomerular**
-
- ◆ **Significante morbidade e progressão para estágio final**
 - ◆ **Transplante de rim pode oferecer vantagens na sobrevida**

? iACE podem promover proteção renal e evitar a progressão da doença

Manter pressão arterial em níveis basais

Agradecimentos

- ◆ **Adriana A. Ueti**
- ◆ **Allan O. Santos**
- ◆ **Andre Fattori**
- ◆ **Carmem S P Lima**
- ◆ **Célia Garlipp**
- ◆ **Eduardo Rocha**
- ◆ **Fernando F Costa**
- ◆ **Kleber Franchini**
- ◆ **Oswaldo M. Ueti**
- ◆ **Paula Bottini**