

Luciana Guedes Carvalho de Araújo



Estudo comparativo das taxas de filtração glomerular obtidas através da cistatina-C e creatinina no acompanhamento da função renal em pacientes com bexiga neurogénica por infecção pelo HTLV-I

**Universidade Fernando Pessoa
Porto Portugal
2020**

Luciana Guedes Carvalho de Araújo



Estudo comparativo das taxas de filtração glomerular obtidas através da cistatina-C e creatinina no acompanhamento da função renal em pacientes com bexiga neurogénica por infecção pelo HTLV-I

**Porto Portugal
2020**

Estudo comparativo das taxas de filtração glomerular obtidas através da cistatina-C e creatinina no acompanhamento da função renal em pacientes com bexiga neurogénica por infecção pelo HTLV-I

Luciana Guedes Carvalho de Araújo

Assinatura:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos de obtenção do grau de mestrado em novembro 2020.

SUMÁRIO

A avaliação da função renal é imprescindível na prática clínica para a garantia da homeostase. A busca de marcadores sensíveis aos primeiros indícios de lesão renal é um importante desafio da medicina laboratorial, especialmente em grupos mais suscetíveis, tais como diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares e doenças neurológicas, dentre elas, a mielopatia por HTLV-I. Na mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (*HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis – HAM/TSP*) observa-se disfunção vesical com origem no comprometimento da medula toracolombar resultando, na maioria das vezes, em bexiga neurogênica. Diante deste contexto, é recomendado avaliar periodicamente a função renal do portador sintomático de HTLV-I com bexiga neurogênica a fim de melhorar o manejo urológico e preservar a função renal.

Este trabalho objetivou comparar os resultados de cistatina C e da creatinina sérica, através da avaliação de dados retrospectivos em prontuário eletrônico, de pacientes adultos portadores de HAM/TSP com diagnóstico de bexiga neurogênica atendidos no Hospital SARAH Salvador (Bahia, Brasil) no período de 2002 a 2018. Este estudo realizou análise comparativa das taxas de filtração glomerular (TFG) obtidas através da cistatina-C e creatinina usando as fórmulas CKD-EPI recomendadas pelo guideline de doenças renais crônicas da KDIGO. Conclui-se que os resultados de TFG não demonstraram concordância entre si e ressalta-se que os resultados obtidos pela cistatina apresentam resultados inferiores de TFG antecipando as condutas clínicas de manejo do paciente.

SUMMARY

The evaluation of renal function is essential in clinical practice to guarantee homeostasis. The search for markers sensitive to the first signs of kidney injury is an important challenge for laboratory medicine, especially in more susceptible groups, such as diabetics, patients with cardiovascular diseases and neurological diseases, among them, HTLV-I myelopathy. In myelopathy associated with HTLV/tropical spastic paraparesis (HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis - HAM/TSP) bladder dysfunction is observed, originating in the involvement of the thoraco-lumbar spinal cord, resulting, in most cases, in neurogenic bladder. Given this context, it is recommended to periodically assess the renal function of the symptomatic HTLV-I carrier with neurogenic bladder in order to improve urological management and preserve renal function.

This study aimed to compare the results of cystatin C and serum creatinine, through the evaluation of retrospective data in electronic medical records, of adult patients with HAM/TSP diagnosed with neurogenic bladder treated at Hospital SARAH Salvador (Bahia, Brazil) in the period of 2002 to 2018. This study performed a comparative analysis of glomerular filtration rates (GFR) obtained through cystatin-C and creatinine using the CKD-EPI formulas recommended by the KDIGO chronic kidney disease guideline. It is concluded that the GFR results did not show agreement with each other and it is noteworthy that the results obtained by cystatin show lower GFR results in anticipation of the clinical management of the patient.

DEDICATÓRIA

A meu pai, José Mário de Araújo (*in memoriam*), primeiro mentor farmacêutico que me guiou pelos caminhos da “alquimia laboratorial”, do incentivo ao estudo e retidão moral e das relações humanas.

ÍNDICE

SUMÁRIO	ii
SUMMARY	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
SIGLAS.....	vii
I. INTRODUÇÃO.....	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
1. Importância dos biomarcadores de função renal.....	6
2. Creatinina sérica e equações de taxa de filtração glomerular (TFG).....	7
3. Recomendações da <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) sobre a Doença Renal Crônica (DRC).....	15
i. Utilização dos marcadores de lesão do parênquima renal no estadiamento da DRC	17
4. Doença Renal Crônica	18
5. O HTLV.....	21
i. Distribuição do HTLV no mundo	22
ii. Estrutura e replicação viral.....	23
iii. Patogênese da infecção HAM/TSP	26
iv. Diagnóstico laboratorial.....	28
v. Manifestação clínica do HTLV-I	31
vi. Paraparesia espástica tropical e mielopatia associada ao HTLV.....	32
7. O processo da micção e a bexiga neurogênica	35
i. Tratamento da bexiga neurogênica	37
III. MATERIAL E MÉTODOS.....	38
1. Seleção da amostragem.....	38
2. População alvo.....	39
i. Critérios de inclusão.....	39
ii. Critério de exclusão.....	40
3. Desfecho primário	40
4. Métodos Laboratoriais.....	40
i. Método de triagem para HTLV	42
5. Análise Estatística	43
6. Obtenção das taxas de filtração glomerular	44
IV. RESULTADOS.....	47
1. Resultados médios da TFG nos grupos caso e controle	47
2. Avaliação dos tratamentos estatísticos	48
i. Caracterização da distribuição da TFG: ponto de corte 60 ml/min 24h.....	51
ii. Caracterização da distribuição da TFG: classificação KDIGO.....	53
V. CONSIDERAÇÕES FINAIS/DISCUSSÕES.....	57
VI. CONCLUSÃO	58
VII. REFERÊNCIA	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figure 1: Fórmulas CKD-EPI	10
Figure 2: Estrutura dimérica da cistatina C em representação 3D.	12
Figure 3: Equações para TFG baseadas na cistatina C.....	14
Figure 4: Categorias de Albuminúria na DRC	17
Figure 5: Critérios para diagnóstico da Doença Renal Crônica (DRC)	18
Figure 6: Categorias de prognóstico da DRC pela TFG e albuminúria.	19
Figure 7: Diagrama de recomendações do Ministério da Saúde Brasil.....	21
Figure 8: Distribuição geográfica do HTLV. As áreas em destaque são consideradas endêmicas para a infecção pelo vírus.....	23
Figure 9: Desenho esquemático de estrutura de retrovírus.	24
Figure 10: Modelo da replicação viral 1.	26
Figure 11: Identificação de faixas reativas HTLV-I/II.....	30
Figure 12: Potencial patogénico do HTLV-1.	32
Figure 13: Critérios clínico e laboratorial da HAM/TSP.	34
Figure 14: Neurofisiologia da micção.	35
Figure 15: Tipos de bexiga neurogénica.	36
Figure 16: Esquema genérico da metodologia de Western blot.....	42
Figure 17: Boxplot das variáveis TFG x Grupos Caso e Controle.....	50
Figure 18: Associação entre os resultados das fórmulas.....	51
Quadro 1: Interpretação de resultados conforme Organização Mundial da Saúde.....	31
Quadro 2- Critérios de inclusão e exclusão.	44
Tabela 1: Caracterização demográfica da amostra- grupo caso e grupo controle.....	45
Tabela 2: Tabela comparativa das TFG entre pacientes casos e grupo controle.....	47
Tabela 3: Análise comparativa entre grupo casos e grupo controle a partir do ponto de corte 60 mL/min24h.....	52
Tabela 4: Avaliação da concordância entre as fórmulas.....	53
Tabela 5: Tabela de concordância entre os estadiamentos da TFGcis e TFG creacis.....	53
Tabela 6: Tabela de concordância entre os estadiamentos da TFGcis e TFG crea.	54
Tabela 7: Análise concordância comparativa entre TFG crea x TFG creacis.....	55
Tabela 8: Avaliação percentual de concordância pelo estadiamento KDIGO 2012	56
Gráfico 1: Concordância pelo estadiamento KDIGO 2012.....	56

SIGLAS

HTLV-I	Human T cell lymphotropic virus type 1
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
Cr-EDTA	EDTA marcado com Crómio radiotivo
DRC	Doença renal crónica
DTPA	Ácido etilenodiaminopentacético
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
Etfg	Estimativa da taxa de filtração glomerular
HAM/TSP	HTLV- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis
HIV	Acquired Immunodeficiency Syndrome
IDMS	Espectrometria de massa com diluição isotópica
KDIGO	Kidney disease: Improving global outcomes
MDRD	Modificação Dietética na Doença Renal
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxas de filtração glomerular

**Estudo comparativo dos resultados de cistatina-C e creatinina no
acompanhamento da função renal em pacientes adultos com bexiga neurogénica
por infecção pelo HTLV-I**

Universidade Fernando Pessoa-Porto-Portugal

Professores orientadores

Prof. Dr José Catita e Prof. Dr. Sérgio Barreira

Coorientação: Dra Elaine Coutinho Netto e Est. Alfredo Carlos da Silva

Mestranda Luciana Guedes Carvalho de Araújo

I. INTRODUÇÃO

O HTLV-I – “*Human T cell lymphotropic virus type 1*” foi o primeiro retrovírus humano descrito tendo sido associado com a leucemia de células T do adulto (ATL) em 1977 no Japão (Brasil, 2003). Em 1985, foram publicados estudos relativos a casos de pacientes na Martinica e no Japão com quadro clínico de paraparesia espástica que apresentaram anticorpos IgG contra HTLV-I no soro (ref. destes estudos?). Após estes estudos, outros casos semelhantes foram relatados na Jamaica, Colômbia e Brasil (Proietti, 2015). Na sequência destes estudos, o HTLV-I foi indicado como agente causal da mielopatia (“*HTLV- associated myelopathy*” -HAM) (“*Tropical spastic paraparesis*” - TSP) na década de 80 (Santos and Lima, 2005). A forma de transmissão do vírus ocorre por três vias: horizontal (contato sexual), vertical (através do parto e aleitamento materno) e parenteral (transfusão de hemoderivados e compartilhamento de seringas) (Proietti, 2015). Vários fatores têm sido avaliados como determinantes para a progressão da patologia tais como a via de transmissão, a magnitude da resposta imunológica especialmente das células CD8⁺ e o polimorfismo dos genes HLA, porém estes mecanismos ainda não estão bem estabelecidos (Ribas and Melo, 2002). Outro fator relevante é que do total de pacientes infectados, apenas 5% dos indivíduos

desenvolvem as manifestações clínicas (Ribas and Melo, 2002). Os sintomas neurológicos são os mais frequentes e decorrem do processo inflamatório crônico às custas da migração linfocitária ao sistema nervoso central (SNC) com progressão lenta e insidiosa tendo como manifestação mais frequente a paraparesia espástica (HAM-TSP) (Proietti, 2015). A HAM-TSP está associada à fraqueza muscular dos membros inferiores e espasticidade com distúrbios esfínterianos e sensitivos, bexiga neurogénica, disfunção sexual e constipação intestinal (Dourado *et al.*, 2003; Proietti, 2015).

Os rins desenvolvem importante papel nas funções de excreção metabólica, regulação eletrolítica, produção hormonal e regulação dos níveis pressóricos, sendo essencial para a manutenção da homeostase fisiológica (Dusse *et al.*, 2017). Os testes laboratoriais devem possibilitar o diagnóstico, prognóstico e monitorização das doenças renais. O laboratório tem papel importante na escolha das metodologias adequadas ao perfil populacional e objetivo clínico da unidade de saúde (Sodré, Costa and Lima, 2007; Dusse *et al.*, 2017). A creatinina é o marcador renal mais utilizado mundialmente devido à técnica de medição simples, de fácil padronização e baixo custo. A determinação da creatinina em amostras de urina de 24 horas e o uso de fórmulas matemáticas baseadas na creatinina sérica melhoram o desempenho deste marcador (Dalton, 2011).

A bexiga neurogénica é uma disfunção do trato urinário que repercute em alterações vesico-esfínterianas e os sintomas variam de acordo com o tipo de acometimento neurológico. As lesões no córtex cerebral podem reduzir o estímulo inibidor ao centro pontíneo ocasionando poliaciúria, urgência miccional ou incontinência. Na lesão medular é observada falta de coordenação entre a bexiga e esfíncter interno resultando em obstrução à micção e refluxo urinário resultando em perda de complacência e contrações vesicais involuntárias. Os sintomas mais frequentes associados à bexiga neurogénica são urgência miccional, esvaziamento incompleto da bexiga, nictúria e infecções urinárias podendo resultar em falência renal (Rocha and Gomes, 2010).

Durante décadas, a insuficiência renal foi o fator de maior implicação na mortalidade dos pacientes com lesão medular. Com o avanço tecnológico dos exames de diagnóstico de imagem foi possível compreender a fisiopatologia da bexiga neurogénica auxiliando na escolha da melhor alternativa de tratamento dos pacientes (Andrade, 2012). O estudo

urodinâmico faz parte da propedêutica urológica e deve ser avaliado em conjunto com a anamnese, o exame físico, exames laboratoriais e de imagem. O manejo vesical é relevante na prevenção de danos ao trato urinário superior e impactam diretamente na qualidade de vida do paciente. O objetivo do acompanhamento urológico é preservar a continência e estabelecer estratégias para independência social, conforto e melhoria na percepção geral do paciente quanto a saúde mental (Weld *et al.*, 2000; Andrade, 2015).

Na HAM/TSP observa-se lesão neurológica e comprometimento inflamatório tóraco-lombar resultando em bexiga neurogênica (Proietti, 2015). Diante deste contexto, fica evidenciada a necessidade de estudos que procurem avaliar os melhores marcadores de função renal. Conforme estudo com pacientes com bexiga neurogênica foi verificado que eles apresentam maior risco de desenvolver falência renal quando comparado com a população em geral (Macdiarmid *et al.*, 2000). Tem sido recomendada, aos laboratórios clínicos, a revisão de artigos, análise de estudos meta analíticos e *guidelines* com o objetivo de padronizar os critérios laboratoriais de diagnóstico, acompanhamento do tratamento dos pacientes baseados em indicadores bioquímicos como a taxa de filtração glomerular (TFG) e exame urodinâmico (Mingat *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de novos biomarcadores renais, como a cistatina, tem sido alvo de pesquisa e produção de *guidelines* nas mais diversas sociedades médicas em todo o mundo objetivando garantir um diagnóstico precoce, estratificação de riscos e prognóstico de lesão renal (Gabriel, Nishida and Kirsztajn, 2011). As fórmulas matemáticas são propostas para aumentar a sensibilidade da TFG sem a necessidade de coletar urina durante 24 horas ou utilizar metodologias invasivas com marcadores exógenos (Dalton, 2011; Dusse *et al.*, 2017). Na prática clínica, as fórmulas de Cockcroft-Gault e a MDRD (Modificação Dietética na Doença Renal) que utilizam a creatinina são amplamente utilizadas, porém a fórmula CKD-EPI 2009 surge no *guideline* da KDIGO versão 2013 ('KDIGO', 2013) no documento "Diretrizes para Avaliação e Manuseio da DRC" (Kirsztajn *et al.*, 2014). Desde então, as fórmulas tem sido amplamente recomendadas pelas sociedades médicas e reportadas na literatura como melhor estimativa da TFG (Abensur, Yu and Burdmann, 2012; Jadoul, Wiecek and Van Biesen, 2012; Dusse *et al.*, 2017; Porto *et al.*, 2017; Goto *et al.*, 2018).

Neste trabalho, objetivou-se comparar as taxas de filtração dos pacientes utilizando as fórmulas CKD-EPI 2009 utilizando a creatinina, cistatina e ambas conjugadas

respectivamente, sem a utilização de um padrão-ouro, uma vez que a exatidão de ambas as técnicas já é adequadamente avaliada e bem documentada na literatura (Stevens *et al.*, 2008; Eriksen *et al.*, 2010).

O presente trabalho trata-se de primeiro estudo a avaliar resultados de cistatina e creatinina sérica em pacientes adultos portadores sintomáticos de HTLV-I com diagnóstico de bexiga neurogénica. Este estudo foi realizado com dados laboratoriais de pacientes atendidos no Hospital SARAHA Salvador (Bahia, Brasil) no período de 2002 a 2018 com resultados de creatinina e cistatina. O Hospital SARAHA-Salvador conta com uma equipa de neuro-reabilitação em lesões medulares congénitas ou adquiridas de origem traumática ou não traumática. Os programas de reabilitação são individualizados e organizados de forma dinâmica e contextualizada, de acordo com o potencial de recuperação funcional. Desde 2002, o Hospital SARAHA Unidade-Salvador (Bahia, Brasil) acompanhou aproximadamente 890 pacientes infectados por HTLV-I no programa de neuro-reabilitação em lesão medular. Diante do perfil da população atendida, surgiu a necessidade de comparar e avaliar o desempenho dos marcadores renais mais utilizados neste serviço: creatinina e cistatina com o propósito de sugerir melhorias no perfil preventivo da lesão renal, na qualificação do atendimento da assistência resultando em benefícios clínicos dos pacientes atendidos no Hospital e populações futuras.

O levantamento bibliográfico realizado para este trabalho aponta diferenças no desempenho das fórmulas CKD-EPI de acordo com o perfil da populacional. Alguns estudos reportam melhor desempenho da fórmula conjugada (creatinina e cistatina C) como citado nos trabalhos de Bashin e Stevens, em população HIV positiva e portadores de DRC, respectivamente (Stevens *et al.*, 2008; Bhasin *et al.*, 2013). Em ambos os estudos foi relatado melhor desempenho na equação CKD-EPI cistatina e da fórmula conjugada quando comparada à baseada na creatinina. Num estudo comparativo, que teve como público-alvo a população geral, conclui-se não haver benefício no uso da TFG da cistatina quando comparada ao desempenho das fórmulas utilizando a creatinina sérica. Neste estudo não foi estratificada a população por grupos conforme a massa muscular por exemplo (Eriksen *et al.*, 2010). Outro estudo comparativo foi realizado em indivíduos negros adultos da África do Sul com diferentes estágios de DRC utilizando como padrão ouro clearance Cr-EDTA para avaliação do desempenho

das fórmulas CKD-EPI utilizando a creatinina e cistatina entre outras fórmulas anteriores. A conclusão deste estudo evidenciou menor imprecisão da fórmula da cistatina frente ao padrão ouro quando comparada com o desempenho da TFG creatinina. Ficou evidenciada também a relevância da utilização da fórmula baseada na cistatina naquela população especialmente nos estágios iniciais da doença. Importante ressaltar que tanto no estudo de Hendrick(van Deventer *et al.*, 2011) quando no de Bashin (Bhasin *et al.*, 2013), a fórmula baseada na cistatina apresentou melhor desempenho na população HIV positiva razão de que os autores pontuam que a redução da massa muscular é fator relevante na escolha da fórmula a ser utilizada.

