

CLÁUDIA MARIA PEREIRA ALVES

**ATIVIDADE ENDOTELIAL EM PACIENTES
HCV POSITIVO EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

2009

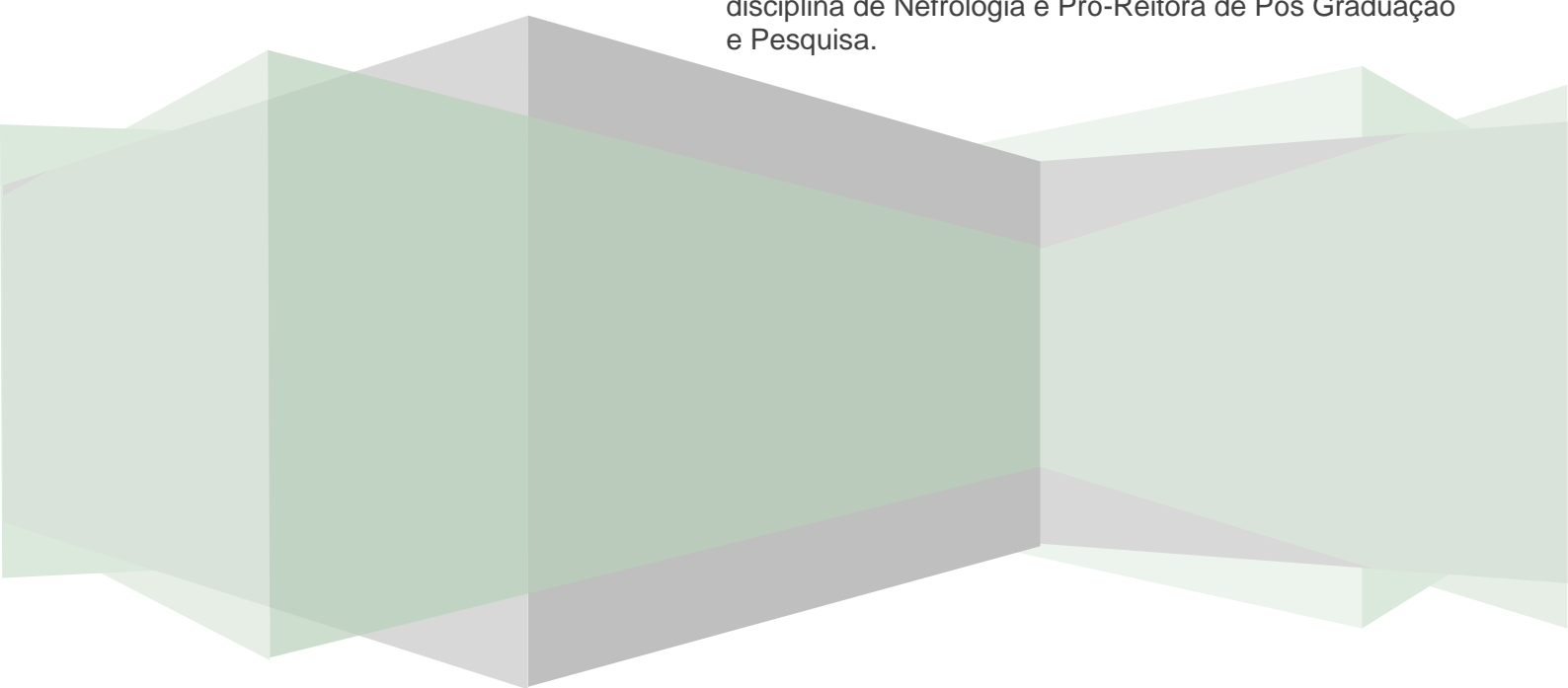
CLÁUDIA MARIA PEREIRA ALVES

**ATIVIDADE ENDOTELIAL EM PACIENTES HCV
POSITIVO EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Alexandre Gabriel Júnior, Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina, Professor do Curso de Mestrado Interinstitucional em Clínica Médica da UNIFESP/EPM e UNCISAL (*in memorium*).

Co-orientador: Dra. Maria do Carmo Borges Teixeira; Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Professora da disciplina de Nefrologia e Pró-Reitora de Pós Graduação e Pesquisa.



Alves, Cláudia Maria Pereira Alves

Atividade endotelial em pacientes HCV positivo em Hemodiálise./Cláudia Maria Pereira Alves. -- São Paulo, 2009. X, 84f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Clínica Médica.

Título em inglês: Endothelial activity in positive HCV patients undergoing hemodialysis.

1. Hemodiálise / 2. HCV / 3. Atividade endotelial / 4. ICAM-1 / 5. VEGF.

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

Professor Titular: Dr. Antônio Carlos Lopes

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Leny Toma

Cláudia Maria Pereira Alves

**ATIVIDADE ENDOTELIAL EM PACIENTES HCV POSITIVO EM
HEMODIÁLISE**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Aparecida da Silva Pinhal

Profa. Dra. Celina Maria Costa Lacet

Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

A minha mãe, a pessoa mais importante da minha vida, e sem a qual eu não teria chegado até aqui.

A todos os pacientes renais crônicos, que em meio a sua rotina constante de sofrimento e privações, muito gentilmente concordaram em participar deste trabalho.

Dedicatória Especial

A minha grande e inesquecível amiga Miriam, que sempre me estimulou a seguir em frente a despeito das dificuldades. Sem o seu auxílio possivelmente esta tese não existiria. Sua partida precoce me deixou um vazio irreparável, na vida e na alma.

Agradecimentos

A Marucha, pelo impulso, apoio, colaboração e orientação nesta tese.

A Celina, pela inestimável ajuda neste trabalho. Sua presteza, paciência, orientação, e dedicação foram fundamentais.

Aos chefes dos serviços de Nefrologia: Dra. Eliete Pinheiro, Dr. Fernando Ressurreição, Dr. Dagmar Vaz, Dr. Miguel Arcanjo e Dr. João Cubas. Que gentilmente me possibilitaram o acesso aos pacientes em hemodiálise, sem os quais não existiria essa tese.

Às Nutricionistas: Adriana Firmino e Taciana Guedes, que realizaram toda avaliação nutricional dos pacientes com muita dedicação e competência. E a Maria de Lourdes Assis por suas valiosas orientações.

A Maria Cristina De Martino pela sua disponibilidade na realização dos testes laboratoriais.

As minhas amigas e colegas de trabalho: Patrícia, Eliete e Katarina, que sempre compreenderam e estiveram disponíveis quando precisei me ausentar do trabalho para me dedicar ao mestrado

A Eliane, Laboratório Samuel Pessoa, e aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da UNCISAL, pela ajuda no processamento dos exames.

A Luciene e Eduardo, funcionários da pós-graduação - UNCISAL, por todo auxílio que me proporcionaram durante o período de duração do mestrado.

A todos os Auxiliares de Enfermagem e Enfermeiras dos centros de diálise pela disponibilidade.

A Ebeveraldo pela colaboração decisiva na seleção dos pacientes e pelo apoio que sempre me ofertou.

A Josy Forster pela amizade e disponibilidade na correção do Inglês.

A Mirela e Sandra, amigas e companheiras de mestrado, que continuamente me estimularam sem me deixar resignar.

As minhas grandes e queridas amigas:
Cristiane e Cilene que sempre me impulsionaram e acolheram com imenso carinho todas as vezes que estive em São Paulo.

E a Etienne, que além de incentivo e estímulo contribuiu com importantes sugestões para esta tese.

Sumário:

Dedicatórias.....	v
Agradecimento.....	vii
Lista de tabelas.....	viii
Lista de figuras.....	ix
Lista de abreviações e símbolos.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
Introdução.....	1
Hipóteses e objetivos.....	21
Casuística e métodos.....	23
Resultados.....	34
Discussão.....	43
Conclusões.....	56
Anexos.....	58
Referências bibliográficas.....	73
Bibliografia consultada.....	83

Lista de tabelas

	Página
Tabela 1 : Características gerais da amostra.....	35
Tabela 2 : Etiologia da doença renal crônica.....	36
Tabela 3 : Características pacientes HCV positivos.....	36
Tabela 4 : Adequação da hemodiálise – Kt/V Daugirdas.....	37
Tabela 5 : Atividade endotelial.....	37
Tabela 6 : Avaliação da Atividade Necro-inflamatória e da Função Hepática.....	39
Tabela 7 : Avaliação da imunidade.....	40
Tabela 8 : Avaliação nutricional.....	41
Tabela 9 : Avaliação nutricional laboratorial.....	42

Lista de figuras

	Página
Figura 1: Níveis séricos de ICAM-1 (gráfico).....	38
Figura 2: Níveis séricos de VEGF (gráfico).....	38

Lista de abreviaturas e símbolos

ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
Anti-HCV	Anticorpo anti vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
CD 43	Cluster de diferenciação-43
CD54	Cluster de diferenciação-54
Cr	Creatinina
DCV	Doença cardiovascular
DCV	Doença crônica vascular
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
ELISA	Ensaio imunoenzimático - <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
GNC	Glomerulonefrite crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCV	Vírus da hepatite C
HD	Hemodiálise
HGF	Hormônio de crescimento hepático
ICAM	Molécula de adesão intracelular
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
INF- γ	Interferon gama
IRC	Insuficiência renal crônica
kDa	Kilodaltons
Kt/V	Índice de remoção de uréia
LFA-1	Integrinas beta
Mac	Molécula de adesão celular
mICAM	Molécula de adesão celular forma transmembrana
OMS	Organização mundial de saúde
PCR	Reação de polimerase em cadeia
RIBA	Ensaio imunoblot recombinante
RIBA-2	Ensaio imunoblot recombinante de segunda geração
RIBA-3	Ensaio imunoblot recombinante de terceira geração
RNA	Ácido ribonucleico
SBN	Sociedade brasileira de nefrologia
sICAM	Molécula de adesão celular forma solúvel
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRS	Terapia renal substitutiva
U	Uréia
VCAM	Molécula de adesão vascular
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

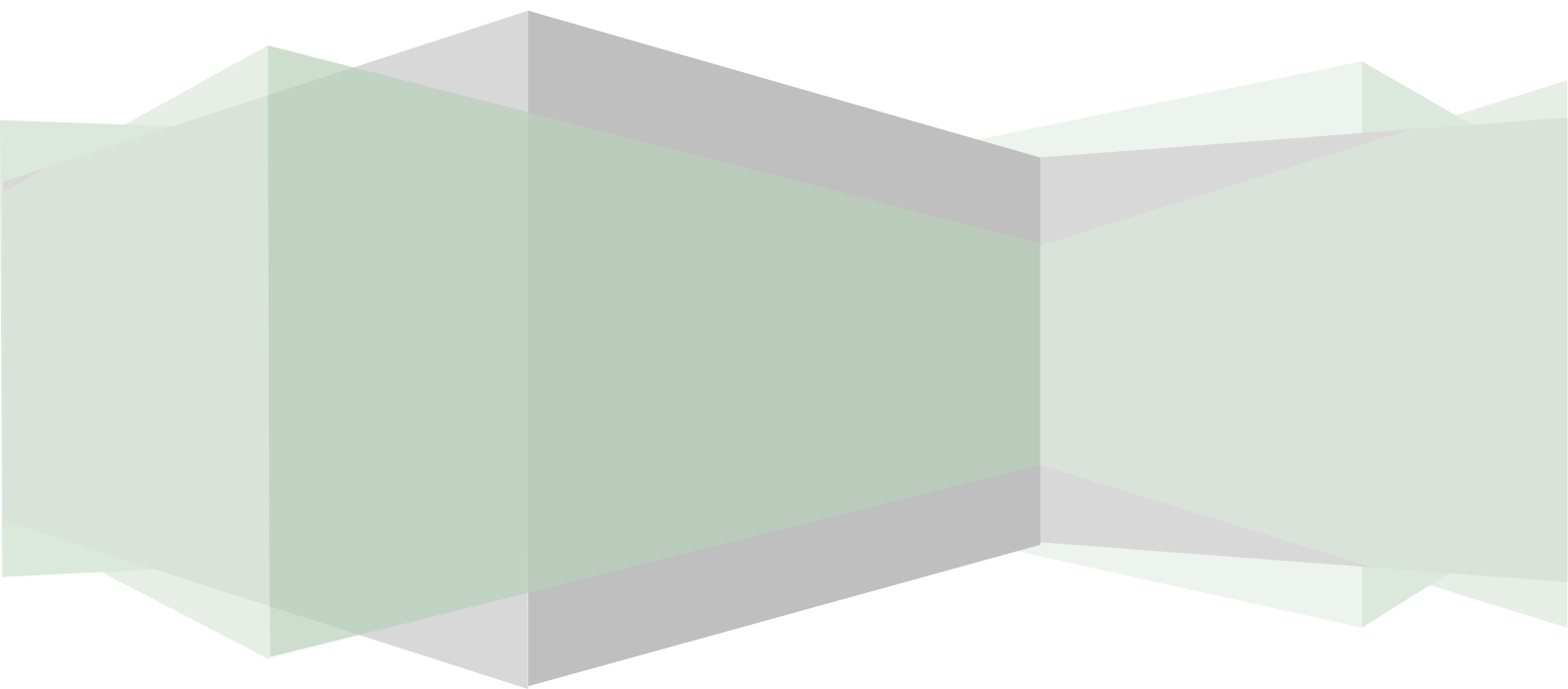
Resumo

Introdução: a doença renal crônica é uma síndrome complexa; vários fatores contribuem para que pacientes em hemodiálise apresentem um estado inflamatório crônico e disfunção endotelial pronunciada, levando a alta prevalência de doença cardiovascular aterosclerótica prematura. A infecção pelo vírus da Hepatite C, comum nestes pacientes, poderia ser um fator de piora para este estado inflamatório. Dosagem de marcadores de lesão endotelial como ICAM-1 e VEGF, pode ser uma arma para identificar pacientes com risco elevado que necessitam de medidas efetivas que possam diminuir a mortalidade. **Objetivos:** comparar atividade endotelial entre pacientes renais crônicos portadores e não portadores de Hepatite C submetidos à hemodiálise. **Métodos:** selecionamos 18 pacientes em diálise com hepatite C e viremia positiva – grupo HCV(+), e outros 10 pacientes em diálise sem hepatite – grupo HCV(-). Os grupos foram avaliados num único momento com relação a: adequação da diálise (Kt/V); atividade endotelial – ICAM-1 e VEGF; atividade necroinflamatória e função hepática – albumina, ALT e TAP; pesquisa de crioglobulinemia; dosagem de C3, C4 e fator reumatóide; avaliação nutricional: antropométrica, laboratorial e subjetiva – IMC, %adequação PCT, %adequação GC, CMB e %adequação CMB; albumina, transferrina e linfócitos totais. **Resultados:** sexo masculino 68%, idade entre 20-69 ($45,39 \pm 14,11$) anos. Tempo em hemodiálise variou de 6 meses a 22 ($7,45 \pm 6,35$) anos, significativamente maior no grupo HCV(+), $p=0,0149$. Todos os pacientes atingiram o valor esperado de Kt/V ($1,32 \pm 0,17$). O ICAM-1 estava elevado ($402 \pm 182,1$) em 60,71% pacientes; mais alto no grupo C positivo ($435,1 \pm 188,6$ vs $342 \pm 161,8$), porém não significante, $p=0,2024$. Não houve correlação entre nível de ICAM-1 com tempo em diálise ou ALT, em nenhum dos grupos ($r = 0$). Os níveis de VEGF foram normais ($295,4 \pm 237,9$) em 92,85% dos pacientes. Todos tinham função hepática normal (TAP $92,34 \pm 7,67$) e não foi encontrada lesão significativa no fígado (ALT $35,23 \pm 24,42$). Em nenhum dos pacientes foram encontradas crioglobulinas. Apenas a fração C3 do complemento estava baixa ($79,38 \pm 19,23$) em 75% dos pacientes, sem diferença entre os grupos, $p=0,9293$. O fator reumatóide foi normal ($29,73 \pm 15,11$) em 71,42%, também sem diferença entre os grupos, $p=0,1248$. A avaliação nutricional antropométrica revelou desnutrição leve a moderada, com reserva muscular diminuída (%CMB $85,20 \pm 10,28$) em todos, e gordura corporal elevada (%GC $22,30 \pm 3,19$) em 55,56%. A média dos valores dos parâmetros laboratoriais analisados, albumina ($4,12 \pm 0,51$), transferrina ($210,6 \pm 104,4$) e contagem de linfócitos ($1398 \pm 562,5$) encontravam-se normais nos dois grupos. Subjetivamente 92,85% classificado como desnutrição leve; 7,14% moderada e nenhum eutrófico. **Conclusões:** observamos que renais crônicos em hemodiálise possuem elevado grau de lesão endotelial, porém a presença de hepatite C não foi um fator agravante deste quadro. ICAM-1 é um bom marcador nesta população, já VEGF não se mostrou útil para a avaliação endotelial nestes pacientes. É possível que estes resultados advenham da amostra limitada, necessárias análises com um número maior de pacientes para estabelecer se existe maior atividade endotelial em pacientes com insuficiência renal em hemodiálise com hepatite C.

Abstract

Introduction: the chronic renal disease is a complex syndrome; several factors contribute to a chronic inflammatory state and pronounced endothelial dysfunction in patients on hemodialysis, leading to high prevalence of atherosclerotic premature cardiovascular disease. The infection caused by hepatitis C virus, common in such patients, could be a worsening factor for this inflammatory state. Endothelial lesion markers dosage as ICAM-1 and VEGF, could be a tool to identify patients at high risk who need effective measures in order to reduce the mortality rate. **Objectives:** to compare endothelial activity between chronic renal patients with and without hepatitis C submitted to hemodialysis. **Methods:** 28 patients undergoing dialysis were divided in two groups: HCV(+) group – 18 patients: anti-HCV(+) and PCR(+); and HCV(-) group – 10 patients: anti-HCV(-). The groups were evaluated concerning to: dialysis efficiency (Kt/V); endothelial activity: ICAM-1 and VEGF; necroinflammatory activity and hepatic function: albumin, ALT and TAP; cryoglobulinemia research; C3, C4 and rheumatoid factor level; nutrition assessment: anthropometric (IMC, %PCT, %GC, CMB and %CMB), laboratory (albumin, transferrin and total lymphocytes) and subjective. **Results:** men were 68%, women 32%. Aged between 20-69 ($45,39 \pm 14,11$) years. Time on hemodialysis varied from 6 months to 22 years ($7,45 \pm 6,35$ years), significantly higher in group HCV(+), $p=0,0149$. The entire patients reached expected value of Kt/V ($1,32 + 0,17$). ICAM-1 levels were high ($402 + 182,1$) in 60,71%; highest levels in HCV(+) group ($435,1 + 188,6$ vs $342 + 161,8$) however, it was not statistically significant – $p=0,2024$. There was no correlation between the ICAM-1 levels and the hemodialysis time or ALT levels in any group ($r = 0$). The levels of VEGF ($295,4 + 237,9$) were normal in 92,85%; only HCV(+) patients had high levels. No group presented any correlation between the VEGF levels and the dialysis time or ALT levels. All patients had normal hepatic function (TAP $92,34 + 7,67$) and no significant liver lesion was found (ALT $35,23 + 24,42$). None of the patients had cryoglobulins. Just C3 fraction of complement was low ($79,38 + 19,23$), in 75% of the patients, without difference between the groups – $p=0,9293$. The rheumatoid factor was standard ($29,73 + 15,11$) in 71,42%; without difference between the groups as well ($p=0,1248$). Anthropometric nutritional assessment showed light to moderate malnutrition, with reduced muscular reservation (%CMB $85,20 + 10,28$) in all of them; and high corporal fat (%GC $22,30 + 3,19$) in 55,56%. Laboratory parameters values analyzed: albumin ($4,12 + 0,51$), transferrin ($210,6 + 104,4$) and lymphocytes count ($1398 + 562,5$) were normal in both groups. Subjectively 92,85% was classified as light malnutrition; 7,14% moderate and no eutrophic. **Conclusion:** Patients undergoing hemodialysis show high endothelial lesion, nevertheless, the presence of HCV did not show an aggravating factor of such state. ICAM-1 is a good marker in this population. VEGF was not useful as endothelial marker in such patients. This result may have happened due to the small number of patients. It would be necessary analysis with a larger sample for more definitive conclusions.

Introdução



Introdução

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é uma síndrome complexa conseqüente à perda da capacidade excretora renal. Tem como principais fatores etiológicos a Hipertensão Arterial sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus* (DM) e Glomerulonefrite (GNC). É reconhecida, cada vez mais, como um problema de saúde pública em todo o mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que 9,6% dos adultos institucionalizados têm doença renal crônica (DRC). Estudos realizados na Europa Austrália e Ásia confirmam a alta prevalência de DRC. A evolução clínica da DRC inclui não apenas a progressão para a insuficiência renal, mas também complicações da redução da função renal e risco aumentado de doença cardiovascular (DCV), principal causa de mortalidade nestes pacientes [Levey et al. 2007]. No Brasil, não existem dados confiáveis sobre a incidência e prevalência da doença; isso é resultado da dificuldade que ainda existe em se fazer diagnóstico precoce. Os dados existentes baseiam-se em pacientes com doença renal avançada que já estão inseridos em algum programa de diálise [Lessa et al.1998]. O censo de 2007 da Sociedade Brasileira de Nefrologia estima uma população em diálise de 73.605 pacientes (391 paciente/milhão); em tratamento por hemodiálise estão 66.833 (90,8%). Na região Nordeste dialisam 14.001 pacientes (19%).

Em virtude da redução progressiva da filtração glomerular, principal mecanismo de excreção de solutos tóxicos não voláteis gerados pelo organismo, haverá elevação das concentrações séricas de todos os catabólitos derivados principalmente do metabolismo protéico; demonstrados pelo aumento no plasma da uréia (U) e da creatinina (Cr). Em fases avançadas da IRC, *clearance* de creatinina inferior a 10ml/min, o indivíduo necessita de terapia renal substitutiva (TRS) – hemodiálise ou diálise peritoneal [Daugirdas 1993; Zawada. 2000].

A hemodiálise é um processo físico químico pelo qual ocorre transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise através de uma membrana semipermeável, o dialisador. A hemodiálise crônica tradicional normalmente é realizada três vezes por semana em sessões que duram 4h.

A dose de diálise adequada é aquela abaixo da qual ocorre um aumento da mortalidade verificada em estudos epidemiológicos. A medida da adequação envolve a monitorização das condições clínicas do paciente e a mensuração da dose de diálise [Daugirdas. 1993, Zawada. 2000].

Define-se clinicamente como tratamento hemodialítico adequado, aquele que permite ao paciente estar completamente reabilitado, ter uma ingestão nutricional satisfatória e uma produção suficiente de glóbulos vermelhos sanguíneos, manter os valores de pressão arterial dentro da normalidade e prevenir o desenvolvimento de neuropatias [Locatelli et al.2005]. No entanto, estes parâmetros são altamente subjetivos e requerem uma monitorização cuidadosa de inúmeras variáveis, o que nem sempre é possível. Desta forma não é incomum que o diagnóstico de subdiálise seja feito tardiamente.

A procura por uma definição mais objetiva de adequação de diálise levou ao uso também de parâmetros laboratoriais empregados para calcular quantitativamente índices que determinassem qual meta deveria ser atingida a fim de garantir um melhor resultado para o paciente [Locatelli et al.2005]. A monitorização da dose de diálise pode ser feita hoje através da medida do índice de remoção de uréia, o Kt/V de uréia. A razão Kt/V (K =clearance do dialisador, t =tempo de diálise e V = volume de água corporal do paciente) representa o clearance fracional, ou seja, quantas vezes a água corporal de um paciente foi totalmente depurada de um soluto. Recomenda-se monitorizar mensalmente a dose de diálise oferecida, que é feita através do cálculo do Kt/V pela fórmula de Daugirdas II. O Kt/V oferecido deve ser >1,2 para o tratamento hemodialítico seja considerado adequado [Daugirdas 1993; Draibe et al. 2000; Zawada. 2000].

Apesar dos avanços no tratamento da IRC, novos medicamentos e novas tecnologias, a morbi-mortalidade continua elevada. A sobrevivência no Brasil no primeiro e quinto ano de diálise gira em torno de 79% e 41% respectivamente. São importantes fatores preditores desta mortalidade: a adequação da diálise, o estado inflamatório crônico e nutricional do paciente [Sesso et al. 2000; Draibe et al. 2000; Valenzuela et al. 2003; Cardozo et al. 2006]

1. Insuficiência Renal e Inflamação

Presença de um estado inflamatório crônico já está bem documentada nos pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico, sendo atribuída a diferentes fatores: a constante ativação de monócitos e neutrófilos circulantes durante a passagem do sangue através do circuito de diálise, com subsequente geração e ativação de componentes do complemento pelo contato do plasma com a membrana dialisadora; pela transferência de endotoxinas destas membranas para o sangue do pacientes durante as sessões de hemodiálise, ativação de citocinas pró-inflamatórias e principalmente alterações endoteliais [Rabb et al.1996; Bomomini et al.1998; Bolton et al. 2001; Jacobson et al. 2002; Peng et al. 2005; Rysz et al. 2006-b].