Não foi encontrado nenhum estudo comparativo das TFGs (CKD-EPI, 2014) especificamente para a população HTLV positivo com HAM/TSP como fator de risco para DRC e bexiga neurogénica. As buscas foram realizadas nas bases de dados referenciais PUBMED/MEDLINE com as palavras-chaves: Cistatina C X função renal ou rins X HTLV-1; bexiga neurogénica; insuficiência renal (explicar melhor o cruzamento das palavras). Desta forma fica evidente a necessidade de produzir estudos sobre o uso dos marcadores renais neste perfil de pacientes.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Importância dos biomarcadores de função renal

A avaliação da função renal é imprescindível para a prática clínica devido a relevância dos rins na garantia da homeostase. O equilíbrio hidro-eletrolítico é garantido pela fisiologia renal diferenciada composta pela cápsula de Bowmann, túbulos proximal, distal e túbulo coletor. Estas estruturas sob a regulação hormonal, como o sistema renina-angiotensina, hormona antidiurética entre outras substâncias, garantem as trocas iônicas contra o gradiente de concentração resultando na absorção e excreção de substâncias e iões que garantem a manutenção da vida. O desenvolvimento de patologias como a insuficiência renal aguda e crónica repercute-se diretamente na qualidade de vida de pacientes e familiares, exigindo treino e especialização das equipas de assistência à saúde além de causar relevante impacto social e económico para o indivíduo, previdência pública e segurança social do país (Mingat *et al.*, 2013; Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Neste contexto, torna-se necessário identificar marcadores laboratoriais sensíveis aos primeiros indícios de lesão renal, especialmente em grupos mais suscetíveis, tais como pacientes diabéticos, portadores de doenças cardiovasculares e doenças neurológicas dentre elas, portadores de HAM/TSP. Os marcadores laboratoriais de função renal são de grande relevância na investigação de rotina, diagnóstico e estadiamento das patologias renais, acompanhamento do tratamento da insuficiência renal crónica e nos ajustes terapêuticos dos mais variados fármacos. Importante ressaltar a relevância político-social e impacto na Segurança Social da DRC especialmente em casos mais avançados onde os pacientes carecem de tratamentos de diálise e farmacológicos dispendiosos para o Estado, além da perda de capacidade laboral do indivíduo (Sodré, Costa and Lima, 2007).

Na prática clínica, a avaliação da função renal é feita pelas dosagens séricas de creatinina, cistatina e uréia, sendo que esta última não permite a precisa avaliação da taxa de filtração glomerular (Dalton, 2011; Gabriel, Nishida and Kirsztajn, 2011). A determinação da uréia sofre direta influência do estado de hidratação do indivíduo, da dieta e alta retrodifusão tubular. A mensuração da TFG objetiva estimar o quantitativo de néfrons funcionais no sistema urinário. Conceitualmente, a TFG é a medida da

depuração de uma substância livremente filtrada pelos glomérulos e que não sofre reabsorção ou secreção tubular. O método “gold standart” para a determinação a TFG utiliza cálculos para a depuração de substâncias exógenas radiotivas como o ^{51}Cr -EDTA, ácido dietilenotriaminopentacético, ^{125}I -iotalamato e compostos não radioativos como inulina, ioexol e iotalamato. Na rotina laboratorial, estas técnicas não se consolidaram, pois os procedimentos são invasivos, de custo elevado e pouca praticidade (Inker *et al.*, 2012).

2. Creatinina sérica e equações de taxa de filtração glomerular (TFG)

As características de um marcador biológico ideal são a sensibilidade, especificidade, ter produção endógena constante sem ser impactado por variáveis tais como idade, sexo, peso, dieta ou estados patológicos. Para que seja um marcador de função renal é necessário que seja livremente filtrado e excretado pelos rins, não sendo secretado, reabsorvido ou metabolizado pelos túbulos renais. Quando identificável na urina, este marcador deve ser estável e detectável pelos métodos laboratoriais disponíveis (Macdiarmid *et al.*, 2000).

A estimativa da taxa de filtração glomerular mais utilizada na prática clínica é obtida através de fórmulas matemáticas baseadas na concentração de creatinina sérica. A concentração da creatinina é dependente da produção pelas células musculares esqueléticas que se dá partir da creatina sendo metabolizada pelo fígado. Assim, pacientes com cirrose hepática podem ter resultados de creatinina sérica e urinária falsamente diminuídas. Uma pequena parte da creatinina tem origem na reabsorção dos alimentos pelo intestino e assim a ingestão de excessiva de carnes ou uso de suplementos de creatina podem resultar em elevação da creatinina sem origem renal. A creatinina é livremente filtrada pelos rins e apenas uma pequena fração é secretada pelos túbulos renais em condições normais. Alguns pacientes com insuficiência renal crónica, devido a redução da capacidade de filtração glomerular, podem apresentar aumento na concentração de creatinina nos túbulos com aumento da excreção tubular e diminuição sérica deste marcador (Macdiarmid *et al.*, 2000; Neri, 2010).

Desta forma, a creatinina sérica isoladamente não é um marcador ideal da função renal sendo necessário o uso de fórmulas que potencializam sua exatidão. Talvez o interferente mais relevante na avaliação da creatinina seja o impacto da diminuição da massa muscular na determinação analítica. Outros fatores como idade avançada, inanição, baixa estatura, paralisia, polimiosite, miastenia gravis afetam diretamente a concentração da creatinina sérica. É observado também diminuição dos níveis de creatinina sérica nos tratamentos prolongados de corticoterapia e na gestação, especialmente nos dois primeiros trimestres, devido ao aumento da taxa de filtração glomerular (Dalton, 2011).

Várias equações foram desenvolvidas para prever a TFG em pacientes adultos e crianças de ambos os sexos. As equações mais comumente utilizadas ainda são Cockcroft-Gault e do estudo MDRD, pois superam as limitações já apresentadas da creatinina plasmática e da TFG ao compensar matematicamente fatores como peso, sexo, altura e idade melhorando a sensibilidade do teste. Contudo, as predições fornecidas por estas equações representam um valor estimado não fornecendo a verdadeira TFG obtidas com uso de marcadores exógenos de filtração glomerular. Deste modo, todas elas possuem características próprias e desvantagens, sendo recomendável o estudo individualizado da população assistida buscando a equação que melhor se adapta ao perfil de pacientes (Dalton, 2011; Brito, Oliveira and Silva, 2016).

A equação de Cockcroft-Gault surgiu em 1973 objetivando estimar a depuração da creatinina sérica por mL/min.

Equação de Cockcroft- Gault (TFG ml/min) $(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)} \times 0,85$ (se sexo feminino)

Na elaboração desta equação não foi levada em consideração a correção pela área de superfície corporal de $1,73\text{m}^2$, por isso foi proposto, posteriormente, o uso de fator de correção de 0,85 para as mulheres devido ao menor índice de massa muscular neste grupo de indivíduos. O impacto da massa muscular nos resultados obtidos da TFG pela fórmula de Cockcroft-Gault faz com que estudos não recomendem seu uso em pacientes obesos, com perda muscular ou idosos, pois o resultado obtido superestima a TFG resultando em perda de sensibilidade aos primeiros indícios de lesão renal. Para

melhorar o desempenho da equação de Cockcroft-Gault é recomendado determinar a creatinina sérica com uso de calibrador relacionada à referência internacional que garante ser comparável à metodologia de espectrometria de massa com diluição isotópica (IDMS). Métodos não calibrados não rastreáveis ao ID-MS, em geral, produzem valores, pelo menos, 10% acima do valor real diminuindo a exatidão da fórmula (Pecoits-Filho, 2004; Brito, Oliveira and Silva, 2016).

O estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) surgiu por recomendação da *National Kidney Foundation*. Este estudo propôs o uso da equação MDRD para obtenção da TFG a partir de estudos populacionais com pacientes portadores de doença renal crônica e predominantemente de raça caucasiana.

MDRD (fórmula simplificada) = $186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$ (se mulher) $\times 1,212$ (se afro americano).

Neste estudo não foram incluídos pacientes saudáveis. O objetivo da equação MDRD é estimar a TFG e não a depuração da creatinina baseando-se comparativamente com o *gold standart* clearance de iotalamo-I125. Nesta equação são utilizados parâmetros de sexo, idade, raça além da creatinina sérica apresentando uma sensibilidade melhor que a equação de Cockcroft-Gault, pois possibilita ajuste da área de superfície corpórea. No Brasil, devido a enorme miscigenação e variação racial entre os Estados, este fator pode ser limitante na prática clínica sendo necessário realizar estudos científicos em cada região do país para adequação de valores de referência (Pecoits-Filho, 2004).

O *guideline* elaborado pela Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) em 2002 representou um impacto importante na prática da Nefrologia em todo o mundo ao apresentar um estudo de coorte com aproximadamente 1,5 milhão de indivíduos, incluindo pacientes saudáveis. A KDIGO (*Kidney disease: Improving global outcomes*) adotou as recomendações da CKD-EPI. Neste estudo, foi desenvolvida uma variante da equação MDRD ajustando parâmetros numéricos e inserindo valor de correção relacionado a raça, objetivando melhorar o desempenho e risco na progressão da DRC com o uso da creatinina e cistatina séricas (Figura 1).

Negros e Afro-americanos		TFG CKD-EPI creatinina (ml/min/24h)
Mulheres com creatinina <= 0,7 mg/dl		166 x (creatinina sérica/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
Mulheres com creatinina > 0,7 mg/dl		166 x (creatinina sérica/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina <= 0,9 mg/dl		163 x (creatinina sérica/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina > 0,9 mg/dl		163 x (creatinina sérica/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Branco		TFG CKD-EPI creatinina (ml/min/24h)
Mulheres com creatinina <= 0,7 mg/dl		144 x (creatinina sérica/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
Mulheres com creatinina > 0,7 mg/dl		144 x (creatinina sérica/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina <= 0,9 mg/dl		141 x (creatinina sérica/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina > 0,9 mg/dl		141 x (creatinina sérica/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
		TFG CKD-EPI cistatina (ml/min/24h)
Mulheres com cistatina <= 0,8 mg/dl		133 x (cistatina sérica/0,8) ^{-0,499} x (0,996) ^{idade} x 0,932
Mulheres com cistatina > 0,8 mg/dl		133 x (cistatina sérica/0,8) ^{-1,328} x (0,996) ^{idade} x 0,932
Homens com cistatina <= 0,8 mg/dl		133 x (cistatina sérica/0,8) ^{-0,499} x (0,996) ^{idade}
Homens com cistatina > 0,8 mg/dl		133 x (cistatina sérica/0,8) ^{-0,499} x (0,996) ^{idade}
Mulheres com creatinina <= 0,7 mg/dl		144 x (creatinina sérica/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
Mulheres com creatinina > 0,7 mg/dl		144 x (creatinina sérica/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina <= 0,9 mg/dl		141 x (creatinina sérica/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina > 0,9 mg/dl		141 x (creatinina sérica/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
		cistatina TFG CKD-EPI creatinina e cistatina (ml/min/24h)
Mulheres (creatinina <= 0,7mg/dl)	<=0,8 mg/l	130 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,248} x (cistatina/0,8) ^{0,375} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Mulheres (creatinina <= 0,7mg/dl)	>0,8 mg/l	130 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,248} x (cistatina/0,8) ^{0,711} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Mulheres (creatinina > 0,7mg/dl)	<=0,8 mg/l	130 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,601} x (cistatina/0,8) ^{0,375} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Mulheres (creatinina > 0,7mg/dl)	>0,8 mg/l	130 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,601} x (cistatina/0,8) ^{0,711} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Homens (creatinina <= 0,9mg/dl)	<=0,8 mg/l	135 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,207} x (cistatina/0,8) ^{0,375} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Homens (creatinina <= 0,9mg/dl)	>0,8 mg/l	135 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,207} x (cistatina/0,8) ^{0,711} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Homens (creatinina > 0,9mg/dl)	<=0,8 mg/l	135 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,601} x (cistatina/0,8) ^{0,375} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)
Homens (creatinina > 0,9mg/dl)	>0,8 mg/l	135 x (creatinina sérica/0,7) ^{0,601} x (cistatina/0,8) ^{0,711} x 0,995 ^{idade} x (1,08 se negro ou afroamericano)

Figure 1: Fórmulas CKD-EPI.

1a)CKD-EPI creatinina 2012; 1b) CKD-EPI cistatina 2012; 1c) CKD-EPI creatinina e cistatina 2012.

O CKD-EPI está sendo considerada a melhor equação para estimar a função renal quando comparado às equações de Cockcroft-Gault e MDRD com melhor controle das comorbidades dos pacientes devido a maior sensibilidade. Como pontos negativos ao uso da fórmula CKD-EPI que utilizam a creatinina podem ser relacionadas o fato de que, assim como a fórmula de Cockcroft-Gault pode superestimar a TFG em pacientes que estão extremamente abaixo do peso, pacientes obesos extremos e diabéticos além das limitações de uso em países com população miscigenada.

A maioria dos laboratórios não acrescenta a raça nos laudos e alguns autores referem que o acréscimo desta informação pode criar constrangimento e possibilitar implicações judiciais. Os trabalhos científicos que embasaram a KDIGO 2012 versão 2013 incluíram estudos realizados nos Estados Unidos que classificaram os pacientes em dois grupos: caucasianos e negros, incluindo norte-americanos africanos. Estes estudos embasaram e definiram a opção do uso de fórmulas com fator de correção para raça, quando aplicável, pois existe grande miscigenação da etiologia africana na população do Estado da Bahia (Brasil). Importante ressaltar que após estudos complementares da KDIGO, comprovou-se não ser determinante o uso do fator raça na fórmula CKD-EPI baseada na cistatina justificando não estar inserido na fórmula específica. A fórmula pode utilizar além da creatinina sérica, a cistatina sérica ou os dois marcadores na fórmula conjugada (Spanaus *et al.*, 2011; Kirsztajn *et al.*, 2014).

A questão racial e socioeconômica no Brasil é bastante complexa, sendo necessário estudos específicos objetivando avaliar perfil e riscos de desenvolvimento da DRC para cada região. A Sociedade Brasileira de Nefrologia atua estimulando a pesquisa e padronização das condutas clínicas, realizando feiras comunitárias, entrega de material instrutivo e realização de testes sorológicos de triagem junto ao Serviço Único de Saúde. É imprescindível avaliar de forma padronizada os pacientes com DRC e investir em prevenção para que seja possível criar programas de saúde pública que atendam os pacientes dialisados e suas comorbidades assim como atender aos pacientes com fator de risco como portadores de DM e HAS (Abensur, Yu and Burdmann, 2012).

- **Cistatina c e equações de TFG**

A cistatina C (Figura 2) é uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular (13,3kDa) pertencente à família das cisteinoproteases de produção endógena por todas as células nucleadas podendo ser encontrada em vários fluidos biológicos, como soro, líquido seminal e líquido cefalorraquidiano. Tem sido considerada um potencial substituto da creatinina sérica como marcador de filtração glomerular especialmente útil na disfunção renal precoce. Estudos mostraram que esse marcador é tão relacionado com a filtração glomerular quanto a creatinina sérica em pacientes saudáveis e em estudos populacionais (Kirsztajn, 2007).

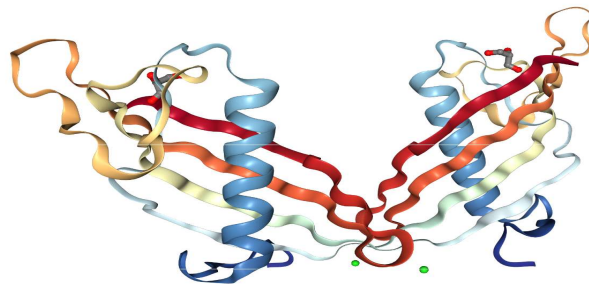


Figure 2: Estrutura dimérica da cistatina C em representação 3D.
Fonte: Rose et al., 2018.

A cistatina C foi descoberta em 1985, como um marcador endógeno promissor para avaliar a TFG. É livremente filtrada no glomérulo e, em seguida, é reabsorvida e metabolizada sem sofrer secreção no túbulo proximal. Como desvantagens do uso deste marcador pode-se pontuar o custo elevado e a necessidade de estudos mais aprofundados sobre suas limitações analíticas (Gabriel, Nishida and Kirsztajn, 2011).

Do ponto de vista analítico, alguns fatores interferem na taxa de produção de cistatina C como tratamento com altas doses de glicocorticoides. As alterações tireoidianas, o tabagismo e altos níveis de proteína C reativa também impactam na concentração da cistatina. Aumento nos níveis séricos é esperado no hipertireoidismo e menor concentração é observada no hipotireoidismo. Não foram confirmadas alterações nas

concentrações séricas da cistatina nos processos inflamatórios e infecciosos. As concentrações de cistatina variam pouco em relação a idade, porém dispõe de valores de referência distintos para os grupos de pacientes com menos de 2 anos, adultos e idosos. Alguns estudos avaliam também possíveis interferências em pacientes em extremos relacionado a peso corporal e possíveis variações quanto ao sexo e altura, porém não existe ainda consenso sobre o assunto. Conforme Neri, o uso das fórmulas utilizando cistatina em pacientes imunossuprimidos apresentou menor correlação da TFG quando comparada a equações utilizando a creatinina não sendo recomendada sua utilização nesta população (Neri, 2010).

A grande vantagem da cistatina frente ao clearance da creatinina é ser pouco dependente do sexo, da idade, da altura do paciente e não coleta de volume urinário para avaliar a TFG. Alguns estudos mostram que a cistatina C plasmática correlaciona-se diretamente ($r=0.99$) com o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ na avaliação da TFG demonstrando alta sensibilidade a variações agudas (Sodré, Costa and Lima, 2007). Estudos de meta-análise apontam a cistatina C com melhor desempenho que a creatinina na avaliação da função renal de populações idosas, pediátrica e de pacientes com lesão medular, pois a massa muscular reduzida nestes indivíduos não afeta os níveis da cistatina C, enquanto os níveis plasmáticos menores de creatinina impactam e não refletem a verdadeira TFG (Macdiarmid *et al.*, 2000; Inker *et al.*, 2012; Dusse *et al.*, 2017). Vários autores propõem o uso de fórmulas de estimativa da TFG a partir da cistatina C no intuito de aprimorar a exatidão deste marcador conforme demonstrado na Figura 3. (Porto *et al.*, 2017).

Equação	Autor e Ano
$78 \times (1/\text{cistatina C}) + 4$	Le Bricon et al., 2000 ⁴³
$(87,1/\text{cistatina C}) \square 6,87$	Tan et al., 2002 ⁴⁰
$\log(\text{TFG}) = 1,962 + [1,123 \times \log(1/\text{cistatina C})]$	Filler et al., 2003 ³⁴
$77,24 \times (\text{cistatina C})^{-1,2623}$	Larsson et al., 2004 ⁴⁴
$-4,32 + (80,35 \times 1/\text{cistatina C})$	Hoek et al., 2004 ⁴⁵
$86,49 \times \text{cistatina C}^{-1,686} \times 0,948$ (se sexo feminino)	Grubb et al., 2005 ⁴⁶
$100/\text{cistatina C}$	Perkins et al., 2005 ⁴⁷
$66,8/\text{cistatina C}^{1,30}$	Rule et al., 2006 ⁴⁸
$(84,6/\text{cistatina C}) - 3,2$	Maclsaac et al., 2006 ⁴⁹
$79,901 \times \text{cistatina C}^{-1,4389}$	Flodin et al., 2007 ⁵⁰
$74,835/\text{cistatina C}^{1,333}$	Beauvieux et al., 2007 ⁵¹
$127,7 \times \text{cistatina C}^{-1,17} \times \text{idade}^{-0,13} \times 0,91$ (se sexo feminino) $\times 1,06$ (se negro)	Stevens et al., 2008 ⁵²
$177,6 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,65} \times \text{cistatina C}^{-0,57} \times \text{idade}^{-0,20} \times 0,82$ (se sexo feminino)	Stevens et al., 2008 ⁵²
$(100/\text{cistatina C}) - 14$	Tidman et al., 2008 ⁵³

Figure 3: Equações para TFG baseadas na cistatina C

Fonte: Porto et al., 2017.