O endotélio vascular corresponde ao conjunto celular mais extenso do corpo humano medindo, aproximadamente, 3.600 metros em um homem de estatura média com 70 quilos. Forma uma barreira estrutural entre a circulação e os tecidos adjacentes e regula o movimento dos leucócitos. Exerce papel importante nos processos inflamatórios. [Cotron et al.1989]. Morfologicamente, é caracterizado por uma monocamada de epitélio pavimentoso localizado entre o sangue circulante e a camada média do músculo liso vascular, mantendo com esta posição estratégica, a homeostase da parede vascular e a regulação da circulação [Carvalho et al. 2005]. A célula tem um formato grosseiramente poligonal com uma região nuclear central alternada por um citoplasma periférico. Estruturalmente, possui três tipos de células: *contínua*, que reveste os vasos incluindo artérias, veias, arteríola, vênulas bem como os capilares da musculatura esquelética, miocárdio, pele, cérebro e tecido conjuntivo; *fenestrada*, caracterizada pela presença de aberturas ou frestas. Está presente nos capilares das vísceras internas e órgãos endócrinos como pâncreas, glândula adrenal, mucosa intestinal, rins e capilares da sinóvia articular; *descontínua*, que compõe os capilares do fígado, baço e medula óssea. A estrutura e função de cada tipo de endotélio correlacionam-se com a permeabilidade específica dos vasos de cada órgão [Cotron et al.1989].

O endotélio vascular desempenha funções vitais como a manutenção da permeabilidade seletiva e da homeostase, regulação do tônus vascular e das

reações imunes, controle da síntese de células vasculares de crescimento e de componentes da matriz extracelular, além da síntese, secreção e metabolismo de outros componentes biologicamente ativos [Cotron et al.1989]. Esta capacidade de detectar alterações na pressão arterial, no fluxo sanguíneo, no balanço oxidativo, na coagulação, inflamação e ativação do sistema imune permite considerar a célula endotelial como o mais perfeito sensor biológico existente [Nascimento et al. 2005].

O endotélio reage às agressões ao tecido, seja de natureza metabólica, física, química ou inflamatória. Nos processos inflamatórios as células endoteliais são ativadas, com expressão de moléculas de adesão específicas para os leucócitos [Singer et al.1989; Marikovsky et al. 2003]. Ocorrendo ligação entre os leucócitos e estas moléculas de adesão, permitindo a migração dos leucócitos para os tecidos inflamados [Goldsby et al. 2002]. Algumas destas moléculas são expressas constitutivamente; outras são somente expressas em resposta a concentrações locais das citocinas, produzidas durante a resposta inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias que induzem as moléculas de adesão são o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), interferon-gama ($INF-\gamma$) e a interleucina-1 (IL-1). Estas moléculas de adesão mediam a interação das células com a matriz extracelular e com outras células [Dustin et al. 1988].

Diversas moléculas de adesão contêm um número variável de domínios semelhantes às imunoglobulinas. Neste grupo estão incluídas as moléculas de adesão intracelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3) e vascular (VCAM), que são expressas nas células endoteliais vasculares e se ligam a diversas moléculas de adesão da família das integrinas, que são expressas pelos leucócitos. [Singer et al.1989].

A molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) desempenha papel importante no recrutamento e retenção de células pró-inflamatórias e sua expressão é regulada ou induzida por citocinas. A ativação, circulação e migração de leucócitos para sítios inflamatórios dependem do papel desta molécula de adesão celular [Singer et al.1989; McMurray et al.1996].

O ICAM-1 (CD54) é uma glicoproteína de localização transmembrana de 90kDa com cinco domínios extracelulares tipo IgG [Stauton et al.1988], sendo membro da família das imunoglobulinas [Van de Stolp, Van der Saag.1996;

Stauton et al.1988]. As ligandinas mais importantes do ICAM são as β 2 integrinas LFA-1 (CD11a/CD18) [Marlin, Springer.1987] e Mac-1 (CD11b/CD18) [Diamond et al.1990], que são expressas por leucócitos [Stauton et al.1988; Van de Stolp, Van der Saag.1996]. Desta forma, o ICAM-1 media a adesão de leucócitos com células que expressam ICAM-1 e também se ligam ao fibrinogênio [Duperray et al.1997], hialuronan [McCourt et al.1994], Rinoviroses [Greve et al.1989], hemácias infectadas por *Plasmodium falciparum* [Ockenhouse et al.1992; Wenisch et al.1994] e CD43 (sialoforina) [Rosenstein et al.1991]. Na sua forma transmembrana (mICAM-1) o ICAM-1 pode apresentar-se na sua forma solúvel (sICAM-1).

Esta molécula de adesão é expressa em células endoteliais, epiteliais, linfócitos, monócitos, eosinófilos, queratinócitos [Rieckmann et al.1996], células dendríticas, células tronco hematopoiéticas, hepatócitos e fibroblastos [Dustin et al.1986; Budnik et al.1992; Thonson et al.1994; Van de Stolp, Van der Saag.1996; Azuma et al.1996]. A regulação da expressão da ICAM-1 é célula específica e o aumento da sua expressão geralmente ocorre devido a estímulo de citocinas inflamatórias (TNF- α , IFN- γ e IL-2) e sua diminuição ocorre geralmente devido a agentes antiinflamatórios, como glicocorticóides [Van de Stolp, Van der Saag.1996]. O aumento da expressão da ICAM-1 é induzido por citocinas inflamatórias nas células vasculares e a ativação de integrinas de leucócitos (LFA-1 e Mac-1), o que vai determinar a adesão de leucócitos ao endotélio local, etapa essencial na migração de leucócitos para o sítio da inflamação [Stauton et al.1988; Rothlein et al.1991].

A sICAM-1 é encontrada no soro [Rothlein et al.1991], fluido cérebro-espinal [Jander et al.1993] e lavado bronco alveolar [Shijubo et al.1994]. sICAM-1 parece originar-se através da clivagem proteolítica de mICAM-1 [Van de Stolp, Van der Saag.1996]. Formas solúveis de moléculas de adesão são liberadas pela ativação das citocinas podendo ser detectadas na circulação e refletir a inflamação nos tecidos, a forma solúvel da ICAM-1 pode estar presente em indivíduos saudáveis, elevados níveis de sICAM-1 têm sido descritos em pacientes com patologias inflamatórias como artrite reumatóide, leishmaniose e esclerose sistêmica e, em doença malignas [Gearing,

Newman.1993; Jander et al.1993; Zohrens et al.1993; Shijubo et al. 1994; Sfikakis et al.1994; Nordoy et al.1996; Labarrere.1997].

2. Disfunção Endotelial, Aterosclerose e Insuficiência Renal

A doença cardiovascular aterosclerótica prematura é muito comum entre os pacientes renais crônicos mantidos em hemodiálise, sendo a principal causa de morte neste grupo de indivíduos [Pinheiro, Alves. 2003; Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006]. A elevada morbidade e mortalidade cardiovascular na doença renal crônica não podem ser inteiramente explicadas pelos fatores de risco convencionais. Inflamação e disfunção endotelial são apontadas no início, progressão e propagação do processo de aterosclerose, já foi demonstrada que esta disfunção endotelial é mais pronunciada na insuficiência renal crônica que na doença cardíaca isquêmica, com aumento de proteínas de fase aguda e citocinas plasmáticas, caracterizando um estado inflamatório crônico nestes indivíduos. [Rysz et al. 2006; Suliman et al. 2006]. A disfunção endotelial, considerada alteração inicial no processo de aterosclerose, resulta no aumento da permeabilidade e adesividade para leucócitos circulantes às células endoteliais, com subsequente transmigração para a íntima [Suliman et al. 2006]. Durante todos os estágios da aterogênese agregação de monócitos/macrófagos ricos em lipídios pode ser identificada na íntima vascular, essa lesão é um importante componente na patogênese da aterosclerose; condição que precede à doença cardiovascular [Jacobson et al. 2002]. Estes processos, adesão e transmigração, são predominantemente mediadas por moléculas de adesão celular (MAC), que são expressas na superfície dos leucócitos e células da membrana endotelial em resposta a um estímulo inflamatório importante. Aumento dos níveis de marcadores de lesão endotelial é encontrado na aterosclerose, mas a relação entre esses marcadores e a extensão e gravidade da doença permanece controversa [Suliman et al. 2006; Jacobson et al. 2002].

Molécula de adesão celular 1 (ICAM-1), molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) e E-selectina são as principais moléculas de adesão sintetizadas pelas células endoteliais e macrófagos [Peng et al. 2005]. As formas solúveis (MACS) dessas moléculas são consideradas marcadores de expressão celular;

e sua elevação está implicada em disfunção ou ativação endotelial. Aumentos nos níveis de moléculas de adesão têm sido fortemente associados com a gravidade da aterosclerose e relacionados com mortalidade cardiovascular na população geral [Bolton et al. 2001; Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006]. Os ICAM, VCAM e E-selectina solúveis muito provavelmente surgem da clivagem proteolíticas de células endoteliais. Enquanto o ICAM-1 é expresso em diferentes tipos de células, VCAM-1 e E-selectina são exclusivamente expressos nas células endoteliais. Níveis elevados de ICAM-1 são detectados no plasma durante processos inflamatórios e têm sido relacionados com a patogênese da aterosclerose [Jacobson et al. 2002; Rysz et al. 2006].

Embora a função das MACS ainda não esteja completamente elucidada, níveis elevados têm sido detectados no plasma de pacientes com angina instável, síndromes coronarianas agudas e pacientes com disfunções renais; e sugerem a implicação destas na progressão da doença e processo patológico associado com inflamação de parede vascular [Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006]. Nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica, a concentração de moléculas de adesão solúveis é maior que na população normal [Jacobson et al. 2002; Peng et al. 2005; Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006], sendo importantes marcadores de disfunção endotelial nesta condição clínica. A expressão é aumentada também por uma variedade de citocinas inflamatórias e pelo stress oxidativo. Como a inflamação crônica é uma condição comum nos pacientes em hemodiálise, e um fator independente de mortalidade nestes indivíduos [Peng et al. 2005; Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006], os níveis séricos elevados das moléculas de adesão solúveis poderia indicar, pelo menos hipoteticamente, o surgimento de um marcador do processo que contribui para a alta mortalidade em diálise [Peng et al. 2005; Rysz et al. 2006].

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é uma glicoproteína com 45 KDa secretada na parede vascular pelo endotélio e células musculares lisas. Um mitógeno que promove proliferação vascular de células endoteliais e angiogênese alterada em condições patológicas como: aterosclerose, retinopatia diabética, neoplasias [Ferrara et al. 1997]. VEGF está aumentado na doença arterial periférica e coronariana, também tem sido implicado na progressão da aterosclerose e lesão desestabilizadora; evidências recente sugerem um papel pró-aterosclerótico do VEGF através da habilidade de

acentuar a infiltração inflamatória na placa e neovascularização [Morsi et al. 2006]. Níveis aumentados foram encontrados em lesões arteriais ateromatosas iniciais e avançadas, demonstrando seu envolvimento na progressão da lesão [Inoue et al.1998; Morsi et al. 2006;].

Lesão de células endoteliais é um fator precoce de aterosclerose e tem sido proposto que a concentração plasmática das proteínas envolvidas na coagulação intravascular e inflamação, bem como das moléculas de adesão se correlacionam com a disfunção endotelial [Jacobson et al. 2002; Peng et al. 2005; Rysz et al. 2006; Suliman et al. 2006]. Como pacientes com doença renal crônica são altamente susceptíveis ao desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular, é esperado que um aumento dos níveis dessas proteínas e moléculas esteja presente neste grupo.

Também tem sido demonstrado que a infecção pelo HCV é outro fator de risco independente para morte em pacientes renais crônicos em diálise [Stehman-Breen et al.1998; Nakayama et al. 2000; Peng et al. 2005]. A infecção crônica pelo vírus C também predispõe ao desenvolvimento de alterações imunológicas [Cavanese et al. 2000; Siagris et al. 2003] porém, a relação entre hepatite C e inflamação crônica permanece indeterminada.

3. Atividade Enzimática na Hepatite C com IRC

A avaliação global do fígado é realizada através de testes laboratoriais, que são utilizados para detectar a presença de doença hepática; fazer diagnóstico diferencial destas doenças; manejar pacientes com disfunção; determinar a extensão do dano hepático e fazer o seguimento do tratamento. Os mais utilizados para diagnosticar lesão são as aminotransferases e fosfatase alcalina. Já a albumina e o tempo de protrombina expressam a função de síntese hepática. Quando alterados, são compatíveis com doença hepática em atividade, porém a sua normalidade não descarta hepatopatia com baixa atividade necro-inflamatória [Braunwald et al. 2001; Miller et al.1995].

A determinação da atividade sérica das aminotransferases, em particular a mais sensível alanino aminotransferase (ALT), é um método simples e econômico utilizado na avaliação da evolução das hepatites. Elevação nos níveis plasmáticos da ALT é estabelecida como uma medida sensível para

avaliação de lesão hepatocelular, é considerada para rastreamento de doença hepática em pacientes não dialíticos, expressando atividade inflamatória na hepatite viral crônica. Contudo a determinação da ALT tem sido considerada um parâmetro de pouca utilidade no diagnóstico de hepatite crônica nos pacientes em hemodiálise (HD), sendo descrito (utilizando os mesmos valores de referência para pacientes sem uremia) que apenas em torno de 10-15% dos pacientes hemodialíticos com infecção pelo vírus C tem níveis elevados de aminotransferase [Fabrizi et al.1995]; a grande maioria apresenta níveis dentro dos limites normais de referência e estes níveis são ainda menores nos portadores de IRC em diálise (10 a 90%) do que naqueles em fase pré-dialítica [Vaziri et al. 2001; Gouveia et al. 2004]. Entretanto, esta afirmação deve ser vista com cuidado, pois várias razões podem explicar esta suposta relação imperfeita entre o aminotransferase sérica e infecção pelo HCV: como viremia do HCV pode ser baixa nestes pacientes; atividade da aminotransferase na hepatite C apresenta flutuações, desta forma apenas medidas ocasionais para o diagnóstico de lesão hepática seriam pouco sensíveis; a viremia pode ser intermitente; cepas não virulentas de HCV; o anticorpo anti-HCV persiste mesmo após o RNA viral ter desaparecido; pode haver replicação viral em sítios extrahepáticos e por fim, a observação mais importante é que os níveis séricos de aminotransferases são geralmente diminuídos nos pacientes em diálise [Guh et al.1995; Yasuda et al.1995; Fabrizi et al.1997; Fabrizi et al. 2000; Espinosa et al. 2000].

A redução nos níveis plasmáticos das aminotransferases neste grupo de pacientes ainda não está completamente elucidada, descrevem-se como possíveis causas para esta redução: (1) baixa viremia pelo seqüestro de genoma viral pelo capilar de diálise e conseqüentemente, menor agressão às células hepáticas; e (2) a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a piridoxina - o fosfato de piridoxina é um dos co-fatores na síntese das aminotransferases [Gouveia et al. 2004]. Outra explicação refere-se à inibição das aminotransferases pelas toxinas urêmicas; quando se utiliza método ultravioleta para medir os níveis de ALT e AST pode ocorrer subestimação dos valores devido à presença de substâncias no soro urêmico que absorvem a luz ultravioleta [Vaziri et al. 2001].

Tem sido estudada a hipótese que relaciona os níveis séricos de uma substância denominada hormônio de crescimento hepático (HGF) aumentado após uma lesão aguda do órgão. Este hormônio é um potente estimulador de mitose hepática, e existem evidências experimentais de que após uma lesão aguda do fígado ocorre um aumento na produção desta substância, que vai estimular a regeneração hepática; e também parece ser protetora quando há injúria tóxica ao fígado. Estudos clínicos ratificaram que o nível plasmático e a expressão do HGF estão aumentados em pacientes com doença hepática aguda ou crônica. Parece se correlacionar com a diminuição da taxa de disfunção do fígado e com índices de regeneração dos hepatócitos, entretanto não há concordância que a elevação deste hormônio promova redução da lesão do fígado. [Rampino et al.1999]

A hemodiálise eleva os níveis séricos do HGF, através do aumento na sua produção. Durante a HD as células mononucleares sanguíneas ativadas pela circulação extracorpórea liberam o hormônio, que rapidamente se transforma na sua forma ativa. [Rampino et al.1999; Gouveia et al. 2004]. Poderíamos inferir então, que a hemodiálise teria eventualmente um efeito hepatoprotetor. O que explicaria os níveis das aminotransferases mais baixos nos pacientes HCV positivos em diálise, comparados com os que não dialisam. Nos pacientes renais crônicos em HD talvez se torne indispensável considerar diferentes limites de referência para as aminotransferases, reduzindo-se o ponto de corte poder-se-ia melhor identificar os pacientes com anti-HCV que evoluem com agressão hepática.

4. Manifestações Extrahepáticas do Vírus C

A infecção pelo vírus da hepatite C também tem sido relacionada com algumas doenças imunológicas extra-hepáticas e linfoproliferativas de células B; como: crioglobulinemia mista, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tarda e tireoidite autoimune [Siagris et al. 2003]. A hipótese formulada para explicar o aparecimento destas desordens está apoiada no fato do HCV infectar linfócitos no sangue periférico e medula óssea. Essas células representam um reservatório do vírus, mantendo a persistência viral que seria efetor de injúria em vários órgãos. De acordo com essa hipótese, as

anormalidades imunológicas promovidas pela infecção pelo vírus C podem ser relacionadas ao complexo antígeno-anticorpo, principalmente a crioglobulinemia e a anormalidades autoimunes desencadeadas; incluindo autoanticorpos e doenças linfoproliferativas [Wu et al. 2000]. Em algumas alterações extra-hepáticas a associação com o vírus C está bem estabelecida (crioglobulinemia mista), enquanto que para outros não (poliartrite, polimiosite/dermatomiosite, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico). [Canavese et al. 2000]

Crioglobulinas são imunoglobulinas que, quando presentes no plasma, precipitam-se em baixa temperatura e voltam a solubilizar quando reaquecidos. São geralmente classificadas, de acordo com *Brouet et al*, em três tipos, com base em suas imunoglobulinas de composição: Tipo I formada por um componente monoclonal; Tipo II e III são crioglobulinas mistas, compostas de diferentes imunoglobulinas, com componente monoclonal no tipo II e apenas imunoglobulinas policlonais no tipo III. Crioglobulinemias mistas também estão associadas com doenças do tecido conjuntivo, doença hematológica maligna ou processos infecciosos ativos. [Wu et al.2000; Canavese et al. 2000]

A síndrome de crioglobulinemia mista é caracterizada por uma tríade clínica de púrpura, artralgia e astenia associada com tipo II ou tipo III, os sintomas ocorrem em conseqüência de uma vasculite tipo imunocomplexo, há queda do nível de complemento durante a fase de atividade da doença e deposição de imunoglobulinas e complemento nas lesões. [Canavese et al. 2000].

Vários estudos demonstraram uma associação entre infecção pelo HCV e a maioria das crioglobulinemias mistas (36-56%) [Agnello et al.1992, Wong et al.1996, Canavese et al. 2000; Wu et al. 2000; Siagris et al. 2003]. A relação é específica para infecção por vírus C e não meramente dependente da presença de doença hepática crônica, uma vez que a presença de crioglobulinemia é significativamente baixa na hepatite crônica pelo vírus B e nas cirroses de outras etiologias. [Canavese et al. 2000]

Diversas anormalidades imunológicas têm sido demonstradas com freqüência em pacientes submetidos a tratamento dialítico regular. Anticorpos circulantes de uma variedade de constituintes antigênicos foram descritos neste grupo de pacientes, assim como alterações na função de monócitos,

linfócitos e neutrófilos [Canavese et al.2000]. Essas alterações podem prejudicar a resposta inflamatória aguda, levar a queda de hipersensibilidade e alteração na função imune tardia. Mecanismos imputados podem estar relacionados com a exposição dos pacientes em diálise crônica a múltiplos antígenos estranhos, incluindo toxinas bacterianas, constituintes das linhas de sangue e membranas dialisadoras da hemodiálise, bem como neoantígenos resultantes de adesão de leucócitos, plaquetas e outros componentes sanguíneos [Canavese et al. 2000; Siagris et al. 2003].

5. Alterações da imunidade na doença renal crônica

Pacientes com DRC possuem suscetibilidade aumentada a infecções. Este fato está relacionado à presença de uma incompetência imunológica observada nestes indivíduos. Ocorre comprometimento da imunidade celular: baixa resposta imunológica a antígenos dependentes de células, linfócitos T – caracterizada pela resposta baixa a testes imunológicos cutâneos e vacinação para vírus da hepatite B. Esses defeitos são resultados do estado urêmico e do tratamento dialítico, que leva a aumento da expressão de integrinas na superfície das células granulocíticas e à ativação de complemento. [Rabb et al.1996; Overbeeke et al. 2001; Rysz et al. 2006]. A imunidade humoral parece ser menos afetada, entretanto os níveis da fração C3 do sistema de complemento costumam estar diminuídos. [Giacchino et al.1982]. A infecção é uma causa importante de morbidade e mortalidade entre pacientes com insuficiência renal, e é a segunda principal causa de óbitos, depois da doença cardiovascular (DCV). Taxas de óbitos devido à pneumonia e sépsis são acentuadamente superiores em pacientes dialisados, comparado com a população geral. [Levey et al. 2007]

6. Estado nutricional e diálise

A avaliação do estado nutricional tem como objetivo identificar os distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção adequada de forma a auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado de saúde. Como um parâmetro isolado não caracteriza a condição nutricional geral do indivíduo, é

necessário empregar uma associação de vários indicadores para melhorar a precisão e a acurácia do diagnóstico [Kamimura et al. 2003, Maciel. 2007]. Os métodos utilizados para esta avaliação são objetivos: antropometria, composição corporal, parâmetros bioquímicos e consumo alimentar; bem como métodos subjetivos, exame físico e avaliação global subjetiva [Maciel. 2007].

Pacientes com doença renal crônica em programa de hemodiálise apresentam com freqüência anormalidades nutricionais. Inúmeras são as razões para estas alterações, especialmente a desnutrição: distúrbios no metabolismo protéico e energético, alterações hormonais, ingestão alimentar deficiente, devido ou não a sintomas urêmicos; e ao catabolismo provocado pela hemodiálise [Martins et al. 2001, Maciel. 2007]. O reconhecimento de mudanças de ordem nutricional nestes pacientes devem ser precocemente diagnosticadas e corrigidas, visto que sua presença pode agravar evolução clínica: piora a qualidade de vida, favorece aparecimento de infecções, aumenta o número de internações e o período de permanência no hospital e, por conseguinte eleva mortalidade [Martins et al. 2001; Cardozo et al. 2006].

7. Hepatite viral C e insuficiência renal

Os pacientes que são submetidos à hemodiálise fazem parte de um grupo de indivíduos que estão mais suscetíveis à contaminação pelo vírus da Hepatite C (HCV). Vários fatores contribuem para isto: a forma de transmissão predominantemente parenteral; necessidade do uso repetido de derivados sanguíneos para correção da anemia nestes pacientes, antes do advento do uso rotineiro da eritropoetina recombinante humana sintética; e a ausência de marcadores sorológicos para o vírus antes de 1990, que expôs um contingente enorme pacientes ao vírus, Atualmente, a prevalência mundial varia de 10 – 45%, dependendo da região avaliada. No Brasil o último levantamento em 2007 mostrou uma prevalência de 9,1%. [Cova et al.1996; Resic et al. 2003; Kamar et al. 2003; Saxena et al. 2003; Espinosa et al. 2004; Censo SBN. 2007]. A transmissão do vírus mostra correlação com o tempo de diálise, número de transfusões sanguíneas e transmissão nosocomial do vírus nas unidades de diálise [Lauer et al. 2001]. Todos estes fatores tornam importante o estudo da hepatite C, suas conseqüências e complicações, nestes indivíduos.

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por *Choo et al* em 1989, vírus pertencente à família dos *Flaviviridae* [Choo et al.1989, Kuo et al.1989]. Contendo RNA no genoma com cerca de 9.500 nucleotídeos, envelope lipídico com diâmetro entre 30 e 60nm, sendo inativado pelo calor (60° C por 30 minutos ou 100° C por 2 minutos) [Houghton et al.1991, Okamoto et al.1992]. O período de incubação varia entre 15 a 160 dias, com média de 45 a 55 dias [Lauer et al. 2001]. O período de infecciosidade do HCV ocorre antes da elevação das aminotransferases e a persistência da viremia no período de convalescença é freqüente, justificando a elevada taxa de cronificação da hepatite aguda [Tabor et al.1978].