Estudos realizados em indivíduos HIV positivos avaliaram as três equações CKD-EPI observando variações entre si e ótima correlação com métodos padrão ouro. Na revisão deste trabalho publicado em 2013, Bhasin identifica que a TFG obtida pela creatinina é a menos precisa. Nesta revisão não foi comprovado estatisticamente impacto na precisão da TFG pela cistatina quanto a carga viral do HIV e ativação da resposta imune por linfócitos CD4/CD8+ como sugerido no estudo anterior, sendo assim a fórmula recomendada nestes estudos (van Deventer *et al.*, 2011; Bhasin *et al.*, 2013).

Num estudo multicêntrico prospectivo realizado na França com 60 indivíduos portadores de bexiga neurogénica conclui-se que a TFG da cistatina tem melhor correlação com o padrão ouro clearance da inulina. Este estudo avaliou a CKD-EPI cistatina com fórmulas de TFG baseadas na creatinina e, entre as considerações, reporta que a diminuição de eficiência das fórmulas da creatinina está relacionada a perda ponderada muscular estimada entre 16 a 33% em pacientes com lesão medular. Foi ressaltada a importância de antecipar os cuidados clínicos com os pacientes portadores de bexiga neurogénica devido ao alto risco de lesão renal. Como conclusão, os autores afirmam que a CKD-EPI cistatina é o método mais preciso para a avaliação da função renal em pacientes portadores de bexiga neurogénica (Mingat *et al.*, 2013).

3. **Recomendações da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre a Doença Renal Crónica (DRC)**

O *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* no ano de 2012 desenvolveu as fórmulas CKD-EPI a partir das determinações de creatinina e cistatina baseadas em estudos comparativos realizados em conjunto com a KDIGO. Estudos comparativos realizados entre as três equações resultaram principalmente nas conclusões abaixo:

- A equação CKD-EPI cistatina apresentou sensibilidade semelhante à da equação CKD-EPI creatinina criada no ano de 2009 na população em geral;
- Foi verificado melhor desempenho na equação de CKD-EPI cistatina e creatinina em comparação ao uso da creatinina devido ao fato de ser menos sujeita as flutuações da massa muscular presente em grupos de diferentes idades, sexos e diferentes etnias;
- A cistatina poderia ser usada como um teste confirmatório para doença renal crónica assim como possibilidade de estimar de forma mais precisa a TFG em pacientes com perda muscular ou doença crónica;

As Diretrizes da KDIGO têm como objetivo padronizar o diagnóstico da DRC, classificar o estadiamento e identificar os riscos de eventos desfavoráveis relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. A doença renal crónica é definida no documento KDIGO 2012- *Guideline* de prática clínica para avaliação e manejo da Doença Renal Crónica publicado em 2013 como “*a presença de alterações estruturais ou funcionais dos rins persistentes por mais de três meses com implicações na saúde do indivíduo*”. Os novos critérios para o diagnóstico da DRC incluem a alteração de um ou mais marcadores de lesão do parênquima renal e/ou da TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² durante um período maior do que três meses e não recomenda uso isolado da creatinina sérica para obtenção da TFG (‘KDIGO’, 2013; Kirsztajn *et al.*, 2014).

Este *guideline* recomenda ainda a classificação da doença renal crónica (DRC) levando em consideração três alicerces: história clínica, TFG e albuminúria. Em relação a história do paciente é importante avaliar o contexto clínico, histórico familiar, exame físico, uso de medicações, avaliação de exames laboratoriais e de imagem e identificação ou não de patologias sistémicas incluindo achados anatomopatológicos nos rins. Para o cálculo da TFG é recomendado o uso da fórmula CKD-EPI baseado na

creatinina na população em geral por apresentar dados sensíveis na detecção da doença renal crônica conforme a KDIGO e BJORN (Eriksen *et al.*, 2010; ‘KDIGO’, 2013). Para os resultados de TFG inferior a $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, o *guideline* recomenda que os dados devem ser confirmados com o uso de marcadores alternativos, como a cistatina ou metodologias padrões ouro como marcadores exógenos tais como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o ácido etilenodiaminopentacético (DTPA), o iotalamato ou iohexol. Estudos com cistatina encontraram bom desempenho no prognóstico com níveis de TFG estimada acima de $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, dando suporte para a caracterização das faixas G1 e G2 de TFG na classificação da DRC (Goto *et al.*, 2018). Diversos estudos sobre determinação da TFG são realizados utilizando-se as determinações controladas da creatinina e da cistatina obedecendo ao *guideline* KDIGO 2012 com o intuito de definir o desempenho das fórmulas frente ao perfil da população atendida (Eriksen *et al.*, 2010; ‘KDIGO’, 2013).

Ainda conforme a KDIGO, nos estudos sobre a perspectiva para o Brasil e a Europa, a KDIGO recomenda que a equação utilizada para a estimativa da TFG deve ser definida pelo serviço de assistência de acordo com o perfil da população. Na América do Norte, Europa e Austrália, foi observado melhor desempenho da equação do CKD-EPI em faixas mais altas de TFG (superior a $90\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$) que a equação MDRD para a prática médica na saúde pública. No Brasil devido a alta miscigenação e falta de informação sobre a raça e etnia na base de dados laboratorial, o uso de uma equação que não seja influenciada por este fator pode ser de mais fácil padronização facilitando o uso de estimativa da TFG na prática clínica, na pesquisa e nos programas de saúde pública (Abensur, Yu and Burdman, 2012).

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial uniu-se à Sociedade Brasileira de Nefrologia e redigiram um guia rápido denominado “Passo a passo para implantação da estimativa da taxa de filtração glomerular (Etfg)” em sua segunda edição de 2015 (SBPC/ML, 2015). Este documento sugere a utilização da TFG baseada na CKD-EPI pela creatinina para a população em geral e descreve em suas observações que os padrões raciais foram classificados como “caucasianos ou negros e norte-americanos africanos”. Apesar das definições raciais deste estudo não serem característicos da população brasileira, podem ser usados como referência após estudos específicos da população atendida (‘KDIGO’, 2013).

i. Utilização dos marcadores de lesão do parênquima renal no estadiamento da DRC

A avaliação dos marcadores de lesão do parênquima renal é importante no estadiamento e acompanhamento do paciente renal crônico. A avaliação destes marcadores pode ser realizada em amostra de urina coletada durante 24 horas ou em amostra de urina isolada através determinação da creatinina urinária. Como alternativa às dificuldades encontradas na coleta de 24 horas, a determinação do índice albumina/creatinina representa uma boa opção conforme evidenciado na figura 4. O *guideline* mantém a recomendação de que a urina isolada seja preferencialmente a primeira urina da manhã para que a determinação da creatinina urinária utilizada no cálculo possa corrigir possíveis erros decorrentes da diluição ou concentração da amostra de urina isolada ('KDIGO', 2013; Dusse *et al.*, 2017).

Os interferentes pré-analíticos que mais impactam nas determinações dos marcadores de lesão no parênquima renal são: falta de controle glicêmico e da pressão arterial, infecção do trato urinário, exercício extenuante antes da coleta da amostra de urina, obesidade mórbida, insuficiência cardíaca descompensada, febre, sobrecarga proteica ou hídrica e gestação. Outro fator que pode interferir na avaliação da relação albumina/creatinina é a massa muscular do paciente que impacta na produção endógena de creatinina. A baixa massa muscular de pacientes com paraparesia pode resultar em uma falsa elevação ou normalização da relação albumina/creatinina sendo recomendado para estes pacientes a avaliação conjunta com os achados morfológicos no exame de rotina de urina, tais como presença de cilindros (Inker et al. 2012; KDIGO 2013)

Categoria	Tex.Albumina (mg/24h)	Razão alb/crea (mg/g)	Excreção renal
A1	<30	<30	Normal ou ligeiramente aumentada
A2	30-300	30-300	Levemente aumentada*
A3	>300	>300	Aumentada**

Figure 4: Categorias de Albuminúria na DRC.

Fonte: KDIGO, 2013.

Abreviaturas: Tex. Albumina: taxa de excreção da albumina; Razão alb/crea: razão entre concentração da albuminúria e a creatinina sérica

*Relativo a adultos jovens

**Incluindo síndrome nefrótica (albuminúria usualmente acima de 2200mg/24h).

4. Doença Renal Crónica

São diagnosticados como portadores de DRC os pacientes com TFG inferior a 60mL/min/1.73m² e/ou alterações significativas nos marcadores de dano renal por um período igual ou superior a 3 meses (Figura 5).

Marcadores de danos renal (um ou mais achados)	Albuminúria
	Anormalidades no sedimento urinário
	Anormalidades eletrolíticas (desordens tubulares)
	Anomalias detectadas por exame histológico ou imagem
	Histórico de transplante renal
Diminuição da TFG	TFG < 60ml/min/1,73 ² (categorias G3a -G5)

Figure 5: Critérios para diagnóstico da Doença Renal Crónica (DRC)

Fonte: KDIGO 2013.

Conforme exposto, para o diagnóstico da DRC, o *guideline* KDIGO 2012 sugere levar consideração no mínimo 3 fatores para o diagnóstico da DRC: história clínica, avaliação da TFG por uma das três fórmulas e a determinação da albuminúria. A fim de padronizar o estadiamento do risco de desenvolver DRC, o *guideline* disponibiliza o gráfico de prognóstico baseado na TFG e categoria de albuminúria (Figura 6).

Prognóstico de DRC por TFG e Categorias de Albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente. Descrição e alcance		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentado	Moderadamente aumentado	Gravemente aumentado
				< 30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g 30 mg/mmol
Categorias TFG (ml/min/1,73 m ²). Descrição e alcance	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30-44			
	G4	Gravemente diminuída	15-29			
	G5	Insuficiência renal	<15			

Figure 6: Categorias de prognóstico da DRC pela TFG e albuminúria.
Fonte: KDIGO 2013.

A DRC é uma doença presente em quase todos os países do mundo. As doenças crônicas não transmissíveis são responsáveis por cerca de 60% das causas de morte em todo mundo. A DRC afeta cerca de 35 milhões de pessoas por ano, com a estimativa de que este número aumente 17% na próxima década. Dentre os principais tipos de doenças crônicas não transmissíveis, a doença cardiovascular (DCV) é a que tem o maior impacto epidemiológico sendo responsável por cerca de 30% de todas as mortes no mundo. Além dos fatores de riscos tais como diabetes, hipertensão e envelhecimento, a DRC tem forte correlação com a doença cardiovascular (DCV) sendo um dos principais fatores que repercutem para pior desfecho clínico (Brasil 2014).

A DRC é uma doença de curso prolongado, insidiosa e frequentemente assintomática. Os pacientes nos estágios iniciais da doença renal são muitas vezes assintomáticos sendo observadas alterações em exames de rotina ou durante avaliação de comorbidades como diabetes ou hipertensão arterial. Nestes casos, após tratamento adequado, ocorre reversão rápida e eficiente do quadro. As doenças de progressão rápida podem levar a insuficiência renal em poucos meses, mas a maioria dos pacientes evolui de forma lenta e mantém quadro estável. A insuficiência renal é considerada como o desfecho mais grave da DRC. Os sintomas são geralmente devidos as complicações da diminuição da

função renal e podem evoluir para a falência do órgão com necessidade de tratamento por diálise ou transplante (Andrade 2012; Brasil 2014; Lannes et al. 2006; Sodré, Costa, and Lima 2007).

Na perspectiva emocional e psicológica do indivíduo   importante relatar dificuldades e resistência quanto ao enfrentamento do diagnóstico, especialmente em pacientes mais graves, devido a rotina de procedimentos como a hemodiálise ou necessidade de transplante renal. A fragilidade emocional do indivíduo está diretamente relacionada   diminui o da qualidade de vida com prejuízos   intera o social, laboral e afetiva além de maior dependência para as atividades de vida diária. A família e a rede de apoio dos pacientes são também impactadas pela evolu o dos casos e necessitam estar capacitadas e apoiadas na condu o dos casos. Diante deste cenário, conclui-se que   necessário que os profissionais de saúde atuem de forma multidisciplinar devido   complexidade da DRC, propagando informa es e atuando na busca de inova es e melhorias no diagnóstico, tratamento e acompanhamento destes pacientes (Andrade, 2012; Lannes et al., 2006).

O Ministério da Saúde do Brasil criou em 2014 o documento “Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal cr nica” no intuito de padronizar as condutas e nortear a assistência prestada nos serviços públicos de saúde (Figura 7). Os recursos diagnósticos recomendados por esta Diretriz estão em consonância com o *Guideline* da KDIGO 2012 que norteiam os critérios diagnósticos baseados na determina o da TFG, avalia o do exame sumário de urina (EAS) para avalia o de altera es e proteinúria/albuminúria, exames de imagem, especialmente ultrassonografia dos rins e vias urinárias. Este documento baseado no KDIGO e recomenda o da Organiza o Mundial da Saúde (OMS) tem por objetivo oferecer orienta es às equipes multiprofissionais sobre o cuidado do paciente em investiga o ou com diagnóstico de DRC, abrangendo a estratifica o de risco, estratégias de preven o, recomenda es nutricionais, acompanhamento das comorbidades e o manejo clínico do paciente (Brasil, 2014).

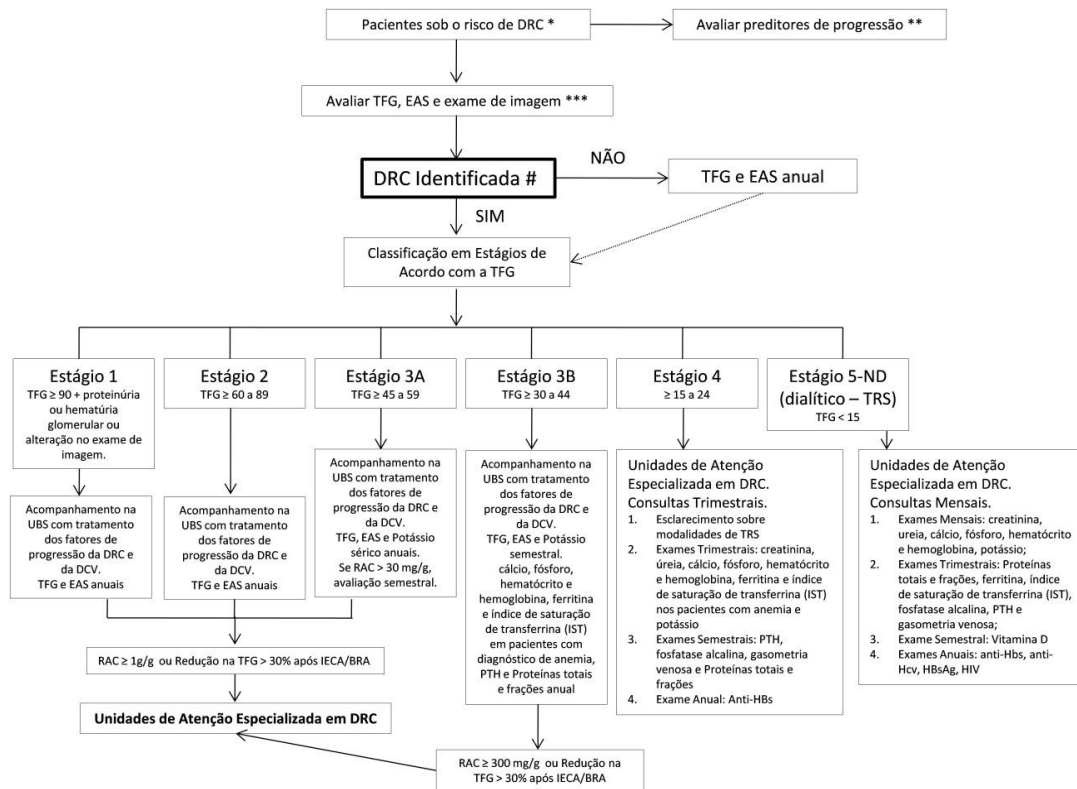


Figure 7: Diagrama de recomendações do Ministério da Saúde Brasil.

Fonte: Brasil, 2014.

*Pessoas com diabetes, hipertensão, idosos, IMC > 30, história de DCV (doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca), histórico de DRC na família, tabagismo, uso de agentes nefrotóxicos.

** Níveis pressóricos mal controlados, níveis glicêmicos mal controlados, níveis de colesterol mal controlados, estágio da DRC, albuminúria, tabagismo, exposição a agentes nefrotóxicos.

*** Exame de imagem deve ser feito para indivíduos com história de DRC familiar, infecção urinária de repetição e doenças urológicas.

5. O HTLV

O HTLV é um retrovírus humano pertencente à família Retroviridae e ao gênero Deltaretrovirus e, como outros oncovírus, pode transformar/imortalizar células hospedeiras após inserção do seu conteúdo genético. Ele foi o primeiro retrovírus humano identificado e relatado no Japão no ano de 1977, sendo relatado, posteriormente, nos Estados Unidos no ano de 1980 o caso de dois indivíduos negros portadores de HTLV portadores de cancro agressivo de células T. Assim, o HTLV foi associado etiológicamente à leucemia de células T do adulto (ATL- *adult T-cell leukemia*). Estudos posteriores realizados em pacientes portadores de HTLV identificaram uma associação entre a presença do retrovírus ao desenvolvimento de uma mielopatia progressiva denominada paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Proietti, 2015).

Em 1982 foi identificado nos Estados Unidos, o vírus HTLV-2 em células T de pacientes com tricoleucemia. Após estas descobertas, foram desenvolvidos testes laboratoriais de triagem para uso diagnóstico em maior escala para detecção dos dois tipos de HTLV possibilitando identificar a prevalência em grupos populacionais e doadores de sangue. As infecções causadas por estes vírus não são recentes e estudos apontam a possibilidade de transmissão zoonótica por contato com primatas do velho mundo, infectados pelos vírus linfotrópicos do primata T (PTLV ou STLV-*simius*) devido à alta percentagem de homologias estruturais. Tanto o HTLV tipo 1 quanto o tipo 2 são endêmicos em várias espécies de macacos que vivem no oeste, leste e África central (Mahieux and Gessain, 2011; Proietti, 2015).

No ano de 2005, um terceiro tipo de HTLV foi encontrado em dois indivíduos assintomáticos oriundos de Camarões que viviam na área de floresta tropical na parte sul do país. As amostras destes pacientes eram positivas ao método de ELISA para os vírus HTLV 1/2, porém o resultado da metodologia de Western blot fornecia resultados repetidamente indeterminados sendo posteriormente classificado com HTLV-3. O quarto tipo de HTLV (HTLV-4) foi encontrado em um único paciente caçador que residia em Camarões cujo provírus foi detectado em células mononucleares periféricas. De acordo com Mahieux, a análise filogenética detalhada demonstra que o HTLV-4 é um grupo viral monofilético e é considerado como a mais antiga linhagem PTLV conhecida (Mahieux and Gessain, 2011).

i. Distribuição do HTLV no mundo

A presença do HTLV está bem descrita no Japão, Caribe, Américas do Sul e Central, África Equatorial, Oriente Médio e Melanésia e estima-se que atinge de 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo (Figura 8). O sul do Japão onde 20% da população chega a estar infectada, é a região mais endêmica do mundo. A América Latina representa 40% dos casos de HTLV de todo o mundo sendo o Brasil o país de maior incidência dentro deste grupo com 55% dos casos, sendo seguido pela Argentina com 22% dos casos. No Brasil, o vírus está presente em todas as regiões do país e a capital de maior soroprevalência é Salvador no Estado da Bahia que apresenta 1,7% de infectados na população geral. A prevalência aumenta com a idade inicialmente com distribuição homogênea entre os sexos e após 40 anos observa-se um decréscimo do número de

casos no sexo masculino e um aumento da detecção no sexo feminino (Dourado *et al.*, 2003; Araujo *et al.*, 2014).