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) se constitui problema de saúde pública, sendo responsável por mais da metade das indicações de transplante hepático em todo o mundo [Lauer et al. 2001; Seef et al. 2002; El-Serag et al. 2002]. Com prevalência mundial estimada de 3%, a hepatopatia crônica pelo HCV é atualmente uma verdadeira epidemia silenciosa; estima-se que mais de 170 milhões de indivíduos estejam cronicamente infectados pelo vírus C, com grande impacto social e econômico, por manifestar suas complicações em indivíduos geralmente em idade adulta, em faixa etária produtiva para a sociedade. A importância da hepatite C, em termos de saúde pública, resulta da elevada probabilidade do indivíduo infectado evoluir para a cronicidade (> 85%), e da sua associação com doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular [Seef et al. 2002; El-Serag et al. 2002].

A principal forma de transmissão é a parenteral – através de sangue e derivados, uso de drogas ilícitas, materiais cirúrgicos contaminados, etc. A transmissão perinatal é verificada em pequena escala [Ohto et al.1994; Lauer et al. 2001]; e a contaminação sexual é ineficiente bem como a transmissão no agregado familiar; em casais monogâmicos a freqüência de anti-HCV observada entre parceiros sexuais de portadores de HCV é baixa, sendo mais elevada entre indivíduos sem parceiros estáveis. Em torno de 30-40% dos pacientes portadores de hepatite C não são identificados fatores de risco para a infecção; na vigência de co-infecção com HIV-1, houve aumento dos casos de transmissão sexual e vertical [Lauer et al. 2001].

O vírus da hepatite C é muito freqüente entre os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em hemodiálise (HD) [Lauer et al. 2001; Busek

et al. 2002; Gouveia *et al.* 2004]. A transmissão da infecção neste grupo se correlaciona com o número de transfusões sanguíneas, a duração da diálise e a transmissão nosocomial do vírus nas unidades de diálise [Lauer *et al.* 2001]. A infecção por hepatite C nos centros de hemodiálise ocorre de forma variada a depender da região geográfica. A prevalência encontrada na Venezuela foi 22,7% [Cova *et al.* 1996]; na Espanha 15% [Espinosa *et al.* 2004]; Croácia 43,5% [Resic *et al.* 2003]; França 15-42% [Kamar *et al.* 2003]; e na Arábia de 44% [Saxena *et al.* 2003].

Dados coletados em 2007 pelo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) demonstraram prevalência de 9,1% de anti-HCV positivo nos pacientes em diálise no nosso país [Censo SBN. 2007]. Alguns estudos regionais de prevalência de vírus C na IRC em hemodiálise: Tocantis 16% [Souza *et al.* 2003]; Belo Horizonte 11 a 26,5% em diferentes unidades de HD [Busek *et al.* 2002]; Goiânia 39% [Carneiro *et al.* 2001]; Salvador 23,8% [Santana *et al.* 2001]; São Paulo 15% [Moreira *et al.* 2003]; Alagoas 33% [Gouveia *et al.* 2007].

A sintomatologia da hepatite aguda C é semelhante à das hepatites por outros vírus hepatotrópicos, a apresentação clínica mais freqüente é a assintomática ou doença clínica discreta: 60-70% não apresentam sintomas, 20-30% apresentam icterícia e 10-20% apresentam sintomas inespecíficos como: anorexia, astenia, mal estar ou dor abdominal. Em 20% dos pacientes o início da sintomatologia pode preceder a soroconversão do anticorpo. [Lauer *et al.* 2001]. A evolução da hepatite aguda C é variável, mas a elevação das aminotransferases séricas, por vezes de padrão flutuante, é o aspecto mais característico, porém inespecífico. A hepatite fulminante associada ao HCV é rara. Cerca de 15-25% dos infectados evoluem para cura sem seqüelas, definida pela ausência mantida do RNA-HCV no sangue e a normalização das aminotransferases séricas. A infecção crônica desenvolve-se na maioria dos indivíduos (75-85%) e a elevação das aminotransferases, persistente ou flutuante, indica doença hepática ativa que se desenvolve em 60-70% dos indivíduos infectados cronicamente pelo HCV. Nos restantes 30-40% dos indivíduos as aminotransferases são normais. O anticorpo anti-HCV pode ser detectado em 80% dos doentes após 12 semanas do contágio. Raramente a

soroconversão leva um tempo superior a seis meses [Lauer et al. 2001; Seef et al. 2000].

Na maioria dos doentes, durante as primeiras duas ou mais décadas após a infecção, a evolução da doença hepática crônica é geralmente insidiosa, com uma progressão lenta e assintomática [Lauer et al. 2001]. Frequentemente, a hepatite crônica C é diagnosticada quando, em exames de rotina, se detectam aminotransferases elevadas ou quando da triagem para doação de sangue. Doença hepática grave está associada à idade superior a 40 anos, sexo masculino e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas. [Lauer et al. 2001, NIH/CDC.2002].

Diagnóstico Laboratorial da Hepatite C

O anti-HCV circula no sangue em baixa concentração. A detecção de anticorpos contra antígenos específicos do VHC é a técnica mais frequentemente empregada para identificar a infecção, presente ou passada. Para isso, são utilizados testes de rastreamento, que apresentam alta sensibilidade, e testes suplementares, também denominados confirmatórios, com maior especificidade [Bradley et al. 1991].

Existem dois tipos básicos de testes diagnósticos específicos: os sorológicos e os moleculares. Os sorológicos identificam anticorpos do tipo IgG anti-vírus C e levam cerca de 12 semanas após a infecção para se tornarem positivos. Estes anticorpos não conferem imunidade e servem apenas como marcadores de infecção prévia ou atual. Por outro lado, os testes moleculares identificam o genoma viral, sendo mais sensíveis e específicos [NIH/CDC.2002].

Os testes sorológicos são divididos em:

i. Testes de rastreamento:

Em função da prevalência de infecção pelo vírus C, estimada em 3%, o diagnóstico da hepatite C requer um teste sensível e específico. Os testes comercializados para detecção do anti-HCV são os ensaios imuno-enzimáticos (ELISA), que apresentam vantagens como rapidez no processamento, facilidade de automação, alta confiabilidade e custo relativamente baixo. Por

isso, são os melhores para a avaliação inicial; detectam anti-HCV em 97% dos indivíduos infectados, mas não diferenciam entre infecção aguda ou crônica; ativa ou curada. Dispomos do ELISA de primeira, segunda e terceira gerações, este último apresenta maior sensibilidade e especificidade, com resultados falso-positivos cada vez menos frequentes; no entanto, este exame é de desenvolvimento mais recente e tem custo mais elevado [Reis et al.1998]. Pode apresentar resultado falso negativo nos imunodeprimidos.

ii. Testes Suplementares:

A baixa especificidade dos ELISA determinou o desenvolvimento de testes suplementares para confirmação diagnóstica da infecção pelo HCV em indivíduos com resultados positivos; testes com maior especificidade (padrão ouro negativo). Contudo, um resultado positivo mesmo em um teste suplementar, nem sempre é indicativo de infecção, visto que os pacientes que se recuperam da infecção podem permanecer anti-HCV positivos durante anos [Lok et al.1997]. Um dos testes mais utilizados é o Ensaio imunoblot recombinante (RIBA); existem os de segunda (RIBA-2) e terceira gerações (RIBA-3). Foram desenvolvidos para diminuir o número dos testes de ELISA falso-positivos. Devem ser solicitados para confirmar infecção pelo vírus C em pacientes com teste de rastreamento positivo e sem fatores de risco para aquisição da infecção. Além do RIBA, existem outros testes suplementares por *immunoblot* para pesquisa do anti-HCV, de similar sensibilidade [Courouce et al.1998].

iii. Testes moleculares (Determinação do RNA do vírus)

O padrão ouro para o diagnóstico de infecção pelo HCV é a determinação do RNA do HCV através da reação de polimerase em cadeia (PCR). Possibilita ampliar seqüências genéticas específicas, de tal modo que uma única molécula de DNA possa ser detectada na presença de milhões de outras [de Medina et al.1995].

a) Testes Qualitativos:

"*Polymerase chain reaction*" – reação em cadeia de Polimerase que detecta o RNA do vírus C no soro informam a presença ou não do RNA viral (resultado positivo ou negativo) [de Medina et al. 1995]. É altamente sensível e específico, o limite teórico de detecção, por PCR; em condições ótimas, é de aproximadamente 1.000 cópias do genoma/ml [Davis et al. 1999], mas existem variações da técnica, e as mais sensíveis são capazes de detectar até 100 cópias do genoma/ ml de soro [Gretch et al. 1993]. Exame é útil no início da infecção quando os anticorpos anti-HCV ainda não foram produzidos, em pacientes com resultado indeterminado no teste RIBA, em imunodeprimidos (que podem vir a não desenvolver anticorpos), ou naqueles com hepatite crônica que são negativos para a presença de anti-HCV, como pacientes em hemodiálise ou submetidos a transplante de órgãos [Lok et al. 1993; Seeling et al. 1994].

b) Testes Quantitativos:

O nível de RNA do HCV (ou carga viral) no soro ou no plasma reflete as taxas de replicação viral e de eliminação do vírus pelo hospedeiro. Foram desenvolvidas basicamente duas técnicas de biologia molecular para a quantificação do VHC: uma utiliza a tecnologia da PCR e a outra, a do DNA ramificado (*branched DNA*) [Gretch et al. 1995]. A principal indicação para solicitação de carga viral, na prática médica, é o seguimento do tratamento e a análise de Resposta Virótica Rápida (RVR) [Easl et al. 1999].

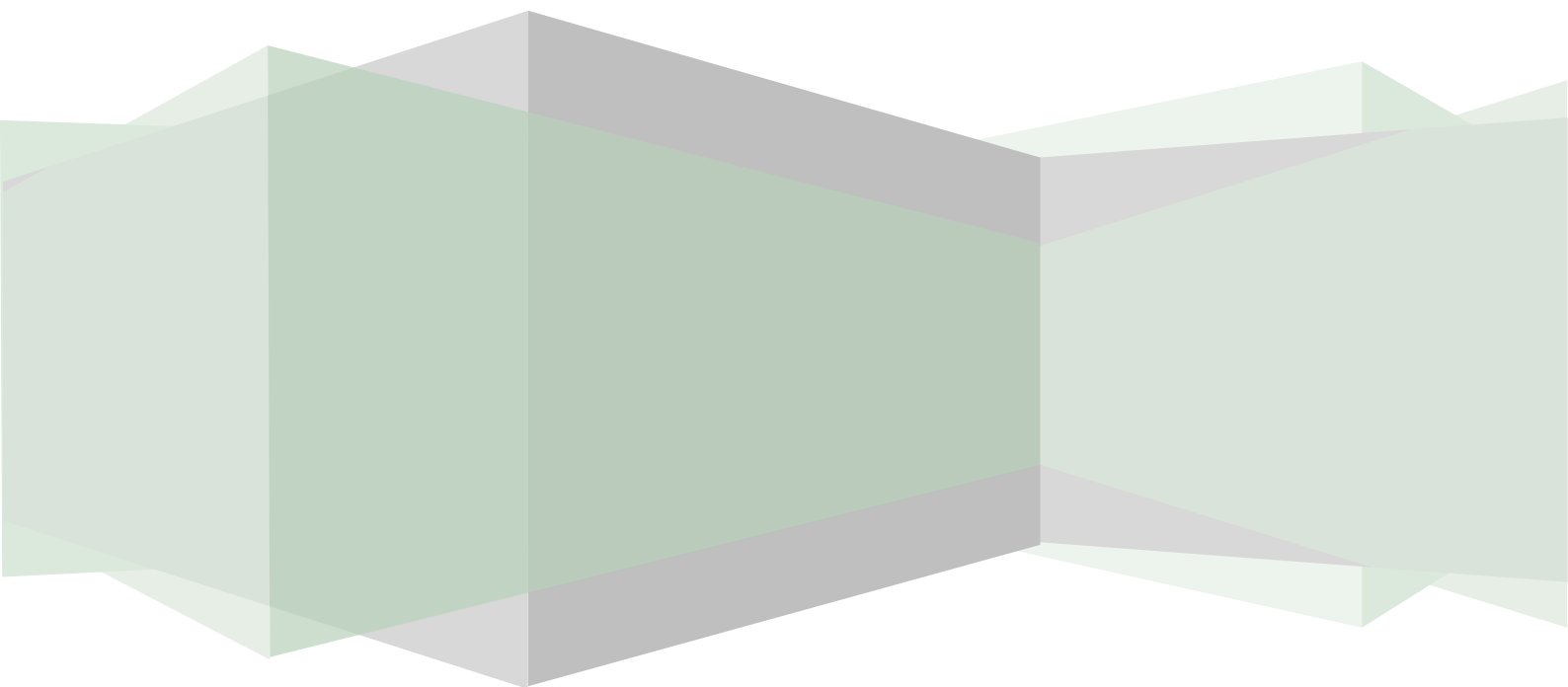
c) Determinação do Genótipo do HCV:

O HCV constitui-se em uma família heterogênea de vírus, com no mínimo seis genótipos e inúmeros subtipos [Ohno et al.1996]. Para uso em laboratórios clínicos foram desenvolvidas duas metodologias que se valem de técnicas de biologia molecular (genotipagem) ou serológicas (serotipagem). Está indicado para definição da duração do tratamento e como fator preditivo de resposta deste [Ohno et al.1996; Bukh et al.1995].

As doenças crônicas são, atualmente, as principais causas de morte no mundo inteiro. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2005 aproximadamente 58 milhões de mortes sucederam em todo o mundo, sendo 35 milhões atribuídos a doenças crônicas [Levey et al. 2007]. Embora a doença renal crônica não seja mencionada no relatório de 2005 da OMS, há um reconhecimento, atualmente, de que ela é comum em pessoas com doença cardiovascular e com fatores de risco para DCV; e de que a DRC multiplica o risco para um desfecho adverso nessas condições. A doença renal também é relatada como um fator de risco para uma evolução desfavorável em outras doenças crônicas, como infecções e câncer, e deve ser estudada mais profundamente. [Levey et al. 2007]. Compreender a relação entre DRC e outras doenças crônicas é importante para o desenvolvimento de uma política de saúde pública que efetivamente leve à melhoria da qualidade e sobrevivência destes indivíduos.

No paciente renal crônico em diálise a prevalência elevada da infecção crônica pelo HCV poderia estar relacionada com um processo de aceleração da atividade endotelial atuando, portanto, como cofator nos altos índices de morbimortalidade deste grupo de pacientes. Os estudos avaliando esta associação são escassos, o que justifica a pesquisa da atividade endotelial neste grupo de pacientes e sua possível repercussão na etiopatogênese.

Hipóteses e Objetivos



Hipóteses:

Pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico fazem parte de um grupo de indivíduos que estão mais suscetíveis à contaminação pelo vírus da Hepatite C. Além disso, a presença de um estado inflamatório crônico já está bem documentada nestes indivíduos; em virtude disso poderíamos supor que:

1. A presença de infecção crônica pelo vírus C da hepatite poderia estar relacionada com elevados níveis séricos de ICAM-1.
2. A presença de infecção crônica pelo vírus C da hepatite poderia estar relacionada com níveis séricos aumentados de VEGF.
3. A determinação da atividade endotelial através dos níveis de ICAM-1 e VEGF, marcadores de atividade endotelial, e sua associação com a Hepatite C poderia exacerbar esta resposta inflamatória.

Objetivos:

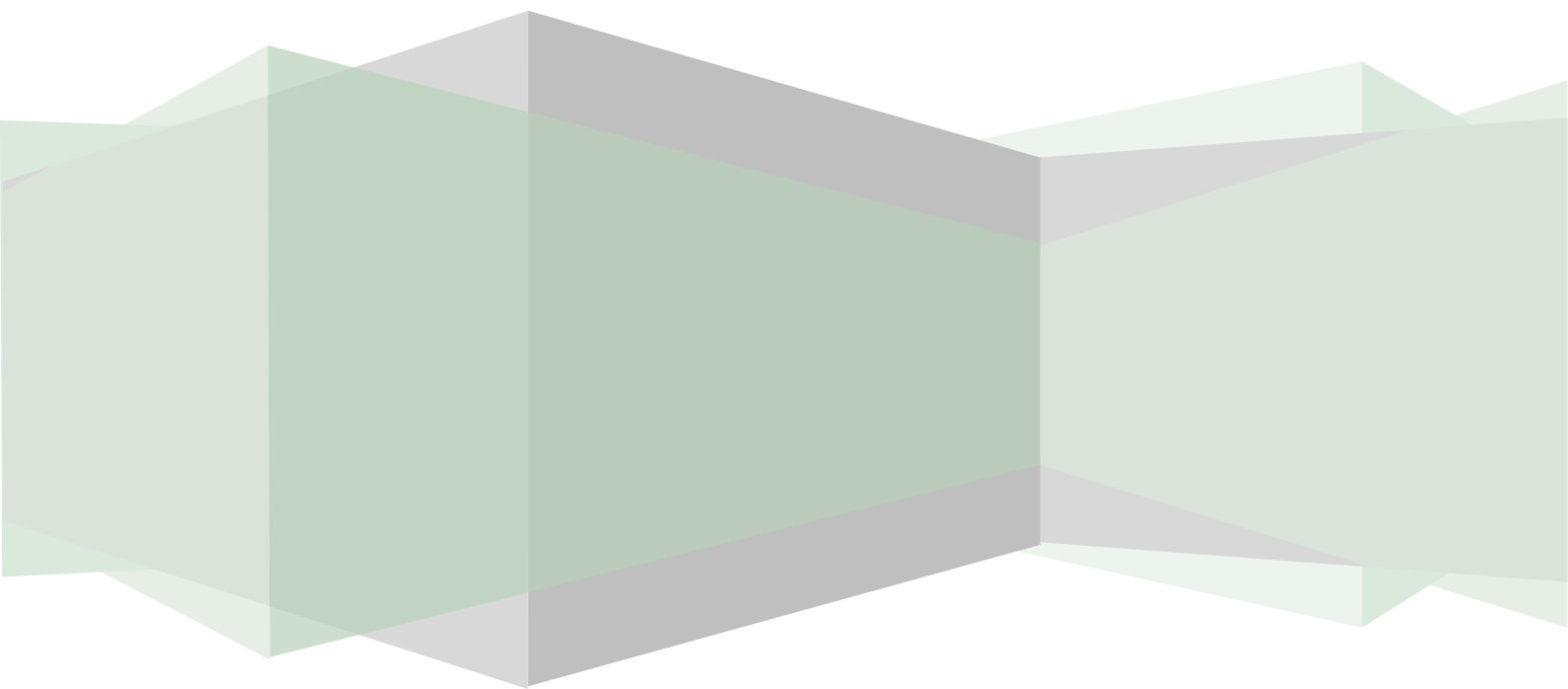
- Geral:

1. Comparar a atividade endotelial entre pacientes renais crônicos portadores e não portadores de Hepatite C submetidos à hemodiálise.

- Específicos:

1. Avaliar os níveis séricos de ICAM-1 em renais crônicos em hemodiálise com HCV (+) e HCV (-).
2. Avaliar os níveis de VEGF em renais crônicos em hemodiálise com HCV (+) e HCV (-).

Casuística e Métodos



Casuística e Métodos

3. Desenho do estudo:

Realizou-se estudo prospectivo transversal em uma amostra de pacientes portadores de Doença Renal Crônica, com e sem infecção pelo vírus da Hepatite C, submetidos a tratamento regular de hemodiálise em seis centros de diálise na cidade de Maceió - AL. Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL conforme parecer N° 386/2005. Consentimento informado foi obtido de cada paciente.

i. Pacientes e Controles:

No período de abril a outubro de 2006, foram analisados 569 pacientes com IRCT em programa regular de hemodiálise quanto à presença de Hepatite Viral C; em todos os casos o diagnóstico de infecção pelo vírus C foi baseado na positividade para o anticorpo anti-HCV pelo ELISA-3^a geração. Sessenta e um pacientes apresentaram sorologia positiva. Nestes foi realizada pesquisa de do RNA viral no soro através da técnica de PCR. Vinte e cinco pacientes apresentavam viremia positiva; sendo estes os indivíduos inicialmente triados para fazer parte do estudo – Grupo HCV (+). Também selecionamos 10 pacientes renais crônicos em hemodiálise sem hepatite C para o grupo controle – Grupo HCV (-). Dos 25 pacientes triados para o Grupo HCV (+) foram excluídos 2 menores de 18 anos; 1 paciente recusou participar e 3 faleceram no início da investigação. No decorrer do estudo 1 paciente HCV (+) foi transplantado não sendo possível concluir a avaliação. Restaram neste grupo então, 18 pacientes.

ii. Critérios de inclusão:

1. Maiores de 18 anos
2. Inscritos em programa regular de hemodiálise há mais de 30 dias.
3. Anti-HCV reagente com PCR positivo – Grupo HCV (+).

4. Anti-HCV não reagente – Grupo HCV (-).
5. Consentimento informado e concordância assinada para a avaliação clínica e laboratorial

iii. Critérios de exclusão:

1. Menores de 18 anos
2. Insuficiência renal aguda
3. Co-infecção com HBV e/ou HIV
4. Diagnóstico de Sjogren e/ou Lupus eritematoso sistêmico
5. Tratamento atual com Interferon
6. Uso atual de medicações imunossupressoras
7. Infecção ativa de qualquer natureza
8. Transplante renal realizado durante a investigação
9. Neoplasias
10. Gestantes

4. Métodos:

Caracterização da infecção pelo vírus da Hepatite C:

Todos os pacientes foram avaliados pelo pesquisador, esclarecidos quanto às características, objetivos do trabalho e solicitados a dar consentimento por escrito para a inclusão no estudo.

O diagnóstico da infecção pelo vírus C foi feito pela detecção sorológica do anticorpo anti-HCV e confirmado por biologia molecular, através da positividade do HCV-RNA.

A determinação do anti-HCV no soro foi realizada pela técnica imunoenzimática, empregando micropartículas de terceira geração (ABBOTT LABORATORIES, IMX).

A pesquisa do HCV-RNA foi realizada por técnica de PCR utilizando kits comerciais – método RT-PCR quantitativo (Invitrogen Life Technologies, CA, EUA). Para o exame de PCR do HCV, foi colhido sangue venoso em tubo com EDTA, no centro de diálise imediatamente antes do início da sessão. Usando o acesso de punção realizado para o procedimento dialítico, sem nenhum outro

inconveniente ao paciente. O sangue permaneceu em repouso sob temperatura ambiente por 20 minutos e centrifugado a 1800 rpm por 10 minutos. Foi alicotado 1ml de soro e congelado imediatamente a -70 graus, e posteriormente encaminhado ao laboratório de Biologia Molecular da escola Paulista de Medicina (EPM) –UNIFESP, para determinação do RNA / HCV por PCR.

5. Variáveis Estudadas:

i. Avaliação da Eficiência da Diálise através da determinação do Kt/V Daugirdas.

A monitorização da dose de diálise foi realizada através da medida do índice de remoção de uréia, o Kt/V de uréia. O cálculo do Kt/V foi obtido pela fórmula de Daugirdas II:

$$Kt/V = - \ln (R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/P$$

*Ln=logaritmo natural, R=uréia pós HD/uréia préHD, T=tempo(h),
UF=volume de ultrafiltração(litros), P=peso pós HD (Kg).*

Utilizamos a medida da adequação de diálise de três meses consecutivos para caracterizar a qualidade do tratamento dialítico oferecida aos pacientes estudados. A primeira medida foi a do mês anterior a coleta dos exames laboratoriais e avaliação nutricional, a segunda no mês da coleta do material e avaliação nutricional e a terceira no mês seguinte a coleta destes dados.

ii. Avaliação Endotelial:

Dosagem ICAM-1 e VEGF:

Nos grupos estudados foi realizada a dosagem dos níveis plasmáticos de ICAM-1 e VEGF. As amostras de sangue foram coletadas no centro de diálise, no dia e horário do tratamento regular, imediatamente antes da hemodiálise e da administração de heparina, na primeira sessão da semana.

Nos dois grupos foi colhida uma amostra única de sangue 05 mililitros (ml), em tubo sem anticoagulante através de punção de veia periférica, fístula arteriovenosa, acesso vascular para hemodiálise.

Técnica para Preparo do Material:

Após a coleta, o sangue foi deixado em repouso por 30 minutos, em seguida centrifugado por 10 minutos em rotação de 2500 RPM, aliquotado em 3 ml de soro, divididos em ependorf de 1ml. Congelado, rapidamente, “*flash freezer*” em nitrogênio líquido e mantido em freezer a menos 70^o.C.

Análise da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1):

A medida foi realizada empregando o kit: *sICAM-1 R&D Systems, Inc.*:

Lote: 241521

Validade: maio de 2007

Valores de referência: 115 a 306 ng/mL

Sensibilidade: 5,0 ng/mL

Linearidade: 5 - 900 ng/mL

Controle: Range de bula: 196 a 290 ng/ml. Resultado no ensaio: 190 ng/ml

De acordo com o fabricante este ensaio usa a técnica de imunoensaio enzimático quantitativo por “sandwich”, ELISA.