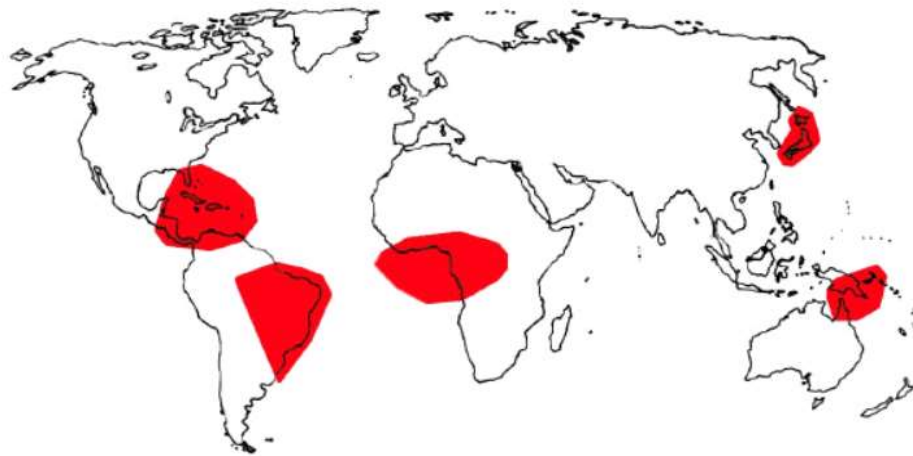


Figure 8: Distribuição geográfica do HTLV. As áreas em destaque são consideradas endêmicas para a infecção pelo vírus.

Fonte: Ribas and Melo, 2002.

Estudos abordando características epidemiológicas do HTLV nos estados brasileiros Bahia e Minas Gerais obtiveram resultados semelhantes: maior incidência de casos em indivíduos do sexo feminino com faixa etária entre 40 e 50 anos. Foi evidenciado também maior incidência de HTLV em populações de menor nível educacional (indivíduos com menos de 7 anos de escolaridade) e piores condições socioeconômicas refletindo a necessidade de analisar a questão do HTLV no país sob uma questão de ordem pública (Dourado *et al.*, 2003; Ribas & Melo, 2002).

ii. Estrutura e replicação viral

A estrutura morfológica do HTLV é composta de envelope, nucleocapsídeo e nucleóide (Figura 9). A morfologia varia de esférica a pleomórfica mede de 80 a 100 nanômetros de diâmetro e é constituída dos seguintes elementos estruturais:

- **Envelope:** composto de uma proteína de superfície extracelular e proteína transmembrana que se associa à proteína de matriz denominada GAG.
- **Nucleocapsídeo:** constitui o cerne da partícula viral e é formado por proteínas codificadas pelo gene gag,

- **Nucleóide:** compõe o genoma viral e é formado por duas fitas de RNA e proteínas como a transcriptase reversa e a integrase que são determinantes no mecanismo de integração do DNA proviral ao genoma da célula hospedeira (Kroon and Proietti, 2015).

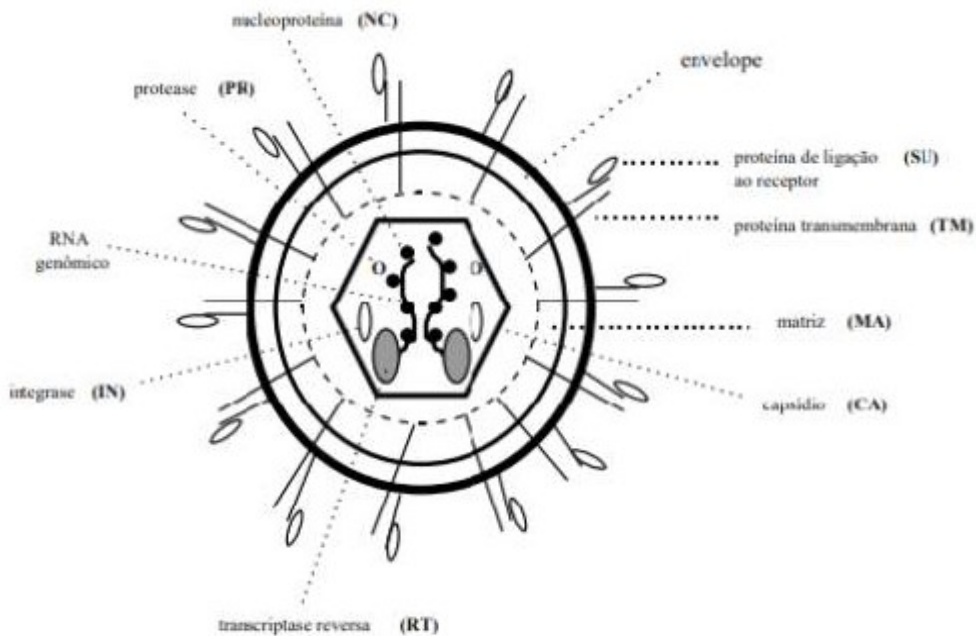


Figure 9: Desenho esquemático de estrutura de retrovírus.
Fonte: Kroon and Proietti, 2015; Azeredo, 2016.

O HTLV tem um genoma de RNA de fita simples possuindo genes gag, pol e env além de uma seqüência próxima à extremidade 3' conhecida como região X. Nesta região encontram-se os genes reguladores tax e rex. As extremidades do genoma são formadas por duas regiões repetitivas, chamadas LTR (“*long terminal repeats*”) cujas seqüências são importantes na integração do DNA proviral no DNA do hospedeiro atuando também na regulação da transcrição do genoma viral do HTLV(Santos and Lima, 2005; Kroon and Proietti, 2015).

O ciclo replicativo é semelhante aos demais retrovírus (figura 10) e possuem a seguinte seqüência didática das etapas:

- Adsorção do vírus ao receptor de membrana celular do linfócito TCD4+;

- Fusão da membrana e introdução do conteúdo viral na célula infectada com posterior transcrição do genoma viral de RNA para DNA pela ação da enzima transcriptase reversa;
- Incorporação do DNA viral no núcleo da célula hospedeira. A proteína integrase é responsável pela inserção do DNA linear no cromossomo do hospedeiro formando o provírus;
- Síntese do RNA viral tendo como molde o DNA do provírus. Esta síntese leva à formação de um transcrito primário que é processado para formar o RNA mensageiro e o RNA genómico;
- Formação final da partícula infecciosa através do brotamento da membrana e clivagem com formação da partícula viral madura que culminará na infecção de outros linfócitos.
- O DNA proviral pode ser transmitido de uma célula a outra por proliferação da célula infectada ou por “sinapse viral”, quando o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada possibilitando a passagem viral.

Supõe-se que na fase precoce da infecção, a maioria das novas células infectadas pelo HTLV é produzida pelo brotamento celular, resultando em infecção policlonal tanto pelos linfócitos TCD4+ e TCD8+. Nas fases avançadas, tem-se equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune, ocorrendo a multiplicação proviral dependente da mitose da célula hospedeira contribuindo assim para a estabilidade genómica.

Diferente do que ocorre nas infecções por HIV, existe pouca partícula do RNA do HTLV circulante no plasma, pois a forma circulante mais frequente é a proviral. Desta forma, na rotina laboratorial o que é detectado é a presença do DNA viral incorporado aos linfócitos que foram infectados. A carga proviral do HTLV-1 é geralmente medida em células mononucleares do sangue periférico (Santos and Lima, 2005; Kroon and Proietti, 2015).

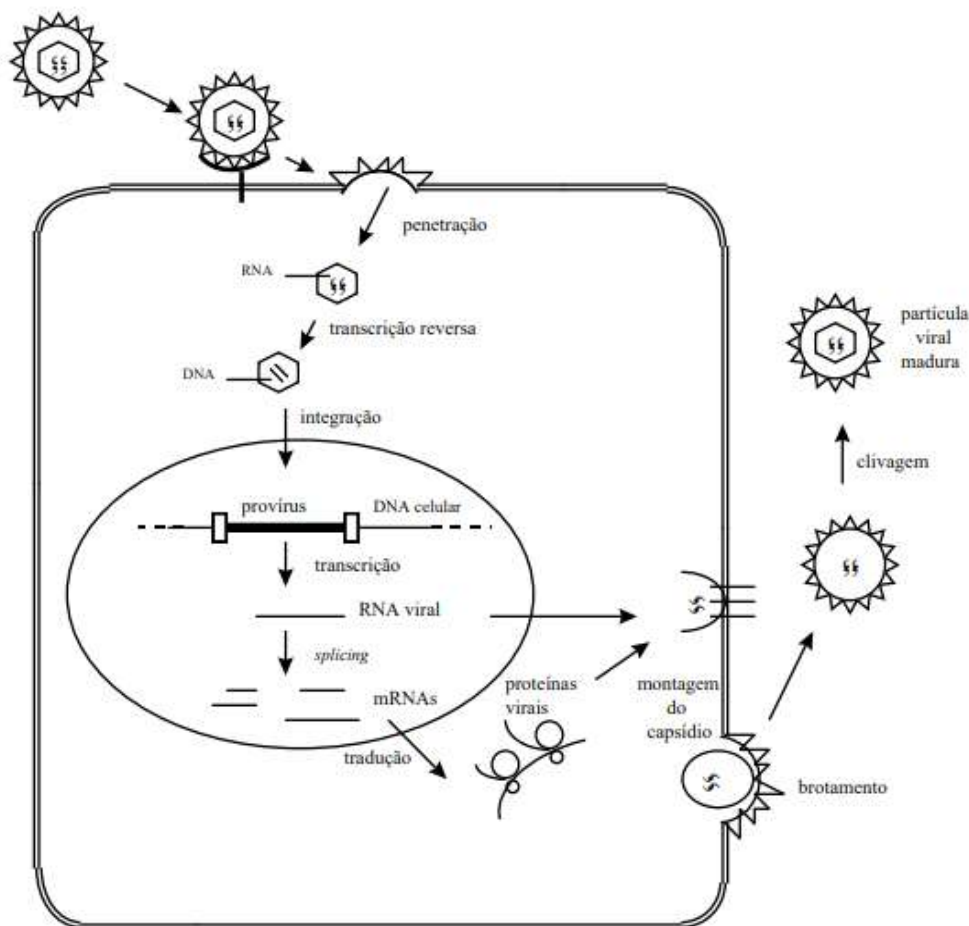


Figure 10: Modelo da replicação viral 1.
Fonte: Kroon and Proietti, 2015.

Outro aspecto relevante é a associação entre carga proviral e desenvolvimento da HAM/TSP que ainda suscitam maiores estudos. Alguns estudos relatam associação diretamente proporcional entre a carga proviral e o aparecimento de sintomas. Outros estudos evidenciam que existe uma flutuação da carga proviral nos indivíduos portadores de HTLV, inclusive nos assintomáticos, portanto, a recomendação de que não se tome como absoluta a verdade de que na ausência ou baixa carga proviral que não há expressão viral em células infectadas (Netto, 2018).

iii. Patogênese da infecção HAM/TSP

A baixa incidência de HAM/TSP (2 a 3%) nos portadores do HTLV-I sugere que interações vírus-hospedeiro têm um papel relevante na patogênese desta doença inflamatória. Carga proviral elevada e resposta imune aumentada para HTLV-1 são observadas em pacientes com HAM/TSP em estudos comparativos com portadores

assintomáticos. Desta forma, fatores do hospedeiro devem estar implicados, e várias pesquisas e teorias têm sido propostas na investigação de genes polimórficos em portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP particularmente sobre os haplótipos HLA (complexo principal de histocompatibilidade humano). Alguns estudos têm sido realizados defendendo a hipótese de que alelos HLA controlam a carga proviral do HTLV-I e assim influenciariam a susceptibilidade ou resistência ao desenvolvimento de HAM/TSP. Sabe-se que alguns tipos de alelos HLA já foram apontados como possíveis implicados e este fato pode ajudar a explicar o porquê de determinada população possuir propensão maior de desenvolver HAM/TSP enquanto outras populações apresentam outras patologias associadas (Santos and Lima, 2005; Andrade, 2015).

Existem três teorias para explicar a patogênese da HAM/TSP, todas relacionadas à forma de resposta imune à presença do vírus ou estrutura pró viral. Devido à complexidade da resposta imune é razoável que todas as três teorias apresentadas ocorram de forma simultânea e interrelacionadas.

- **A teoria da citotoxicidade direta:** o mecanismo está relacionado com a quebra da barreira hemato-encefálica na pela estrutura proviral do HTLV tendo como alvo as células do sistema nervoso central (SNC) como astrócitos e oligodendrócitos. Estas células serão responsáveis por apresentar antígenos do HTLV nas suas superfícies. Os linfócitos T citotóxicos circulantes são ativados e atravessam a barreira hematoencefálica resultando na liberação de citocinas inflamatórias após contato com as células infectadas, destruindo-as resultando em doença desmielinizante crônica progressiva que afeta a medula espinal e a substância branca do cérebro.
- **A teoria da autoimunidade:** refere-se ao mimetismo molecular de autoantígenos com proteínas do HTLV. Algumas proteínas neuronais (hnRNP-A1 e hnRNP-A1B) apresentam reatividade cruzada com anticorpos anti-Tax do HTLV-I. Os linfócitos CD4⁺ atravessariam a barreira hematoencefálica, reagindo à célula neuronal por reação cruzada.
- **A teoria do dano circundante (*bystander*):** os linfócitos CD4⁺ infectados pelo HTLV-1 e os linfócitos CD8⁺ específicos anti-HTLV-1 atravessariam a barreira

hematoencefálica, desencadeando uma resposta inflamatória no sistema nervoso central através da liberação de citocinas pró-inflamatórias (INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-6). Análises utilizando a citometria de fluxo em leucócitos periféricos de pacientes na fase inicial da infecção de HTLV-I demonstraram aumento no quantitativo das células TCD4+ enquanto nos casos de HAM/TSP com sintomas crônicos de mielopatia são encontrados aumento de células TCD8+. Enquanto os linfócitos TCD8+ produzem anticorpos específicos contra os peptídeos virais, os linfócitos T citotóxico atuam na bainha de mielina e axónio desencadeando desmielinização e degeneração axonal. Ou seja, processo inflamatório tem origem tanto da produção de anticorpos que agridem a medula espinal quando pela infiltração linfocítica. Alguns estudos relacionam fatores como o tipo de via da transmissão, maior carga proviral, subtipo do vírus Cosmopolita e tipo de reação imunológica individual com o desenvolvimento da HAM/TSP (Ribas and Melo, 2002; Kroon and Proietti, 2015).

iv. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico do HTLV -I na rotina laboratorial é realizado através de testes de triagem e testes confirmatórios. Ao exame do líquor (LCR) é esperado como “água de rocha” (incolor e límpido) com pleocitose leve a moderada (celularidade entre 4 e 40 leucócitos) com predomínio linfocítico podendo ser encontrados linfócitos atípicos, glicose normal, elevação discreta a moderada da proteína, elevação de gamaglobulinas intratecais com presença ou não de bandas oligoclonais. Estudos que abordam métodos laboratoriais para confirmação da HAM/TSP apontam o índice de anticorpo para HTLV-I como um dos melhores para determinação da síntese intratecal de anticorpos específicos apresentando sensibilidade elevada quando comparada com outras metodologias. Na determinação da síntese intratecal de anticorpo específico é realizado cálculo a partir do índice de leitura do ELISA anti-HTLV-I no soro e no LCR realizando a comparação com o índice de síntese de IgG total (Gonçalves *et al.*, 2003).

Os testes imunológicos de triagem mais comumente usados são aglutinação (látex ou hemácias) ou ELISA indireto. A detecção laboratorial é feita pela identificação dos anticorpos IgG anti-HTLV pelos métodos imunológicos de triagem (ELISA) e testes

confirmatórios como Western blot, imunofluorescência indireta (IFI), radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida (RIPA/PAGE) e por técnicas de reação em cadeia da polimerase de detecção da carga proviral (Gonçalves *et al.*, 2003; Lannes *et al.*, 2006; Andrade, 2012).

Na aglutinação de partículas, estruturas antigénicas são fixadas em hemácias, partículas de gel ou látex e na presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro do paciente ocorre a sedimentação devido a formação do arranjo entre as esferas impregnadas e os anticorpos. A metodologia é bastante sensível, pouco dispendiosa, de fácil padronização e rápida (Gonçalves *et al.*, 2003).

O ELISA utilizado em geral é o indireto onde as partículas de vírus atenuado são fixadas à placa de polipropileno (fase fixa). Ao adicionar o soro do paciente portador de HTLV-I, os anticorpos se ligam às estruturas virais fixadas e posteriormente é adicionado um anticorpo anti-IgG que se une à imunoglobulina do paciente. Este anti-IgG é marcada com uma enzima que na presença de substrato cromogénico produz um produto corado que é lido pelo equipamento através fotocromador numa reação diretamente proporcional. Ou seja, quanto maior a densidade ótica do poço de reação, maior a concentração de anti-IgG anti-HTLV-I na amostra analisada. Esta técnica possui como principais vantagens a possibilidade de automação e padronização, uso de controlos internos e possibilita adequação a rotinas maiores (Gonçalves *et al.*, 2003; Lannes *et al.*, 2006; Proietti, 2015).

O teste confirmatório mais usual é o Western blot que utiliza tira de nitrocelulose como fase estacionária onde são dispostas proteínas virais específicas obtidas pelo vírus atenuado ou por técnicas de engenharia genética (Figura 11). As fitas individuais são incubadas com a amostra do paciente e, quando presentes na amostra, os anticorpos específicos irão se fixar às proteínas do HTLV I/II. As fitas são lavadas para remover as estruturas não fixadas evitando leitura de reações inespecíficas. Os locais onde houve ligação forte e estável entre proteínas virais e anticorpos são reveladas com o uso de anticorpos caprinos anti IgG humana conjugado a fosfatase alcalina tendo como substrato BCIP/NBT. O resultado é feito através da leitura visual das bandas e comparação com banda padrão que acompanha todos os kits onde se observa a posição de cada estrutura proteína viral na fita de nitrocelulose (Proietti, 2015).

A banda de controle de amostra serve como controle da adição de amostras. A localização de faixas é usada para identificar a posição das bandas sendo específicos para marca de fornecedor.

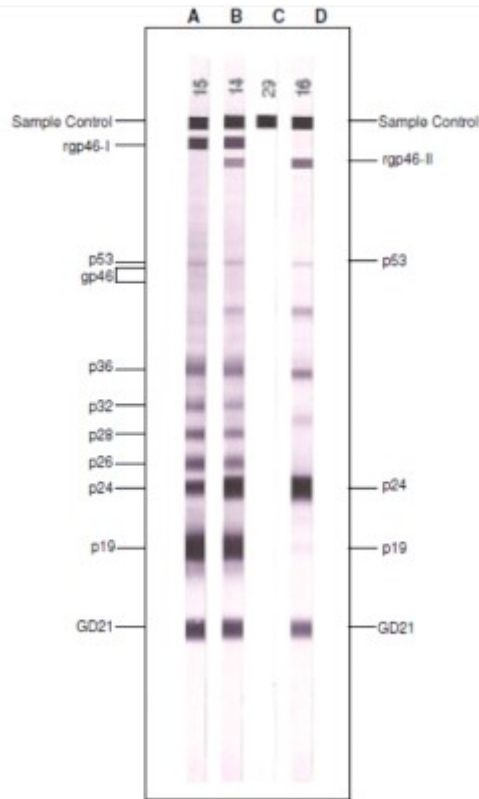


Figure 11: Identificação de faixas reativas HTLV-I/II.

- Fita A:** Reação fortemente positiva
 - Fita B:** Reação positiva para HTLV I/II
 - Fita C:** Negativo para HTLV I/II
 - Fita D:** Reação positiva para HTLV II
- Fonte:** Proietti 2015.

Conforme indicado pela Organização Mundial da Saúde (Quadro 1) são consideradas amostras reagentes para HTLV-I, os testes que apresentarem reatividade com as moléculas codificadas pelo gene GAG (p19 com ou sem p24) e com duas codificadas pelo ENV (GD21 e rgp46-I). A reatividade para o HTLV-II é evidenciada com a reatividade das moléculas codificadas pelo gene GAG (p19 com ou sem p24) e com duas codificadas pelo ENV (GD21 e rgp46-II) conforme o algoritmo de Wiktor. A reatividade para HTLV pode ser confirmada sem a identificação do subtipo quando não é evidenciado o rgp-I ou II, mas é recomendado avaliar a proporção de p19 e p24. Se $p19 > p24$ a soropositividade é do HTLV-I; caso contrário a positividade é HTLV-II. Quando a reatividade apresentada nas fitas não apresentarem os marcadores mínimos de

GAG e ENV os resultados serão indeterminados. Para estes casos, é recomendada para fins epidemiológicos a análise por métodos de biologia molecular para a confirmação do tipo de HTLV (Gonçalves *et al.*, 2003; Kroon and Proietti, 2015).

Quadro 1: Interpretação de resultados conforme Organização Mundial da Saúde

Padronização de leitura	Interpretação do resultado
Sem reatividade das proteínas- ausência de bandas	Não reagente
Reatividade a GAG (p19 com ou sem p24) e reatividade a ENV (GD 21 e rgp46-I)	Reagente para HTLV-I
Reatividade a GAG (p19 com ou sem p24) e reatividade a ENV (GD 21 e rgp46-II)	Reagente para HTLV-II
Reatividade a GAG (p19 e p24) e reatividade a ENV (GD 21)	Reagente para HTLV sendo recomendado testes moleculares para confirmação do subtipo
Reatividade em bandas isoladas e ou reatividade em bandas que não contemplem p24 ou proteínas do ENV	Resultado indeterminado sendo necessário realização de testes como imunoblot ou testes moleculares

O teste mais confiável é a determinação da carga proviral por metodologia de PCR, porém trata-se de um exame caro e que necessita de uma estrutura laboratorial mais sofisticada e equipe com treino específico. A determinação da carga proviral pode ser realizada no soro e liquor e alguns estudos fazem uma associação direta entre a carga proviral e o risco da progressão da HAM/TSP (Spanaus *et al.*, 2011; Kroon and Proietti, 2015).

v. Manifestação clínica do HTLV-I

O HTLV-I é agente etiológico da mielopatia associada a paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), além de outras patologias como a Leucemia/ Linfoma de células T do Adulto (LLT), uveíte e dermatite infecciosa. A infecção pelo HTLV não implica obrigatoriamente no desencadeamento de processos patogénicos no portador. Apenas 5% dos indivíduos desenvolvem manifestações clínicas tais como fraqueza muscular de membros inferiores e espasticidade associada a distúrbios esfíncterianos e sensitivos (figura 12). Estes sintomas variam de acordo com o tipo e magnitude da resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos do HTLV-1, polimorfismo dos genes HLA e ao órgão alvo envolvido no processo inflamatório e estão diretamente relacionados a evolução ou não dos quadros clínicos (Ribas and Melo, 2002; Brasil, 2003).

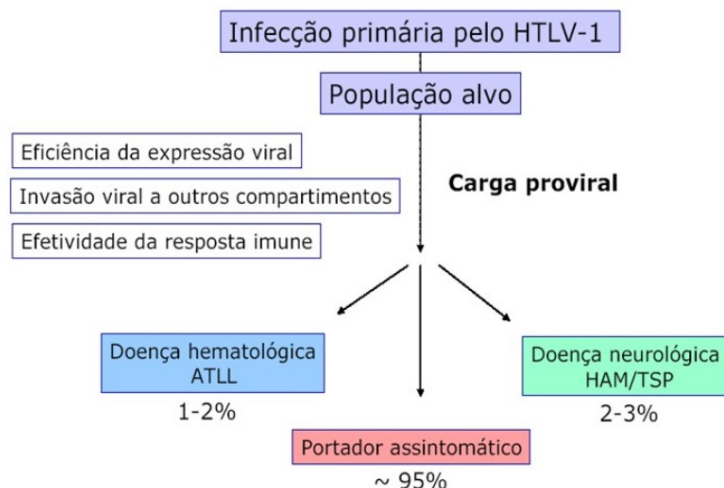


Figure 12: Potencial patogénico do HTLV-1.
Fonte: Azeredo 2016.

vi. Paraparesia espástica tropical e mielopatia associada ao HTLV

O estudo de Osame foi determinante na associação entre a mielopatia e a presença de anticorpos anti-HTLV no líquido e soro. Neste estudo, foram analisadas amostras de soro e líquido de 6 pacientes portadores de HTLV com mielopatia tendo como grupo controle 78 indivíduos com distúrbios neurológicos diversos. Como resultado deste estudo, observou-se que 100% dos pacientes com mielopatia e portador de HTLV no soro apresentavam resultado reagente no ELISA, aglutinação de partículas e Western blot para HTLV no líquido ficando evidenciado associação entre este tipo de mielopatia e a infecção pelo HTLV-I (Osame *et al.*, 1986).

A manifestação neurológica mais frequente do HTLV-I é caracterizada por paraparesia espástica com sinais de início insidioso e progressivo associado à fraqueza muscular da região proximal dos membros inferiores e espasticidade com distúrbios esfinterianos e sensitivos. A bexiga neurogénica por HTLV-I é uma disfunção vesical neuropática que tem sua origem no comprometimento tóraco-lombar expresso como hiperatividade do músculo detrusor da bexiga. Assim, o reflexo urinário passa a ser comandado pela medula e desconectado ao centro pontino e córtex cerebral com assincronismo funcional (Andrade, 2012, 2015).

As queixas clínicas mais frequentes na HAM/TSP são urgência ao urinar, incontinência, noctúria, infecções urinárias de repetição, distúrbios da marcha, a fraqueza, o enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico (Figura 13). Os aspectos neurológicos decorrem do processo inflamatório crônico às custas da infiltração parenquimatosa de origem linfocitária que substituem gradativamente o tecido medular nas regiões baixo torácica, lombar e sacra porém outros fatores podem estar envolvidos sendo necessárias mais pesquisas sobre o assunto (Andrade, 2012, 2015).

Quanto ao acometimento motor, o envolvimento muscular pode ser generalizado ocasionando marcha espástica, com redução de velocidade e estabilidade com risco alto de quedas havendo indicação de uso de apoio a caminhada ou cadeiras de roda. A espasticidade tem impacto direto na maior dificuldade de deambulação e pode ser controlada com alternativas terapêuticas e fisioterápicas. Podem ocorrer de forma concomitante à fraqueza muscular a sensação de formigamento e dormência dos membros inferiores além de dor lombar. Os sintomas urinários se iniciam com a sensação de podem manifestar-se esvaziamento incompleto da bexiga, polaciúria e urgíntinência. Algumas complicações mais frequentes como as infecções urinárias de repetição devem ser acompanhadas de forma estrita a fim de evitar evoluir para hidronefrose, litíase e insuficiência renal. Outro achado decorrente do processo inflamatório sacral é a constipação intestinal, além da disfunção erétil no homem (Ribas and Melo, 2002; Brasil, 2003).

CRITÉRIOS CLÍNICOS

O quadro clínico típico da paraparesia espástica crônica está presente quando o paciente se apresenta pela primeira vez ao examinador. Um único sinal clínico (ou sintoma) pode ser uma evidência precoce de PET/MAH.

Sexo e idade

Na maioria das vezes é esporádica e ocorre em adultos; ocasionalmente pode ser observada na infância ou adolescência; predominância no sexo feminino.

Início

Normalmente insidioso, mas pode ser súbito.

Principais manifestações clínicas

1. Paraparesia espástica de lenta progressão, às vezes com estabilização após progressão inicial.
2. Paresia dos membros inferiores mais acentuada em grupos musculares iniciais.
3. Distúrbio vesical precoce; constipação geralmente tardia; impotência ou diminuição da libido são comuns.
4. Sintomas sensitivos tais como parestesias ou queimações são mais proeminentes do os sinais físicos objetivos.
5. Lombalgia com irradiação para os membros inferiores é comum.
6. Hipopalestesia ou apalestesia com a noção da posição segmentar geralmente preservada.
7. Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com *clonus* e Sinal de Babinski.
8. Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

Achados neurológicos menos frequentes

Sinais cerebelares, atrofia óptica, surdez neural, nistagmo, outros déficits de nervos cranianos, tremor distal dos membros superiores, hipo ou arreflexia dos reflexos aquileus. Convulsões, déficits cognitivos, demência ou alterações do nível de consciência são raros.

Outras manifestações neurológicas associadas a PET/MAH.

Atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatias cranianas, meningites e encefalopatia.

Manifestações sistêmicas associadas ou não à PET/MAH

Alveolite pulmonar, uveíte, Síndrome de Sjogren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, LLcTA.

CRITÉRIOS LABORATORIAIS

Presença de antígeno ou anticorpo no soro ou líquido.

Possível ocorrência de pleocitose leve no líquido.

Possível presença de linfócitos lobulados no sangue e/ou líquido.

Possível aumento de leve a moderado de proteína no líquido.

Quando disponível, realizar isolamento viral a partir do líquido ou sangue.

Figure 13: Critérios clínico e laboratorial da HAM/TSP.

Fonte: Brasil, 2003.

7. O processo da micção e a bexiga neurogénica

O mecanismo de reflexo da micção em pacientes hígidos é ocasionado pela combinação da ação nervosa de atividades involuntárias e voluntárias (figura 14). A anatomia vesical e a inserção oblíqua dos ureteres oferecem proteção fisiológica contra o refluxo de urina para os rins. Quando o volume vesical atinge de 200 a 400mL de urina, as terminações neurais de superfície são excitadas, transmitindo impulsos nervosos pela via neural aferente visceral até a medula espinhal desencadeando um reflexo subconsciente que é o reflexo da micção. Os centros nervosos para esse reflexo subconsciente estão situados na extremidade inferior da medula. O sinal reflexo é transmitido por nervos parassimpáticos (nervos pélvicos de origem sacral) para a parede da bexiga e esfíncter interno da uretra através da acetilcolina. A parede vesical constituída pelo músculo detrusor, contrai gerando pressão vesical e desejo consciente da micção e posterior relaxamento do esfíncter interno da uretra. Assim, caso o ambiente social seja favorável, o sistema nervoso somático age no relaxamento do esfíncter uretral externo por meio do nervo pudendo para que ocorra a micção, podendo-se afirmar que para que haja a micção é necessário ter um detrusor eficiente e um esfíncter relaxado (Andrade, 2015; Kroon and Proietti, 2015).

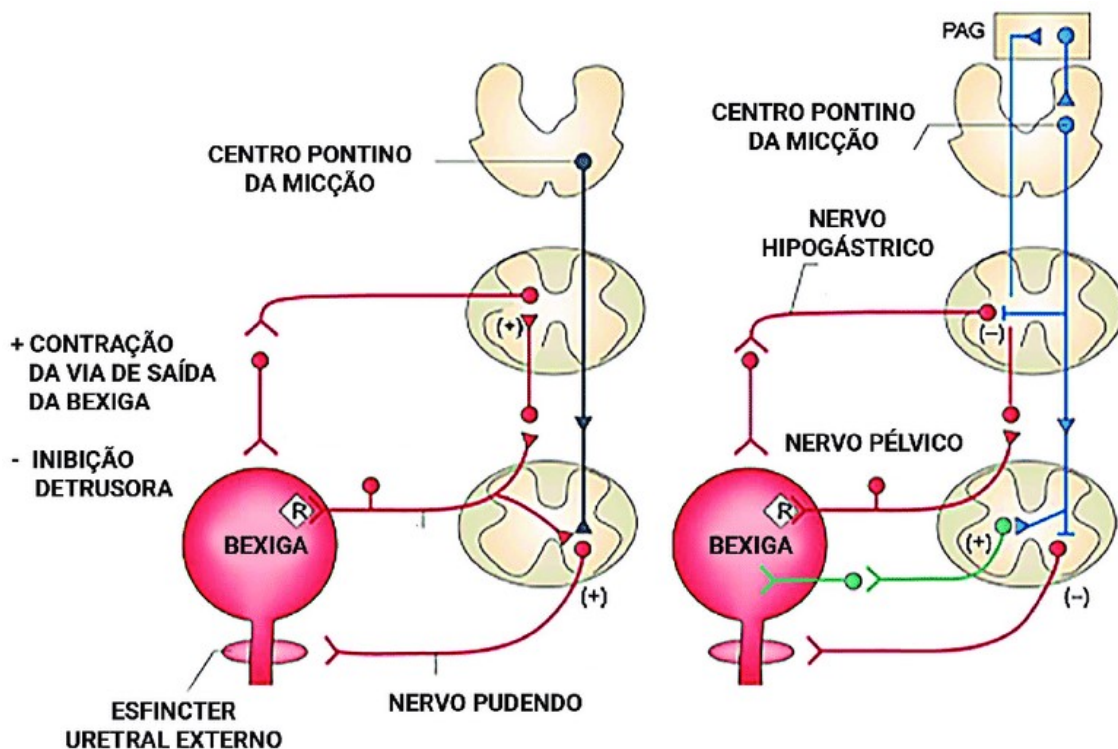


Figure 14: Neurofisiologia da micção.
Fonte: (Fowler, Griffiths and De Groat, 2008).

Na bexiga neurogênica (figura 15), o enchimento vesical torna-se volume dependente e, assim o músculo detrusor é ativado sem simultaneidade com o relaxamento do esfíncter externo resultando no aumento da pressão intravesical. Quando ocorre refluxo vesico-ureteral, a urina colonizada reflui para os rins podendo causar lesões ao parênquima além de pielonefrite e evolução crônica para um quadro de insuficiência renal. As complicações mais frequentes são infecções urinárias de repetição, cálculos de bexiga, fibrose, trabeculação da parede vesical e incontinência urinária. Os principais fatores de risco destes pacientes são a redução da capacidade e complacência vesical, dissinergia detrusor-esfincteriana e resíduo pós-miccional. Estudos científicos que incluem exames urodinâmicos descrevem a hiperatividade detrusora e a dissinergia detrusor-esfíncter com as alterações mais frequentes nos pacientes HTLV positivos e portadores de HAM/TSP (Andrade, 2015; Kroon and Proietti, 2015).

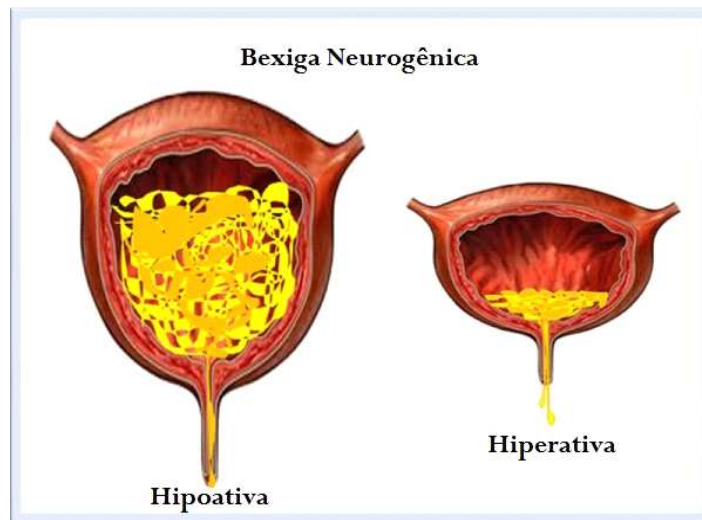


Figura 15: Tipos de bexiga neurogênica.
Fonte: Nascimento, 2015.

Do ponto de vista histológico, podem ser observados em casos de comprometimento renal, a presença de fibrose glomerular intersticial com infiltração maciça de leucócitos, atrofia tubular e depósito amilóide nos glomérulos renais. O acompanhamento longitudinal do paciente com bexiga neurogênica é dependente de diagnóstico preciso para que o clínico possa iniciar a terapia individualizada baseando-se na clínica e nas expectativas pessoais com relação a situação social, física e médica (Kroon and Proietti, 2015).

Até a década de 80, a alta morbimortalidade dos pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior estava diretamente relacionada ao desenvolvimento de

insuficiência renal. O desenvolvimento de novas tecnologias, padronizações e consensos médicos foram relevantes ao longo das décadas na sobrevivência assim como na melhoria da qualidade da assistência. Atualmente, as recomendações utilizadas estão contidas no estudo “Diretrizes da Associação Européia de Urologia (EAU)” e servem de base aos urologistas ao incorporar o manejo baseado em evidências em sua prática clínica (Weld *et al.*, 2000; Mingat *et al.*, 2013).

A avaliação urodinâmica é reconhecida como padrão ouro por ser o único exame capaz de identificar com segurança os fatores de risco através da análise da variação pressórica do sistema urinário, avaliar as fases de enchimento e esvaziamento vesical e identificar possíveis causas da disfunção. O estudo completo da avaliação urodinâmica compreende a entrevista clínica na avaliação dos sintomas urinários e diário miccional, a urofluxometria, cistometria e a mensuração do volume residual pós-miccional. A realização do diário miccional objetiva avaliar o volume e a frequência da micção. A urofluxometria determina a velocidade do fluxo e volume urinário enquanto a medida do resíduo pós-miccional indica a capacidade do detrusor esvaziar a bexiga. Durante a cistometria são avaliadas a sensação vesical, capacidade cistométrica, função do detrusor e complacência vesical sendo necessário realizar cateterização vesical.

i. Tratamento da bexiga neurogénica

Estão disponíveis algumas estratégias terapêuticas para o tratamento da bexiga neurogénica como o uso de agentes anti-muscarínicos e injeção toxina botulínica no intradetrusor tendo como objetivo primordial manter relaxado o esfíncter para favorecer a micção. O tratamento da bexiga neurogénica depende do quadro clínico e dos resultados urodinâmicos. A fisioterapia urológica tem se mostrado uma boa opção de tratamento com resultados satisfatórios nas para sintomas urinários, através da terapia comportamental, eletroestimulação e cinesioterapia, em disfunções miccionais de origem idiopáticas e neurogénica de outras doenças de base (Andrade, 2015).

III. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo comparativo foi realizado por análise dos dados laboratoriais da creatinina e cistatina C séricas transformados em TFGs (taxas de filtração glomerular) conforme fórmulas CKD-EPI. Os pacientes estudados tinham idade de 16 a 60 anos de ambos os sexos, portadores de HAM/TSP com diagnóstico de bexiga neurogénica atendidos no Hospital SARAH Salvador (Bahia-Brasil) de setembro de 2002 a dezembro de 2018.