Princípio do ensaio: Em uma placa com poços previamente cobertos com um anticorpo monoclonal específico para a molécula solúvel da adesão intercelular (ICAM-1), amostra controle e conjugado, um anti-ICAM-1 recombinante humano marcado com peroxidase (HRP - Conjugado) foram pipetados para dentro dos poços e qualquer ICAM-1 presente ficou entre o anticorpo imobilizado e a enzima ligada ao anticorpo monoclonal específico para o ICAM-1, por isso dá-se o nome da técnica em “sandwich”. Seguiu-se com uma lavagem para remover qualquer outra substância e ou anticorpos reagentes com a enzima. Após a lavagem foi adicionado um substrato (solução tetrametilbenzidina-TMB) nos poços desenvolvendo uma coloração cuja intensidade foi proporcional a quantidade de ICAM-1 presente. O processo foi interrompido por solução bloqueadora e avaliado espectrofotometricamente através da medição e comparação da intensidade da cor desenvolvida nos poços dos pacientes com a cor nos poços controles. Para determinação

quantitativa da concentração de ICAM-1, os valores obtidos para cada amostra foram estimados por interpolação em curva construída com padrões conhecidos. Para os pacientes e controle, a concentração de ICAM-1 determinada pela curva modelo foi multiplicada pelo fator de diluição (x20).

Análise do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF):

A medida foi realizada empregando o kit: *Human VEGF Imumunoassay, R&D Systems, Inc.*

Lote: 241333

Validade: julho de 2007

Valor de referência: 62 - 707 pg/ml.

Sensibilidade: $\leq 5,0$ pg/mL

Linearidade: 5 - 2000 pg/mL

De acordo com o fabricante este ensaio usa a técnica de imunoensaio enzimático quantitativo por “sandwich”, ELISA.

Princípio do ensaio: Anticorpo monoclonal específico para VEGF foi colocado previamente sobre uma placa. Amostra do controle e conjugado (HRP - Conjugado) foi pipetada para dentro dos poços e qualquer VEGF presente ficou retido entre o anticorpo imobilizado e a enzima ligada ao anticorpo monoclonal específico para o VEGF. Seguiu-se com uma lavagem para remover qualquer outra substância e/ou anticorpos reagentes com a enzima. Após a lavagem foi adicionado um substrato (solução de tetrametilbenzidina-TMB) nos poços desenvolvendo uma coloração cuja intensidade desta foi proporcional a quantidade de VEGF presente. O processo foi interrompido por solução bloqueadora (ac. sulfúrico) e avaliado espectrofotometricamente através comparação da intensidade da cor desenvolvida nos poços dos pacientes com a cor nos poços controles. Para determinação quantitativa da concentração de VEGF, os valores obtidos para cada amostra foram estimados por interpolação em curva construída com padrões conhecidos.

iii. Avaliação da Atividade Necro-inflamatória e Função Hepática:

Realizada através da dosagem de alanina-transferase – ALT, para determinação de lesão. E dosagem de albumina sérica e determinação do tempo de atividade de protombina – TAP, para avaliação de função hepática.

As amostras de sangue foram coletadas no centro de diálise, no dia e horário do tratamento regular, imediatamente antes da hemodiálise e da administração de heparina, na primeira sessão da semana.

Nos dois grupos foi colhida uma amostra única de sangue 15ml, em tubo sem anticoagulante e em tubo com anticoagulante EDTA 5ml através de punção de veia periférica para determinação dos níveis séricos.

iv. Pesquisa Qualitativa de Crioglobulinas Séricas:

Coleta de 8ml de sangue venoso do paciente, em tubo seco (sem anticoagulante) antes do início da hemodiálise. A amostra foi colocada imediatamente em banho-maria a 37° C e mantida nesta temperatura por 2 horas. Em seguida separou-se o soro através de centrifugação durante 1 minuto, retirado o sobrenadante sendo este congelado a - 4° C por um período de 7 dias. Passado esse período o soro novamente aquecido a 37° C e observada à presença ou não de precipitado – crioglobulina.

v. Avaliação da Imunidade Celular:

Dosagem de Complemento e Fator Reumatóide:

Avaliada através do sistema de complemento, dosagem no soro das frações C3 e C4, bem como do Fator Reumatóide (FR), realizadas por Nefelometria em equipamento Image / Beckman Coulter. Utilizado o soro decorrente da amostra de sangue colhida no centro de diálise, no dia e horário do tratamento regular, em tubo seco (sem anticoagulante) antes do início da hemodiálise e separado após centrifugação.

vi. Avaliação Nutricional:

Foi realizada avaliação nutricional subjetiva e antropométrica nos 28 pacientes selecionados. A avaliação foi realizada por duas Nutricionistas devidamente treinadas.

a) Avaliação Nutricional antropométrica

Peso e Altura:

Utilizou-se para a avaliação o peso verificado pós-diálise (peso seco) em pacientes sem sinais clínicos de edema. Este peso foi aferido em gramas após as sessões de diálise através de balança digital calibrada, e a altura, em centímetros, através de fita métrica invertida e posicionada a 50 cm do piso, em parede plana sem rodapé e esquadro de madeira.

Índice de Massa Corporal:

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela fórmula $[\text{peso}(\text{kg})/\text{altura}^2(\text{m}^2)]$ e classificado pelas recomendações da OMS de 1995 e 1997 (Anexo III).

Prega Cutânea do Tríceps (PCT):

Foi medida com o adipômetro Lange, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, no braço sem a fístula, fletido a 90 graus.

A adequação da PCT foi calculada através de dados da PCT obtida e da PCT no percentil 50 de acordo com a tabela do Public Health Service e aplicados na seguinte fórmula:

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \frac{\text{PCT obtida (mm)}}{\text{PCT percentil 50}} \times 100$$

Os valores obtidos da adequação da PCT foram classificados de acordo com a tabela de Blackburn e Thornton, 1979 (Anexo IV).

Prega cutânea bicpital:

Medida com o adipômetro Lange, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, no braço sem a fístula, fletido a 90 graus. Marcou-se o local da medida 1cm acima do local marcado sobre a prega tricpital.

Prega cutânea subescapular:

Medida com o adipômetro Lange, no local 1cm abaixo do ângulo inferior da escápula. O calibrador foi aplicado com braços e ombros relaxados.

Prega cutânea supra-iliaca:

Foi medida com o adipômetro Lange na linha média axilar, acima da crista ilíaca.

Estimativa de porcentagem de gordura:

Realizada utilizando-se a equação de Durnin e Womersly, 1974.

$$\% \text{ de gordura} = 4,95 / \text{densidade corporal} - 4,50 \times 100^{13}$$

Foram considerados níveis normais de 15 a 18% para homens e 20 a 25% em mulheres.

Circunferência Muscular do Braço (CMB):

Primeiramente foi calculada a circunferência braquial (CB) medida com uma fita métrica no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, no braço sem a fístula, fletido à 90 graus.

A circunferência muscular do braço (CMB) foi calculada através de dados da circunferência braquial e da prega cutânea do tríceps e aplicada na seguinte fórmula:

$$\text{CMB} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} \div 10]$$

A adequação da CMB foi calculada através de dados da CMB obtida e da CMB no percentil 50 de acordo com a tabela do Public Health Service e aplicada na seguinte fórmula:

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \frac{\text{CMB obtida (mm)}}{\text{CMB percentil 50}} \times 100$$

Os valores obtidos da adequação da CMB foram classificados de acordo com a tabela de Blackburn e Thornton, 1979 (Anexo V).

b) Avaliação Nutricional Subjetiva Global

Foi utilizado o formulário de avaliação subjetiva global para pacientes em diálise modificada por Kalantar-Zadeh, 1999; onde cada item é pontuado de acordo com a intensidade da alteração encontrada, variando de normal (1 ponto) a muito grave (5 pontos). O Escore de desnutrição foi obtido através do somatório dos pontos nos sete itens. Classificando o paciente conforme a pontuação de acordo com a tabela abaixo do formulário (Anexo VI).

c) Avaliação Nutricional Laboratorial:

Realizada através da dosagem sérica do nível de albumina, transferrina, linfócitos totais. As amostras de sangue foram coletadas no centro de diálise, no dia e horário do tratamento regular, imediatamente antes da hemodiálise e da administração de heparina, na primeira sessão da semana.

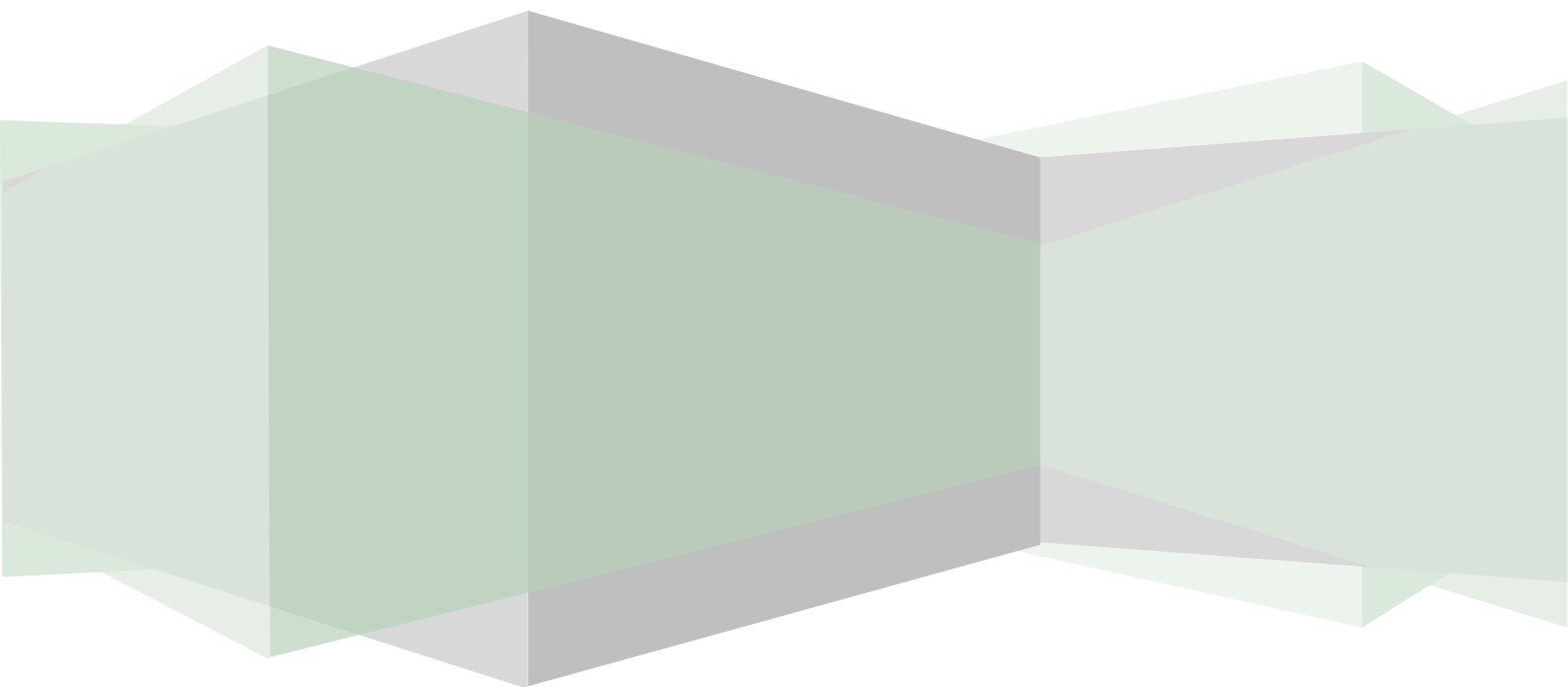
Nos dois grupos foi colhida uma amostra única de sangue 15 mililitros (ml), em tubo sem anticoagulante e em tubo com anticoagulante EDTA 5ml através de punção de veia periférica para determinação dos níveis séricos.

6. Análise Estatística:

A análise descritiva das variáveis contínuas foi expressa com os respectivos valores: mínimos, máximos, média, desvios-padrão e medianas. As variáveis categóricas foram descritas em percentagem. Para avaliar a existência de associação, a comparação entre média em dois grupos foi calculada pelo teste t de Student, e entre três grupos foi utilizado o teste de ANOVA. Quando ocorreu significância estatística realizamos o teste de post-hoc de Boferroni. O grau de correlação entre as variáveis de escala métrica foi feita pelo o coeficiente de correlação de Pearson.

As variações foram consideradas significantes com valores menores ou iguais a 0,005 ou 5% ($p \leq 0,005$), assinalando-se com um asterisco (*) estes valores. As correlações foram consideradas existentes com $r = 1$.

Resultados



Resultados

Avaliamos inicialmente 569 pacientes com IRC em programa regular de hemodiálise na cidade de Maceió-Alagoas. Deste total, 28 pacientes preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo. As exclusões foram devido à idade, morte e realização de transplante renal durante a investigação.