1. Seleção da amostragem

Os critérios utilizados para definir a inclusão dos pacientes no estudo foram: a) faixa etária entre 16 e 60 anos; b) quadro clínico compatível com paraparesia e mielopatia; c) possuir resultado positivo para HTLV-I nas amostras de soro e liquor; d) possuir dosagem de creatinina e cistatina séricas no mesmo dia de coleta e e) diagnóstico de bexiga neurogénica confirmado pelo urologista.

A avaliação dos critérios foi realizada a partir da análise do banco de dados da Instituição assim como análise individual dos registros em prontuário eletrônico dos pacientes para garantir que os critérios de inclusão e exclusão são rigorosamente atendidos. Para a avaliação individual dos pacientes foi utilizada a busca pelos dados em prontuário seguindo a ordem sequencial: idade, HTLV reagente no soro e liquor, confirmação do diagnóstico de bexiga neurogénica (exames urodinâmicos), diabetes melitus, hipertensão arterial, doença coronariana ou antecedentes de doenças renais. Estes parâmetros foram buscados nos prontuários dos pacientes nos ícones: “Evolução”, “Patologia Clínica”, “Urodinâmica”, “Diagnóstico”.

No ícone “Evolução” foram pesquisados os subtítulos “História pregressa”, “Antecedentes clínicos”, “História Atual da Patologia”. Os dados demográficos foram obtidos no banco de dados da instituição e são provenientes do cadastro do paciente com documentos oficiais de identificação no momento do cadastro no Hospital. Os resultados laboratoriais de HTLV-1 no soro e liquor foram avaliados individualmente no ícone Patologia Clínica. No ícone “Urodinâmica” foram analisados dados de pacientes que possuíam sintomas compatíveis com bexiga neurogénica e que possuíam resultado final do estudo urodinâmico completo com as seguintes conclusões no

prontuário: “Bexiga neurogénica”, “Hiperatividade Detrusora”, “Hiperatividade Detrusora de origem neurogénica”, “Hipocontratilidade detrusora” e “Hiperreflexia detrusora”.

2. População alvo

A definição da população alvo foi feita na etapa de planeamento do projeto utilizando como base o perfil de pacientes atendidos no Hospital e o levantamento bibliográfico. A literatura apresenta numerosos estudos sobre os marcadores de função renal em pacientes adultos com lesão medular traumática, porém não foi encontrado estudo para este perfil de pacientes com lesão neurológica pelo HTLV. A data de início do estudo foi escolhida por se tratar do mês de implantação da cistatina no laboratório do Hospital.

A triagem foi iniciada com a listagem de todos os pacientes atendidos no Hospital de setembro de 2002 a dezembro de 2018 que haviam realizado o exame “HTLV I/II no Líquor, Pesquisa de anticorpos para”. Optou-se por este exame pois numericamente é um exame de menor demanda e que é mandatório para a associação da mielite à HAM/TSP. A partir da análise do prontuário, iniciou-se a avaliação individualizada seguindo os critérios descritos.

i. Critérios de inclusão

- Pacientes adultos de ambos os sexos entre 16 a 60 anos, acompanhados no Hospital SARAH Salvador;
- Portadores de HTLV-I confirmados por exames séricos e no líquor conforme Guia de Manejo clínico do paciente com HTLV - Ministério da Saúde, Brasil;
- Possuírem diagnóstico clínico de mielopatia tipo paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-I;
- Possuírem diagnóstico de bexiga neurogénica/hiperatividade detrusora neurogénica detectada por exames de urodinâmica.

ii. Critério de exclusão

- Portadores de Diabetes Melitus, Hipertensão Arterial, Doença coronariana ou doenças renais prévias: DRC, variações anatômicas, cistos renais, etc.
- Pacientes portadores de HTLV-I assintomáticos
- Pacientes portadores de HTLV com sintomas de HAM/TSP mas que não possuem solicitação ou resultado reagente pela técnica de Western blot para HTLV-I na amostra de liquor.
- Pacientes portadores de HTLV-I sem diagnóstico de bexiga neurogênica comprovável em exame urodinâmico.

3. Desfecho primário

A identificação do marcador mais sensível para a detecção precoce das lesões renais nos pacientes com HAM/TSP e bexiga neurogênica serve como parâmetro no estabelecimento de protocolos de conduta para o público específico. A identificação precoce da lesão renal orienta a conduta clínica e antecipa intervenções evitando desta forma repercussão clínica de maior complexidade, como a insuficiência renal crônica.

4. Métodos Laboratoriais

Tipo de amostras: Amostras de soro obtidas por punção venosa ou arterial em tubos a vácuo com ativador de coágulos e gel separador. As amostras coletadas seguem recomendação de jejum mínimo de 4 horas e jejum desejável de 8 horas para a determinação de creatinina e cistatina C. As amostras de sangue são mantidas em repouso por aproximadamente 30 minutos em local climatizado (20 a 22 graus Celsius) após a coleta a fim de evitar hemólise e garantir retração ideal do coágulo. Após este tempo, as amostras são centrifugadas por 10 minutos a 3.500 rpm em centrífuga em local climatizado.

As amostras de liquor são coletadas por médicos anestesistas e encaminhadas imediatamente ao laboratório em tubo de polipropileno estéril de tampa rosqueada e devidamente identificada. Cada tubo contém aproximadamente 2 a 3 mL de amostra. Após centrifugação a 2.500 rpm por 10 minutos, o sobrenadante é separado e congelado até o dia da análise. O descongelamento realizado é gradual à temperatura ambiente e, após completo degelo, a amostra é homogeneizada em vórtex por 10 segundos.

Determinação da creatinina sérica: As amostras foram processadas por método cinético calibrado de Jaffé modificado em meio alcalino nos equipamentos Selectra E e Selectra Flexor rastreável à Diluição isotópica-Espectrometria de massa (ID-MS) conforme padrão do *National Institute of Standards and Technology* (NIST). A confiabilidade dos resultados é rastreada e garantida por avaliação de desempenho diário dos 3 níveis de controles internos e controles externos (ensaios de proficiência) realizados mensalmente à Control-lab, empresa que disponibiliza ensaios de proficiência e realiza acreditação de qualidade laboratorial.

Determinação da cistatina C: As amostras foram processadas pela metodologia de nefelometria no equipamento BN prospec da Siemens. Nesta metodologia, as amostras são automaticamente diluídas a 1:100 com N-Diluyente do BN Prospec de forma automática. O reagente é composto por partículas de poliestireno revestidas com anticorpos específicos na concentração aproximada de 0,03g/L de imunoglobulina de coelho anti cistatina humana que se agregam a moléculas de cistatina presente no soro do paciente. As partículas agregadas (complexo poliestireno-anticorpos anti-cistatina humana) dispersam o feixe de luz polarizada em 840nm. A variação da dispersão da luz é diretamente proporcional à concentração de cistatina na amostra. O resultado será concluído após interpolação da curva de calibração. Os processos de calibração e controle de qualidade foram seguidos conforme orientação do fabricante para garantia e confiabilidade dos resultados com coeficiente de variação máximo aceitável de 6%.

i. Método de triagem para HTLV

Os exames foram realizados pela metodologia ELISA indireta em equipamento automatizado sendo o teste de escolha na fase inicial de diagnóstico (triagem) das amostras de soro e liquor dos pacientes. Foram utilizados kits imunoenzimáticos para determinação qualitativa de anticorpos contra o HTLV I-II. Os kits possuem placas contendo 12 tiras com 8 cavidades. Cada cavidade (fase fixa) é marcada com antígenos recombinantes do HTLV I-II. Após adicionar-se a amostra do paciente é realizada a incubação. Nesta fase, o antígeno sensibilizado da fase fixa liga-se com anticorpos anti-HTLV eventualmente presentes na amostra. Após a incubação, o processo é seguido por ciclos de lavagens e aspirações com o objetivo de remover anticorpos e proteínas inespecíficas. O passo seguinte é o acréscimo dos antígenos de recombinação do HTLV conjugados com peroxidase de rábano que se ligam a outras frações de anticorpos anti-HTLV do paciente desencadeando a reação cromógeno-substrato resultando em sinal diretamente proporcional à quantidade de anticorpo anti-HTLV I-II presente na amostra. A leitura espectrométrica é realizada a 450nm com referência em 620 a 630 nm. Em todas as rotinas foram utilizados controles positivos e negativos do próprio fabricante do kit assim como o conjugado, solução de lavagem (tampão PBS-Tween), cromógeno (tetra-metilbenzidina em solução de ácido cítrico), substrato (solução de peróxido de uréia) e solução bloqueadora (H₂S₀₄ 1N). Todas as amostras reagentes para HTLV, em soro ou liquor, foram testadas pela metodologia de Western blot (Figura 16).

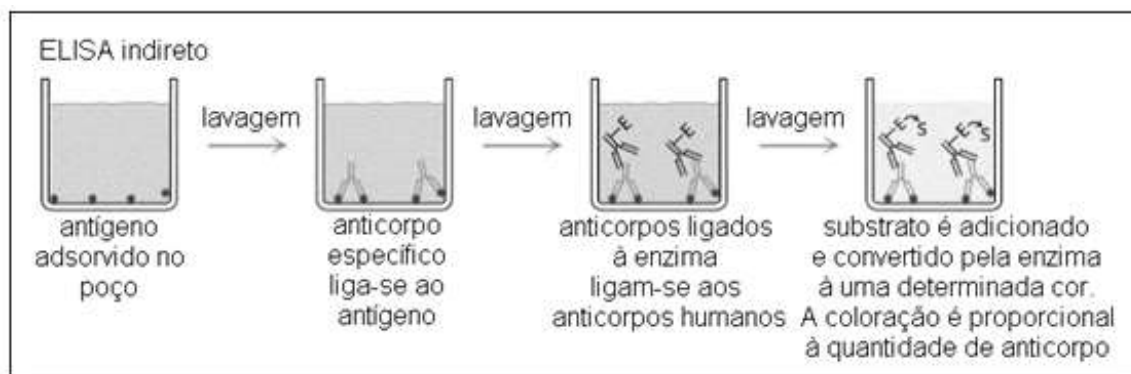


Figura 16: Esquema genérico da metodologia de Western blot.

Fonte: Câmara, 2013.

Método confirmatório para HTLV: A técnica de Western blot foi utilizada nas amostras deste estudo como teste confirmatório para HTLV I-II conforme Guia de

Manejo Clínico do Paciente com HTLV do Ministério da Saúde (Brasil, 2003). Nesta metodologia, objetiva-se a identificação de anticorpos direcionados contra as proteínas centrais (core), gag e o env do HTLV. O teste utilizado é composto por fase fixa (fita de nitrocelulose) impregnada por antígenos virais naturais inativados e proteínas produzidas por engenharia genética sendo separadas ao longo da fita por eletroforése unidirecional segundo peso e carga elétrica. Na presença da amostra dos pacientes, caso apresente os anticorpos anti-HTLV, ocorrerá a formação de complexo antigénio-anticorpo resultando em bandas visíveis a olho nu. Cada tira utilizada tinha capacidade de identificar as seguintes bandas de proteínas: GD21,p19,p24,p26,p28,p32,p36, gp46,p53, rgp46-I, gp46-II além de controle interno. Para interpretação de resultados, foi utilizada padronização de interpretação de resultados indicada pelos fabricantes dos kits.

Exame urodinâmico: A metodologia utilizada no Hospital utiliza três catéteres conectados a transdutores de pressão (ou sonda com microtransdutor de pressão) no equipamento Aquarius TT da marca Laborie. Na execução do exame são introduzidos dois catéteres intravesicais (um destinado ao enchimento vesical por solução salina e o outro para a detecção de pressão intravesical) e um catéter anal a fim de estabelecer a pressão abdominal. Ao ser injetada solução salina dentro da bexiga, as variações de pressão são avaliadas em um traçado gráfico em estágios definidos por volume injetado, período de enchimento e o momento em que o paciente reporta que chegou ao limite da capacidade de retenção da urina e do momento da micção. Esta metodologia é aplicada especificamente para pacientes com bexiga neurogénica e baixa complacência permitindo o direcionamento e seguimento terapêutico adequado.

5. Análise Estatística

- **Seleção da amostra**

Foram selecionados todos os indivíduos adultos com diagnóstico de HTLV portadores de sintomas compatíveis com HAM/TSP e bexiga neurogénica atendidos no Hospital SARAH Salvador de 2002 a 2018 totalizando **535 pacientes**. Foi realizada análise individualizada de todos os prontuários a fim de estratificar os indivíduos dentre os critérios de inclusão ou exclusão expostos no Quadro 2:

Quadro 2- Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: 174 (31,29%)	Critérios de exclusão: 361 (68,71%)
<p>Pacientes adultos entre 16 a 60 anos, ambos os sexos acompanhados no Hospital SARAH Salvador</p> <p>Portadores com resultado reagente para HTLV-I no soro e no liquor</p> <p>Possuírem diagnóstico clínico de mielopatia tipo paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-I</p> <p>Possuírem diagnóstico de bexiga neurogénica confirmado pela equipe da urodinâmica.</p> <p>Realização de creatinina e cistatina C na mesma amostra analisada</p> <p>Total de 174 pacientes que realizaram 847 testes de creatinina e cistatina C</p>	<p>Fator Idade:87 casos</p> <p>Portadores de Diabetes Melitus:18 casos</p> <p>Portadores de Hipertensão Arterial:41 casos</p> <p>Portadores de qualquer tipo de doença coronariana diagnosticada:1 caso</p> <p>Portadores de doenças renais prévias ao diagnóstico de HTV :6 casos</p> <p>Portadores de doenças renais aguda: 0</p> <p>Portadores de HTLV-I assintomáticos:0</p> <p>Pacientes com Western blot no liquor indeterminado:5 casos</p> <p>Pacientes com Western blot no liquor negativo:135 casos</p> <p>Pacientes sem diagnóstico de bexiga neurogénica comprovada nos exames urodinâmicos:11 casos</p> <p>Pacientes que não realizaram exames confirmatórios para HTLV e/ou bexiga neurogénica:57 casos</p>

Foram selecionados 174 pacientes que cumprem integralmente aos critérios exigidos neste estudo. Estes pacientes, ao longo dos anos que compreendem este estudo, realizaram o total de 847 testes de cistatina e de creatinina séricas em amostras coletadas por punção venosa no Laboratório do Hospital SARAH Salvador.

6. Obtenção das taxas de filtração glomerular

Os resultados dos exames laboratoriais foram coletados a partir do prontuário eletrônico do Hospital e foram calculadas as taxas de filtração glomerular (TFG) utilizando as fórmulas CKD-EPI conforme preconizado pela KDIGO no seu Guia de Avaliação e Manejo do paciente portador de doença renal crónica 2012 (‘CKD E) (KDIGO, 2013). Desta forma, cada coleta de amostra resultou em três resultados de TFG denominados neste trabalho como “TFGcis”, “TFGcrea” e “TFGcreacis”.

Optou-se pela utilização do fator de correção para raça devido a miscigenação racial predominante no estado da Bahia baseado nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2018) que informa composição de 81,1% da população de negros e/ou afro descendente (<https://www.ibge.gov.br/>).

A fim de melhorar a avaliação das três diferentes TFG, tendo em vista a dificuldade apresentada pela ausência do padrão de referência, foi selecionado um grupo controle para fins comparativos. Este grupo é composto por 32 pacientes portadores assintomáticos de HTLV totalizando 44 resultados de creatinina e cistatina. Todos os exames foram executados pelos setores de bioquímica e imunologia do Laboratório do Hospital SARAH Salvador seguindo o protocolo padronizado e posteriormente tratados pela fórmula CKD-EPI para a obtenção das TFGs usando a planilha eletrônica Excel® da Microsoft.

Denominamos assim como grupo casos, os pacientes HTLV sintomáticos (bexiga neurogénica) enquanto grupo controle, pacientes HTLV assintomáticos. Na tabela a seguir (Tabela 1), pode-se avaliar comparativamente os dois grupos quanto ao quantitativo de pacientes, sexo e idade.

Tabela 1: Caracterização demográfica da amostra- grupo caso e grupo controle

Variável	Nº pacientes	Estatísticas
Grupo, n (%)	174	100%
Masculino	50	29%
Feminino	124	71%
Idade (masculino), média±SD	47,5 anos	± 9,4
Idade (feminino), média±SD	46,7 anos	± 11,2
Controle, n (%)	32	
Masculino	8	25%
Feminino	24	75%
Idade (masculino), média±SD	51,8 anos	± 15,5
Idade (feminino), média±SD	47,9 anos	± 13,0

Verificou-se na análise preliminar, não existir diferença significativa entre os fatores sexo (*Prova Qui-Quadrado: χ^2 (1) = 0,19; p-valor= 0,66*) e idade (*Prova de*

Mann_Whitney: $U=3.084,50$; $p\text{-valor} = 0,33$) entre o grupo caso e o grupo controle. Desta forma, o grupo controle pode ser estatisticamente utilizado para balizar o estudo comparativo proposto.

IV. RESULTADOS

1. Resultados médios da TFG nos grupos caso e controle

O uso das fórmulas CKD-EPI resultou nos dados descritos na Tabela 2. Foi considerada TFG média, o valor médio obtido para cada uma das três fórmulas nos grupos estudados. Objetivando-se analisar de forma global, a distribuição das TFG médias, foram caracterizados os dados da distribuição entre os grupos conforme segue:

Tabela 2: Tabela comparativa das TFG entre pacientes casos e grupo controle

Grupo		N	Média TFG (mL/min24h)	IC 95% TFG (mL/min24h)
Casos	TFGcis ¹	847	83,16	81,39 - 84,92
	TFGcreacis ²	847	93,42	91,71 – 95,13
	TFGcrea ³	847	105,10	103,39 – 106,81
	N de casos	847		
Controle	TFGcis ¹	44	103,50	97,39 – 109,61
	TFGcreacis ²	44	105,00	98,32 – 111,68
	TFGcrea ³	44	102,48	95,51 – 102,17
	N controle	44		

Legenda: 1-Prova de Mann_Whitney: U=27.231,5; p-valor < 0,01; 2- Prova de Mann_Whitney: U=23.196,0; p-valor = 0,01; 3-Prova de Mann_Whitney: U=16.746,0; p-valor = 0,26.

Avaliando comparativamente a TFG média específica entre os grupos, observa-se o resultado da TFGcis do grupo controle apresenta valor maior em 24,5% que a TFGcis do grupo caso. Esta mesma tendência é observada ao analisar a TFGcreacis do grupo controle e caso, porém com resultado maior em 12,4%. Na avaliação comparativa da TFGcrea, no grupo controle foi observado uma pequena variação de -2,5% menor que o grupo caso. Desta forma, pode-se inferir que existe uma diferença relevante (superior a 10%) quando comparamos fórmulas de TFG a partir da cistatina entre pacientes portadores HTLV.

Ao avaliar individualmente cada grupo, foi evidenciado que a TFG média entre “grupo casos” apresentou variação entre os resultados das fórmulas (83,16 a 105,10 mL/min 24h). A prova não paramétrica de Friedman para amostras relacionadas mostrou que a distribuição dos três grupos de fórmulas para o grupo Caso diferem de maneira

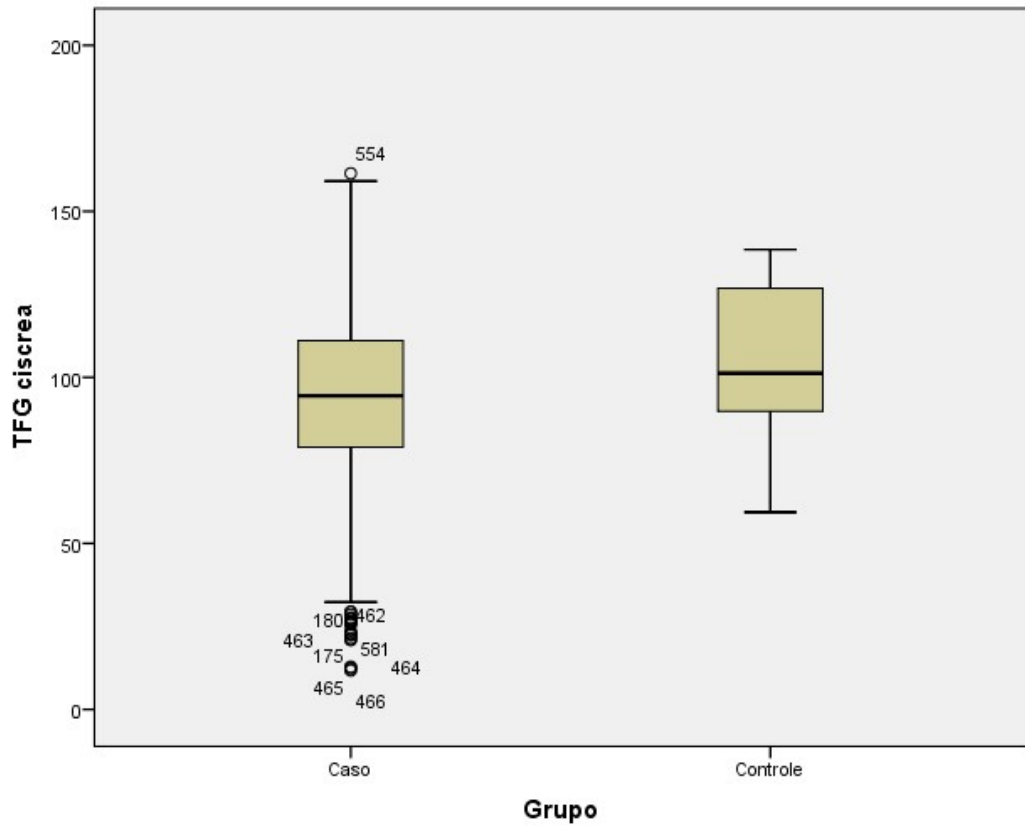
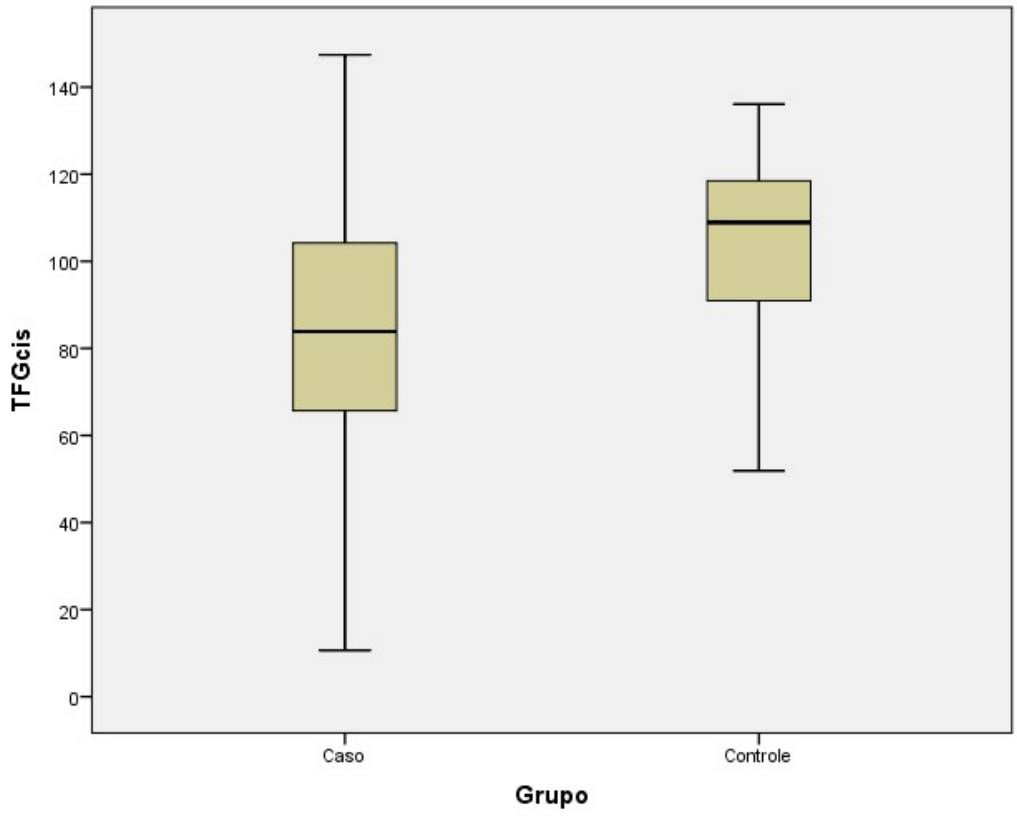
significativa entre elas (Prova de Variância de Friedman: χ^2 (2); p-valor < 0,01), inclusive nas provas POST HOC das combinações duas a duas das fórmulas (Prova Wilcoxon Amostra Relacionadas: Z =22,6 , p-valor <0,01(TFGcis; TFGciscrea); Z =20,6 , p-valor <0,01(TFGcrea; TFGciscrea); Z =21,9 , p-valor <0,01(TFGcis; TFGcrea). O mesmo não ocorreu no comparativo do grupo controle

Enquanto isso, o “grupo controle” apresenta resultados de TFG comparáveis entre si (102,48 a 105 mL/min 24h), (Prova de Variância de Friedman: χ^2 (2); p-valor < 0,22) corroborando com estudos populacionais em pacientes hígidos que apontam vantagens do uso da creatinina (Dalton, 2011; Spanaus *et al.*, 2011).

2. Avaliação dos tratamentos estatísticos

Para a escolha dos tipos de provas, paramétricas ou não, para dados contínuos é necessário que as observações obtidas das amostras atendam aos pressupostos de normalidade, homogeneidade e independência dos erros além da ausência de dados aberrantes (*outliers*)

Inicialmente avaliamos a presença de dados discrepantes de TFG que possam comprometer a análise dos dados via avaliação dos gráficos de boxplot (Figura 17).



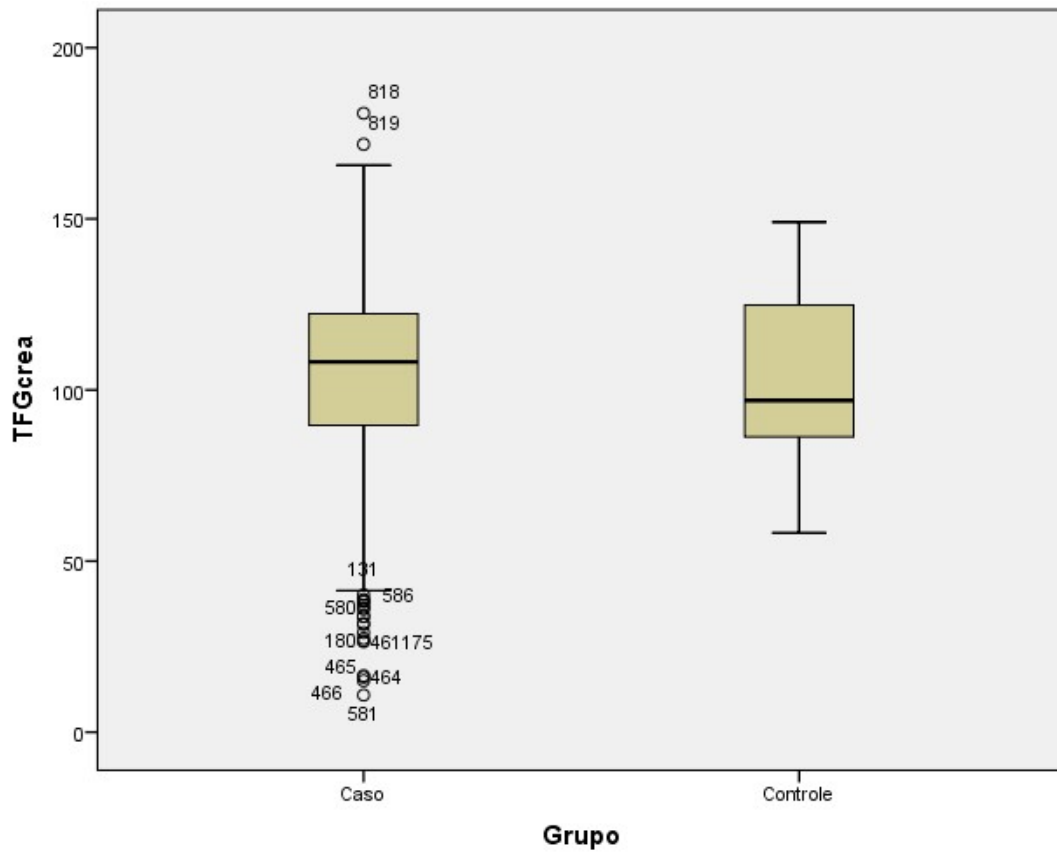


Figure 17: Boxplot das variáveis TFG x Grupos Caso e Controle.

Em seguida procedemos com os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para avaliar se podemos admitir que o conjunto de dados avaliados tenha uma distribuição Normal (Figura 18).

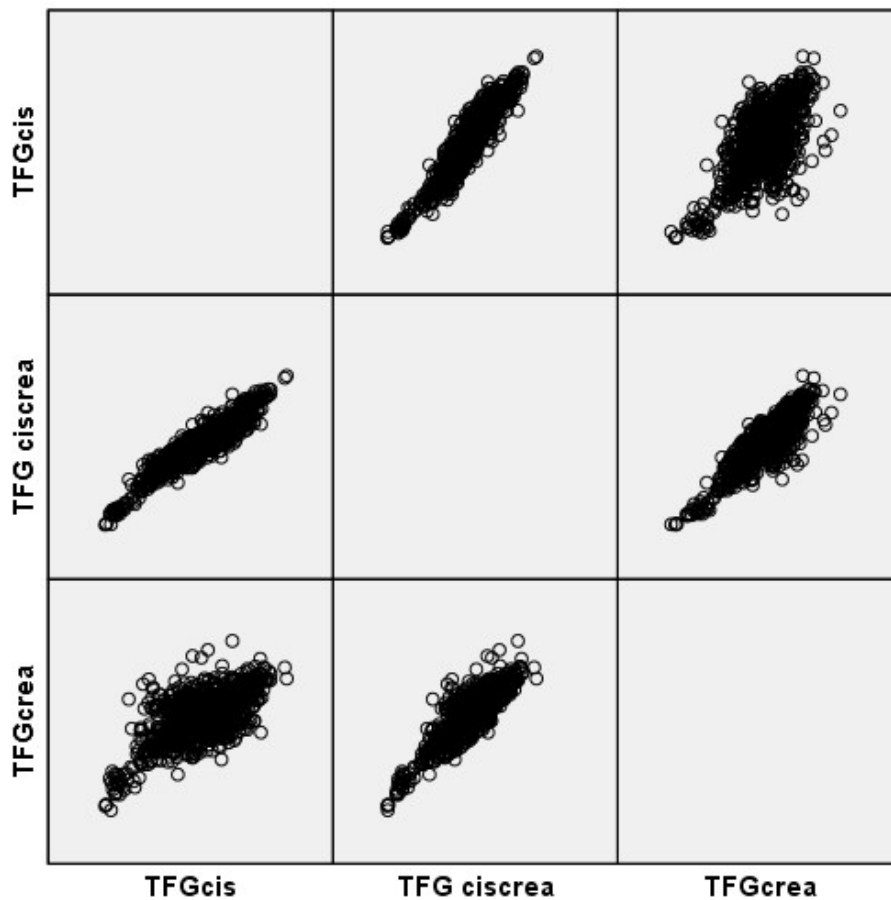


Figure 18: Associação entre os resultados das fórmulas.

As fórmulas TFGciscrea e TFGcis apresentaram maior associação ($R_s(847) = 0,93$, $p\text{-valor} < 0,01$) seguida da TFGcrea e TFGciscrea apresentaram maior associação ($R_s(847) = 0,81$, $p\text{-valor} < 0,01$) e a TFGcrea e TFGcis a menor associação ($R_s(847) = 0,58$, $p\text{-valor} < 0,01$).

i. Caracterização da distribuição da TFG: ponto de corte 60 ml/min 24h

A fim de analisar o comportamento dos resultados de TFG deste estudo entre o grupo e controle, optou-se também por analisar o ponto de corte 60 ml/min 24h devido ao fato deste ser largamente utilizado na prática clínica para evidenciar a redução da função renal. Desta forma, os resultados de TFG foram estratificados acima e abaixo do ponto de corte a fim de observar o comportamento dos resultados dentro deste novo intervalo de análise (Tabela 3).

Tabela 3: Análise comparativa entre grupo casos e grupo controle a partir do ponto de corte 60 mL/min24h

TFGcis	Resultados		Total TFG
	Grupo	Controle	
Quantitativo, n (%)			
≥60mL/min24h	698 (82%)	43 (98%)	741
<60mL/min 24h	149 (18%)	1 (2%)	150
<i>Prova Qui-Quadrado: χ^2 (1) 7,01; p-valor= 0,01</i>			
TFGcreacis	Resultados		Total TFG
	Grupo	Controle	
Quantitativo, n (%)			
≥60mL/min24h	771 (91%)	43 (98%)	741
<60mL/min 24h	76 (9%)	1 (2%)	150
<i>Prova Qui-Quadrado: χ^2 (1) 2,38; p-valor= 0,12</i>			
TFGcrea	Resultados		Total TFG
	Grupo	Controle	
Quantitativo, n (%)			
≥60mL/min24h	806 (95%)	43 (98%)	741
<60mL/min 24h	41 (5%)	1 (2%)	150
<i>Prova Qui-Quadrado: χ^2 (1) 0,61; p-valor= 0,43.</i>			

Mais uma vez, fica evidenciado que as TFG obtidas através da cistatina apresentam resultados inferiores no grupo caso quando comparados a TFG através da creatinina (Inker *et al.*, 2012). Assim pode-se deduzir que é possível encontrar um maior número de indivíduos HTLV sintomáticos com resultados de TFG inferior 60 mL/min 24h quando utilizadas fórmulas a partir da cistatina quando comparada a fórmula TFG creatinina. A utilização das fórmulas de TFG a partir da cistatina podem indicar antecipadamente a redução da função renal e assim direcionar a investigação com outros marcadores e conduta clínica. Foi possível avaliar que a concordância entre TFG creatinina e TFG cistatina apresenta concordância razoável ou média de acordo com os dados apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Avaliação da concordância entre as fórmulas

Grupo	Índice de concordância Kappa	Coeficiente V ² de Cramer
	K (n); p-valor; classificação ¹	V ² (n); p-valor; classificação ²
TFGcis e TFGcreacis	0,61(891); p-valor <0,01; forte.	0,65 (891); p-valor <0,01; médio.
TFGcis e TFGcrea	0,40 (891); p-valor <0,01; razoável	0,45 (891); p-valor <0,01; médio
TFGcreacis e TFGcrea	0,69 (891); p-valor <0,01; forte	0,72 (891); p-valor <0,01; grande

Notas 1 - Classificação sugerida pelos autores (Landis and Koch, 1977). 2 - Classificação sugerida por (Cohen, 1988).

ii. Caracterização da distribuição da TFG: classificação KDIGO

Com o objectivo de avaliar o perfil de concordância entre as fórmulas perante as faixas de classificação da KDIGO, foi realizada comparação da frequência absoluta e percentual do grupo caso. O grupo controle não fez parte desta avaliação devido ao fato de não apresentar dados de TFG abaixo de G3.

Nas tabelas 5, 6 e 7 são comparadas duas fórmulas entre si quanto ao estadiamento do grupo de resultado possibilitando analisar o percentual de concordância em cada faixa de G.

Tabela 5: Tabela de concordância entre os estadiamentos da TFGcis e TFG creacis

TFGcis	TFGcreacis	Freq.	Freq.%
G1	G1	348	97%
	G2	9	3%
G2	G1	144	42%
	G2	195	57%
	G3a	2	1%
G3a	G2	69	82%
	G3a	15	18%
G3b	G2	6	16%
	G3a	26	70%
	G3b	5	14%
G4	G3a	1	4%
	G3b	3	13%
	G4	19	79%
	G5	1	4%
G5	G4	1	25%
	G5	3	75%
Total Geral		847	100%

Nota: Grau de concordância 69,1%; Coeficientes de correlação Tau de Kendall: $\tau(847) = 0,75$ ($p < 0,01$) (classificação: grande¹).

Nota: 1 - Classificação sugerida por (Cohen, 1988).

Foram observados graus de concordância altos e moderados entre o estadiamento da TFG cis e TFG creacis (Tabela 5) para as categorias G1 (97%), G2 (57%), G4 (79%) e G5 (75%). Os percentuais de concordância caem para 18% e 14% nas categorias G3a e G3b respectivamente. De acordo com a literatura, a determinação da TFG baseada na creatinina sofre prejuízo quando aplicada para pacientes com redução de massa muscular (Macdiarmid *et al.*, 2000; Goto *et al.*, 2018). Na população estudada, a redução da massa muscular está atribuída à paraparesia associada ao HTLV (Ribas and Melo, 2002). Desta forma, acreditamos que a influência desta variável na fórmula possa justificar um pior desempenho da fórmula conjunta cistatina e creatinina evidenciada nesta tabela especialmente nas faixas de interesse para início de intervenção. Outro aspecto a ser considerado é a redução importante do “n” amostral nas faixas G3a até a G5 o qual compromete a análise comparativa. Observa-se que a distribuição dos dados entre as diferentes categoriais não é homogênea, o que traz fragilidade na interpretação dos dados especialmente nas categorias G4 e G5.

Tabela 6: Tabela de concordância entre os estadiamentos da TFGcis e TFG crea

TFGcis	TFGcrea	Freq.	Freq.%
G1	G1	329	92%
	G2	28	8%
G2	G1	253	74%
	G2	86	25%
	G3a	2	1%
G3a	G1	36	43%
	G2	46	55%
	G3a	2	2%
G3b	G1	11	30%
	G2	16	43%
	G3a	7	19%
	G3b	3	8%
G4	G1	1	4%
	G3a	6	25%
	G3b	12	50%
	G4	4	17%
	G5	1	4%
G5	G3b	1	25%
	G4	3	75%
Total Geral		847	100%

Nota: Grau de concordância 50,1%; Coeficientes de correlação Tau de Kendall: τ (847) = 0,46 ($p < 0,01$) (classificação¹: média).

Nota: 1 - Classificação sugerida por (Cohen, 1988).

A correlação entre os dados de TFG entre as fórmulas que utilizam a cistatina e creatinina de forma isolada apresenta pior desempenho em quase todas as categorias

exceto G1 (92%) (Tabela 6). Importante ressaltar que os dados obtidos pela fórmula da creatinina nas categorias G1, G2, G3a, G3b e G4 parecem superestimar a TFG quando comparados aos dados da fórmula da cistatina. Diante da discrepância entre os resultados da TFG entre creatinina e cistatina, pode-se associar que o impacto da baixa sensibilidade da creatinina nos pacientes com redução de massa muscular como observado nos pacientes paraplégicos também tenha se expressado neste estudo (Goto *et al.*, 2018).

Nesta tabela de distribuição dos dados, também ficou evidente a redução importante do “n” amostral nas faixas G3a até a G5 repercutindo na avaliação dos dados ressaltando-se especialmente as categorias G4 e G5. Outro aspecto a ser considerado é a redução importante do “n” amostral nas faixas G3a até a G5. Observa-se que a distribuição dos dados entre as diferentes categoriais não é homogênea, o que traz fragilidade na interpretação dos dados especialmente nas categorias G4 e G5.

Tabela 7: Análise concordância comparativa entre TFG crea x TFG creacis

TFGcrea	TFGcreacis	Freq.	Freq.%
G1	G1	472	75%
	G2	152	24%
	G3a	6	1%
G2	G1	20	11%
	G2	127	72%
	G3a	29	16%
G3a	G3a	9	53%
	G3b	4	24%
	G4	4	24%
G3b	G3b	4	25%
	G4	12	75%
G4	G4	4	57%
	G5	3	43%
G5	G5	1	100%
Total Geral		847	100%

Nota: Grau de concordância 72,8%; Coeficientes de correlação Tau de Kendall: $\tau(847) = 0,63$ ($p < 0,01$) (classificação¹ grande).

Nota: 1 - Classificação sugerida por (Cohen, 1988).

A análise comparativa entre as fórmulas de creatinina (Tabela 7) evidenciou uma melhor correlação entre as categorias G1 e G2 apesar de não ter obtido correlação superior a 90% como observado nas tabelas anteriores de comparação. Apresentou melhor correlação na categoria G3a em relação às demais tabelas, porém não apresentou

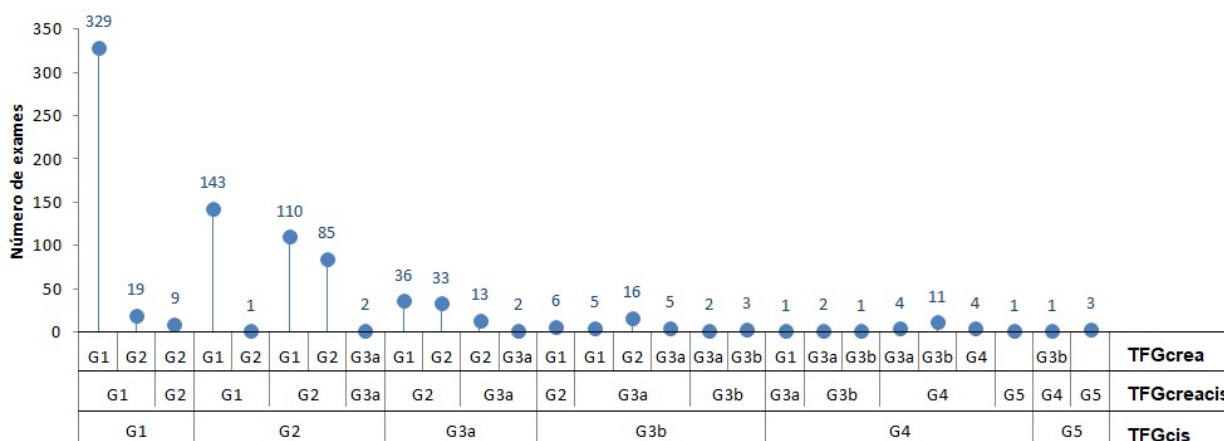
nem um dado com correlação na categoria G3b. Apesar de ter apresentado correlação 57% e 100% nas categorias G4 e G5, é provável que a redução do número de dados analisados não nos permita nenhuma inferência objetiva ou relevante.

Afim de identificar e relacionar as três fórmulas de TFG estudadas com melhor poder de diagnóstico foram utilizadas as representações da Tabela 8 e Gráfico 1:

Tabela 8: Avaliação percentual de concordância pelo estadiamento KDIGO 2012

Categoria da TFG (ml/min/1.73m ²)	TFG cistatina (%)	TFG cistatina e creatinina (%)	TFG creatinina (%)
G1	42,1	58,1	74,4
G2	40,3	32,9	20,8
G3a	9,9	5,2	2,0
G3b	4,4	0,9	1,9
G4	2,8	2,4	0,8
G5	0,5	0,5	0,1
Total	100	100	100

Gráfico 1: Concordância pelo estadiamento KDIGO 2012



Nota: Grau de concordância: 49,9%; Prova de Friedman para dados relacionados $\chi^2(2) = 496,4$ (0-valor < 0,01).

Gráfico 19- Grau de concordância entre os estadiamentos para DRC frente as TFG.

V. CONSIDERAÇÕES FINAIS/DISCUSSÕES

Os dados obtidos através das três fórmulas de TFG estudadas apresentaram distribuição pouco homogênea e com predomínio nas categorias G1 e G2. Estes resultados eram esperados uma vez que, na prática clínica do Hospital, é realizado um acompanhamento rigoroso aos pacientes portadores de bexiga neurogénica. O protocolo clínico determina intervenções específicas quando detectada redução da TFG com piora clínico-laboratorial, sendo necessário realizar intervenções para recuperação da função renal o que pode ser observado nos dados apresentados.

Assim, é possível inferir com base na análise dos dados que a maior discrepância observada entre as fórmulas está situada nas categorias G1, G2, G3a e G3b. Vale ressaltar que a identificação precisa das categorias G3a e G3b é extremamente relevante para o prognóstico da doença renal crónica quando avaliada em conjunto com a microalbuminúria conforme a KDIGO 2012.

A falta da utilização de uma metodologia padrão de referência não permite determinar a fórmula que apresenta maior sensibilidade neste estudo comparativo. Porém fica evidenciado que ao utilizar a fórmula baseada na cistatina, os resultados de TFG apontam mais precocemente para categorias de pior prognóstico antecipando a intervenção clínica aos pacientes na presença de outros fatores de risco. Importante ressaltar também que é fortemente recomendado o uso da microalbuminúria ou do índice albumina/creatinina para o estadiamento e acompanhamento do paciente portador de DRC.

Em um estudo comparativo de fórmulas TFG com pacientes portadores de DRC foi observado pior desempenho das fórmulas MDRD e CKD-EPI creatinina (TFG_{crea}) em jovens portadores de diabetes tipo 1, doentes crónicos candidatos a transplante renal e pacientes com massa muscular muito reduzida (Stevens *et al.*, 2008). Desta forma, pode-se inferir que a semelhança no desempenho dos marcadores de função renal esteja relacionado a redução de massa muscular presente nas duas populações.

VI. CONCLUSÃO

Neste estudo, objetivou-se estimar a TFG em pacientes com HAM/TSP através do uso das três fórmulas CKD-EPI utilizando a creatinina, a cistatina e ambos marcadores onde foram identificadas as seguintes conclusões nos dados estudados:

- Os resultados de TFG estudados não são comparáveis entre si no grupo de pacientes portadores sintomáticos HTLV com HAM-TSP e bexiga neurogénica
- Os resultados analisados de TFG dos pacientes sintomáticos indicaram valores mais baixos da fórmula TFG_{cis}, pois esta fórmula foi capaz de detectar maior número de indivíduos na categoria TFG_{≤60} mL/min 24h quando comparada aos resultados de TFG_{crea} ou TFG_{creacis};
- Foi verificado que os resultados de TFG_{crea} no grupo de pacientes sintomáticos superestimou os resultados em todas as fases de estadiamento quando comparada com as outras fórmulas estudadas;
- Os resultados para a fórmula TFG_{creacis} também indicam sobreavaliação da TFG dos pacientes sintomáticos quando comparada com a fórmula que usa isoladamente a cistatina e apresentando correlação maior com a TFG creatinina do que TFG cistatina;

Assim, conclui-se que apesar da conveniência, facilidade técnica e baixo custo, o uso das fórmulas CKD-EPI utilizando a creatinina (TFG_{crea}) não é capaz de detectar a deterioração precoce da função renal nos pacientes HTLV sintomáticos e portadores de bexiga neurogénica quando comparado com o uso da fórmula CKD-EPI cistatina (TFG_{cis});

- Os resultados de TFG obtidos através das três fórmulas encontrados em pacientes portadores HTLV assintomáticos foram comparáveis entre si.

Desta forma, confirmando os resultados encontrados no levantamento da literatura, recomenda-se o uso da creatinina para obtenção da TFG para pacientes HTLV assintomático e, portanto, sem os fatores de risco mielopatia e bexiga neurogénica.

A DRC está associada a um risco aumentado de resultados adversos incluindo eventos cardiovasculares, desenvolvimento de doença renal terminal e óbito. Assim, pacientes com lesão medular e bexiga neurogénica tem maior probabilidade de desenvolver DRC. Os fatores de risco envolvidos para o desenvolvimento da DRC são alta pressão de esvaziamento da bexiga, refluxo vesico-uretral, infecção do trato urinário de repetição e presença de cálculos renais. Além disso, a DRC tem mostrado ser um forte preditor de morbi/mortalidade em adultos com lesão medular sendo imprescindível a detecção da DRC em estágio inicial nesses pacientes (Mingat *et al.*, 2013; Goto *et al.*, 2018).

Diante deste contexto, ressalta-se a necessidade de realização de estudos em populações específicas a fim de identificar quais marcadores são mais eficientes na avaliação da função renal. Identificou-se neste trabalho que a Cistatina é um marcador sensível e associado ao uso da fórmula CKD-EPI exibe melhor desempenho para a detecção de variação e perda da função renal.

Os métodos de referência para avaliação da TFG não foram utilizados por se tratar de estudo comparativo entre marcadores renais universalmente utilizados e porque a literatura científica disponibiliza numerosos estudos comparativos com testes padrão de referência para as metodologias de creatinina e cistatina indistintamente. A fórmula CKD-EPI combinada (TFG_{creacis}) e a equação CKD-EPI cistatina C (TFG_{cis}) em estudos de coortes gerais de população resultam também em excelentes resultados (Stevens *et al.*, 2008).

As condicionantes do presente estudo incluíram sua observação de natureza retrospectiva sendo baseada em dados laboratoriais coletados e de registros clínicos, estando sujeito a possíveis imperfeições. Os pacientes eram todos portadores de HTLV-1 atendidos em um único hospital de reabilitação, portanto este fato cria um caráter específico na amostragem e por essa razão a generalização dos dados obtidos pode ser incerta. Por exemplo, foi inferido que havia redução da massa muscular da população sintomática devido à paraparesia associada ao HTLV baseado em estudos e na observação prática. Outra inferência generalista foi a adoção do fator raça devido ao fato da população do estado da Bahia ser altamente miscigenada de origem africana sendo necessários mais estudos para avaliação deste fator em cada estado brasileiro.

VII. REFERÊNCIA

- Abensur, H., Yu, L. and Burdmann, E. A. (2012) 'A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Brazil', *American Journal of Kidney Diseases*. Elsevier Inc., 60(5), pp. 738–739. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.004.
- Andrade, R. C. P. de (2012) *Associação entre sintomas urinários e qualidade de vida em pacientes com HTLV 1*. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde.
- Andrade, R. C. P. de (2015) *Fisioterapia pélvica em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico das células T humano do tipo 1 (HTLV -1) com disfunção vésico-uretral*. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia.
- Araujo, T. H. A. *et al.* (2014) 'Inferences about the global scenario of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection using data mining of viral sequences.', *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(4), pp. 448–51.
- Azeredo, A. N. (2016) *HTLV Virus Linfotrópicos de células T Humanas. HTLV Virus Linfotrópicos de células T Humanas*. . Available at: <https://slideplayer.com.br/slide/11259692> (Accessed: 11 September 2020).
- Bhasin, B. *et al.* (2013) 'HIV Viremia and T-cell Activation Differentially Affect the Performance of Glomerular Filtration Rate Equations Based on Creatinine and Cystatin C', *PLoS ONE*. Edited by S. K. Ahuja, 8(12), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0082028.
- Brasil. Ministério da Saúde. and Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids (2003) *Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV*. Brasília: Ministerio da Saúde (Série A. Normas e Manuais Técnicos Série Manuais n.º 58).
- Brasil. Ministério da Saúde (2014) *Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no SUS*. Brasília-DF. Available at: www.saude.gov.br/sas (Accessed: 19 December 2019).
- Brito, T. N. de S., Oliveira, A. R. de A. and Silva, A. K. C. da (2016) 'Taxa de filtração glomerular estimada em adultos : características e limitações das equações utilizadas', *Revista Brasileira de Análises Clínicas - RBAC*, 48(1), pp. 7–12.
- Câmara, B. (2013) *ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)*, *Biomedicina Padrão*. Available at: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2010/05/elisa.html> (Accessed: 19 December 2019).
- CKD-EPI (2014) *Cystatin C Based Equations, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Available at: <http://ckdepi.org/equations/estimating-equations/cystatin-c-based-equations/> (Accessed: 26 December 2019).
- Cohen, J. (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- Dalton, R. N. (2011) 'Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(1), pp. 08–11. doi: 10.1590/S1676-24442011000100001.
- van Deventer, H. E. *et al.* (2011) 'A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(5), pp. 1553–1558. doi: 10.1093/ndt/gfq621.
- Dourado, I. *et al.* (2003) 'HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil: A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics', *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 34(5), pp. 527–531. doi: 10.1097/00126334-200312150-00013.
- Dusse, L. M. S. *et al.* (2017) 'Biomarkers of renal function: what is currently available?', *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(1), pp. 41–51. doi: 10.21877/2448-3877.201600427.

- Eriksen, B. O. *et al.* (2010) ‘Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population’, *Kidney International*. Nature Publishing Group, 78(12), pp. 1305–1311. doi: 10.1038/ki.2010.321.
- Fowler, C. J., Griffiths, D. and De Groat, W. C. (2008) ‘The neural control of micturition’, *Nature Reviews Neuroscience*, 9 June, pp. 453–466. doi: 10.1038/nrn2401.
- Gabriel, I. C., Nishida, S. K. and Kirsztajn, G. M. (2011) *Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal?*, *Brazilian Journal of Nephrology*. doi: 10.1590/S0101-28002011000200023.
- Gonçalves, M. S. *et al.* (2003) ‘ β S-Haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil’, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 36(10), pp. 1283–1288. doi: 10.1590/S0100-879X2003001000001.
- Goto, T. *et al.* (2018) ‘Evaluating estimated glomerular filtration rates of creatinine and cystatin C for male patients with chronic spinal cord injury’, *Spinal Cord*. Springer US, 56(5), pp. 447–452. doi: 10.1038/s41393-017-0045-z.
- Inker, L. A. *et al.* (2012) ‘Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 367(1), pp. 20–29. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
- Jadoul, M., Wiecek, A. and Van Biesen, W. (2012) ‘A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Europe’, *Am J Kidney Dis*, 60(5), pp. 743–744. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.016.
- ‘KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease’ (2013) *Kidney International Supplements*, pp. 1–150. Available at: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> (Accessed: 19 December 2019).
- Kirsztajn, G. M. (2007) ‘Avaliação do ritmo de filtração glomerular’, (2), pp. 257–264.
- Kirsztajn, G. M. *et al.* (2014) ‘Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice’, *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 36(1), pp. 63–73. doi: 10.5935/0101-2800.20140012.
- Kroon, E. G. and Proietti, A. B. de F. C. (2015) ‘HTLV-1/2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica’, in Proietti, A. B. de F. C. (ed.) *HTLV*. 6.ed.Atual. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, pp. 15–27.
- Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977) ‘The measurement of observer agreement for categorical data’, *Biometrics*, 33(1), pp. 159–174.
- Lannes, P. *et al.* (2006) ‘Paraparesia Espástica Tropical - Mielopatia associada ao vírus HTLV-I: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos’, *Revista Neurociências*, 14(3), pp. 153–160.
- Macdiarmid, S. A. *et al.* (2000) ‘Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury’, *BJU International*, 85(9), pp. 1014–1018. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00680.x.
- Mahieux, R. and Gessain, A. (2011) ‘HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects’, *Viruses*, 3(7), pp. 1074–1090. doi: 10.3390/v3071074.
- Mingat, N. *et al.* (2013) ‘Prospective Study of Methods of Renal Function Evaluation in Patients With Neurogenic Bladder Dysfunction’, *Urology*, 82(5), pp. 1032–1037. doi: 10.1016/j.urology.2013.07.027.
- Nascimento, V. H. M. do (2015) *Bexiga Neurogênica*, *Mielo Blog*. Available at: <https://mieloblog.com.br/bexiga-neurogenica/> (Accessed: 19 December 2019).
- Neri, L. A. (2010) ‘Determinação de cistatina C como marcador de função renal’, pp. 443–453.

- Netto, E. C. (2018) *Avaliação do status da vitamina D e da resposta imune na infecção pelo HTLV*.
- Osame, M. *et al.* (1986) 'HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity.', *Lancet (London, England)*, 1(8488), pp. 1031–2.
- Pecoits-Filho, R. (2004) 'Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal', *Brazilian Journal of Nephrology*. Associação Médica Brasileira, 26(3 Suppl 1), pp. 4–5.
- Porto, J. R. *et al.* (2017) 'Avaliação da função renal na doença renal crônica', *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(1), pp. 1–17. doi: 10.21877/2448-3877.201500320.
- Proietti, A. B. de F. (2015) *HTLV*. 6. ed. atu. Belo Horizonte: Fundação Hemominas (Cadernos Hemominas ; v. 16).
- Ribas, J. G. R. and Melo, G. C. N. de (2002) 'Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1)', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(4), pp. 377–384. doi: 10.1590/S0037-86822002000400015.
- Rocha, F. E. T. and Gomes, C. M. (2010) 'Bexiga Neurogênica', in Zerati Filho, M., Nardozza Júnior, A., and Reis, R. B. dos (eds) *Urologia Fundamental*. São Paulo: Planmark, pp. 239–249.
- Rose, A. S. *et al.* (2018) 'IG96 Human Cystatin C; Dimeric Form With 3D Domain Swapping', *NGL viewer: web-based molecular graphics for large complexes*. Bioinformatics, and RCSB PDB. Edited by A. Valencia. Oxford University Press. doi: 10.1093/bioinformatics/bty419.
- Santos, F. L. N. and Lima, F. W. de M. (2005) 'Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 41(2), pp. 105–116. doi: 10.1590/S1676-24442005000200008.
- SBPC/ML (2015) 'Passo a passo para a implantação da estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG)', *Sociedade Brasileira de Patologia Clínica*, pp. 1–11.
- Sodré, F. L., Costa, J. C. B. and Lima, J. C. C. (2007) 'Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(5), pp. 329–337. doi: 10.1590/S1676-24442007000500005.
- Spanaus, K.-S. *et al.* (2011) 'Creatinina sérica, cistatina C e proteína β -traço no estadiamento diagnóstico e na predição da progressão da doença renal crônica não diabética', *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. SBPC, SBP, SBC, 47(1), pp. 13–23. doi: 10.1590/S1676-24442011000100002.
- Stevens, L. A. *et al.* (2008) 'Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD.', *National Institutes of Health*, 51(3), pp. 395–406. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018.
- Valagni, G. *et al.* (2013) 'Incontinência Urinária, Bexiga Neurogênica e Neuroplasticidade', *Ciência e Cognição. Neurociências em Debate*, p. 23p.
- Weld, K. J. *et al.* (2000) 'Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients', *J Urol.*, 164(5), pp. 1490–1493.