7. Análise Descritiva:

i. Características Gerais da Amostra

Dos pacientes selecionados, 68% eram do sexo masculino, a idade variou entre 20 e 69 anos, média $45,39 \pm 14,11$ anos. O tempo de tratamento dialítico variou de 6 meses a 22 anos, com média de $7,45 \pm 6,35$ anos; o tempo em diálise foi significativamente maior naqueles pacientes portadores de hepatite C ($9,57 \pm 7,07$ vs $3,64 \pm 1,20$, $p=0,0149$). (Tabela 1).

Tabela 1 : Características gerais da amostra

	Total N=28 (%)	HCV(+) N= 18 (%)	HCV(-) N= 10 (%)	P
Sexo masculino	19.(68)	14 (68)	05 (50)	-
Sexo feminino	09 (32)	04 (32)	05 (50)	-
Idade	$45,39 \pm 14,11$	$49,67 \pm 9,5$	$34,22 \pm 18,17$	NS
Tempo de diálise	$7,45 \pm 6,35$	$9,57 \pm 7,07$	$3,64 \pm 1,20$	$p=0,0149^*$

Nível descritivo de valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão. ^(*) HCV(+) > grupo HCV(-).

A maioria dos pacientes (39%) teve como etiologia da doença renal crônica a Hipertensão Arterial Sistêmica, seguido de Glomerulonefrite crônica (32%) Diabetes Mellitus (14%), Pielonefrite crônica (6,8%), outras causas (6,8%) e etiologia não definida em (6,8%). (Tabela 2)

Tabela 2 : Etiologia da doença renal crônica

	Total N (%)	HCV(+) N (%)	HCV(-) N (%)	p
Hipertensão arterial	11 (39)	08 (44,5)	03 (30)	NS
Glomerulonefrite crônica(%)	09 (32)	03 (16,6)	06 (60)	NS
Diabetes mellitus)	04 (14)	03 (16,6)	01 (10)	NS
Pielonefrite crônica	02 (6,8)	02 (11)	-	NS
Outras causas	02 (6,8)	02 (11)	-	NS
Desconhecida	02 (6,8)	02 (11)	-	NS

NS: não significativo.

Dos pacientes com HCV (+), 14 indivíduos (77,78%) adquiriram a infecção após o início da hemodiálise, o que mostra a importância da transmissão nosocomial; a transfusão sanguínea foi responsável pelo contágio do vírus C em apenas 02 (11,11%) pacientes, e não houve significância entre o número de transfusões recebidas no grupo HCV (+) e o HCV (-), $p = 0,0861$. Nos outros 02 pacientes do grupo HCV (+) a fonte do contágio não pôde ser identificada. Apenas um paciente havia recebido tratamento para o vírus C com interferon no passado, antes do início do tratamento dialítico. A tabela 3 representa estes resultados.

Tabela 3 : Características pacientes HCV positivos

	N	%	Média+DP	P
Sexo masculino	14	68	-	-
Sexo feminino	04	32	-	-
Idade (anos)	-	-	49,67 ± 9,5	NS
Tempo de diálise (anos)	-	-	9,57 ± 7,07	P=0,0149*
Contágio HCV:				
Tranfusão	02	11,11	-	NS
Pós início HD	14	77,77	-	P= 0,0861*
Desconhecida	02	11,11	-	NS
Tratamento prévio	01	5,55	-	NS

Nível descritivo de valores expressos em média ± 1 desvio-padrão. (*) HCV(+) > HCV(-).

A adequação da diálise analisada através do cálculo do Kt/V Daugirdas por três meses consecutivos revelou que todos os pacientes atingiram o valor esperado ($\geq 1,2$), o que caracteriza eficiência no tratamento dialítico. Não houve diferença estatística significativa nos valores dos Kt/Vs nos três meses, conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 : Adequação da hemodiálise – Kt/V Daugirdas

	Todos pacientes N=28	Grupo I HCV (+) N=18	Grupo II HCV (-) N=10	Grupo I vs grupo II P
Kt/V-1	1,36 \pm 0,20	1,32 \pm 0,24	1,44 \pm 0,02	NS
Kt/V-2	1,32 \pm 0,17	1,24 \pm 0,18	1,45 \pm 0,009	NS
Kt/V-3	1,33 \pm 0,15	1,27 \pm 0,16	1,45 \pm 0,009	NS

Valores descritivo de valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão. NS= não significativo

ii. Atividade Endotelial

A dosagem de ICAM-1 se mostrou elevada em 60,71% pacientes; o grupo HCV (+) mostrou níveis mais elevados que o grupo HCV (-), porém não houve diferença estatística significativa entre eles ($p=0,2024$). Não houve correlação entre os níveis de ICAM-1 com o tempo de tratamento dialítico e os níveis de ALT, em nenhum dos grupos ($r = 0$).

Quando analisamos os níveis de VEGF estes se mostraram normais em 92,85%.dos pacientes. Apenas dois pacientes do grupo HCV (+), apresentaram níveis de VEGF acima do normal. Também não houve correlação entre os níveis de VEGF com o tempo de tratamento dialítico e os níveis de ALT, em nenhum dos grupos ($r = 0$). Tabela 5 e Figuras 1 e 2.

Tabela 5 : Atividade endotelial

	Total	Grupo I	Grupo II	Grupo I vs II P
ICAM-1 ng/ml	402 \pm 182,1	435,1 \pm 188,6	342 \pm 161,8	NS
VEGF pg/ml	295,4 + 237,9	348,9 \pm 268,5	199 \pm 132,8	NS

Valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão. NS= não significativo.

Figura 1.

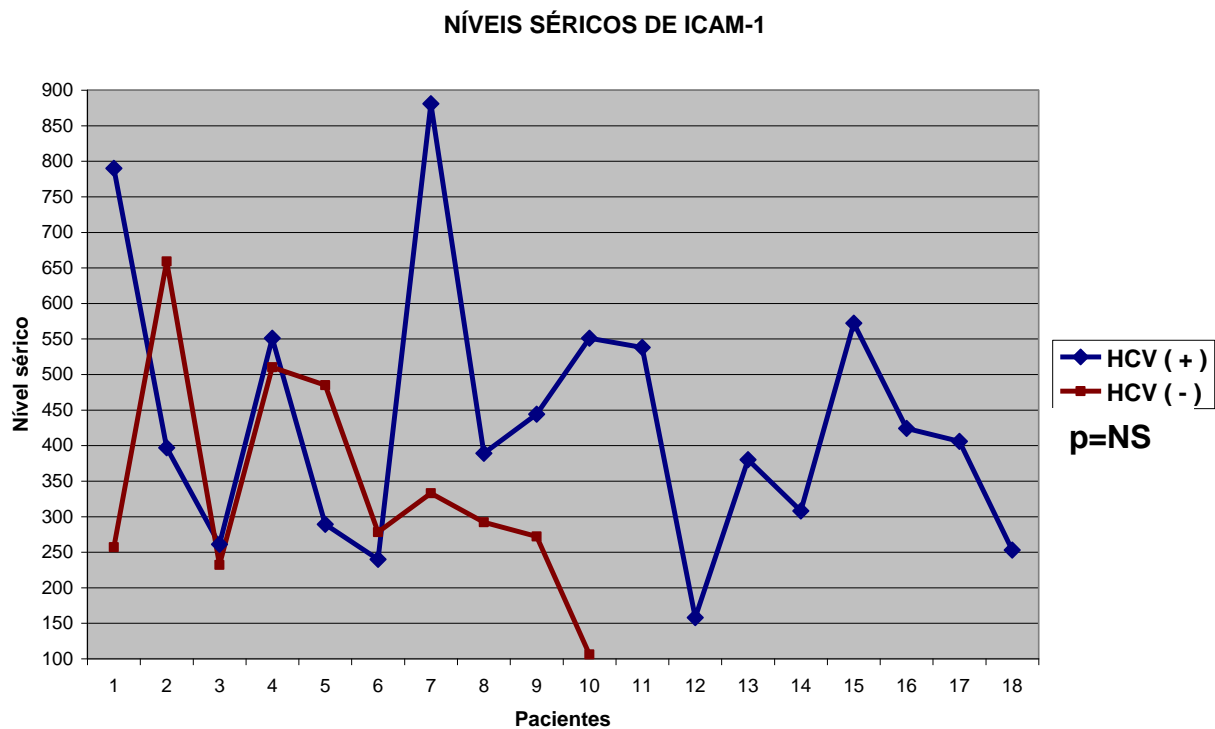
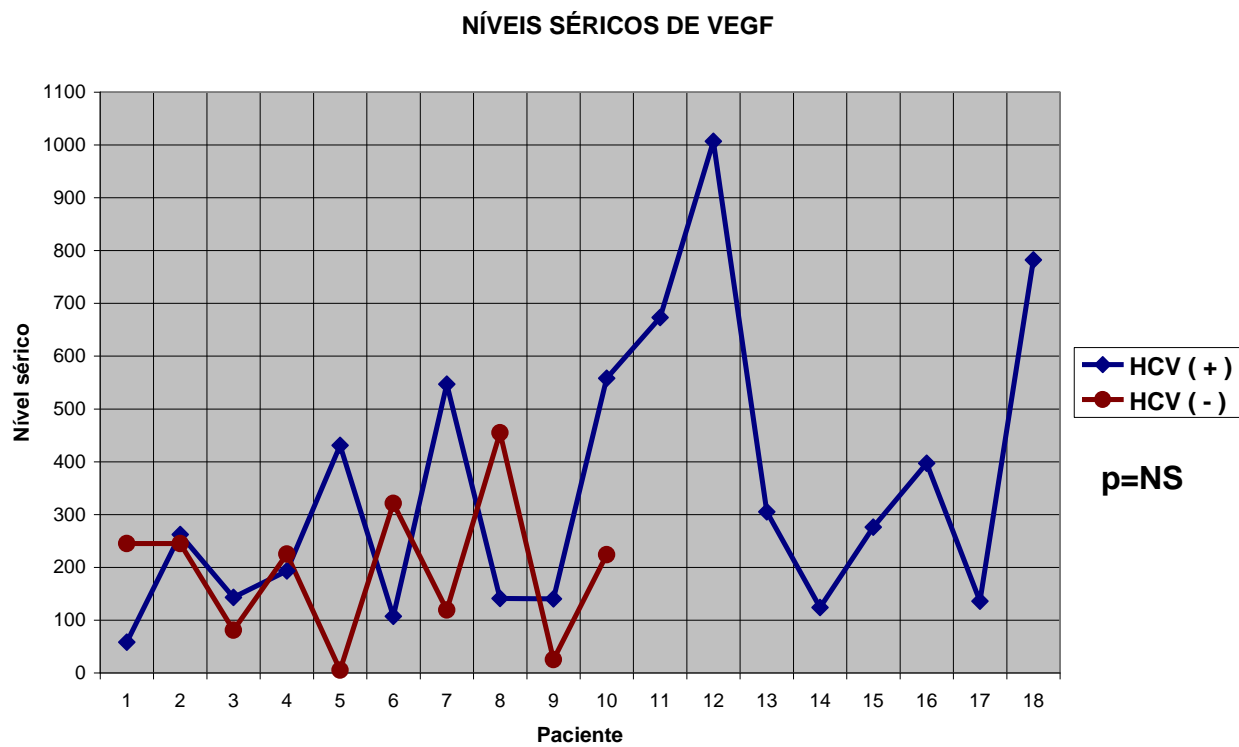


Figura 2



iii. Avaliação da Atividade Necro-inflamatória e da Função Hepática

A atividade necro-inflamatória do fígado foi avaliada pela dosagem sérica da enzima hepática alanina-transferase – ALT. Nos pacientes em geral os níveis de ALT foram normais ($35,23 \pm 24,42$). Os níveis de ALT, embora ainda se mantendo nos limites da normalidade, foram significativamente mais elevados nos pacientes com vírus C ($p = 0,0008$).

A avaliação da função hepática foi feita através da medida do tempo de atividade da protombina. O valor do TAP foi menor no grupo HCV ($p = 0,0187$). A função hepática se mantinha preservada nesta amostra (Tabela 6).

Tabela 6 : Avaliação da Atividade Necro-inflamatória e da Função Hepática

	Todos pacientes	Grupo I HCV (+)	Grupo II HCV (-)	P
ALT U/L	$35,23 \pm 24,42$	$45,89 \pm 23,49$	$16,05 \pm 10,57$	$p=0,0008^*$
TAP %	$92,34 \pm 7,67$	$89,86 \pm 7,81$	$96,80 \pm 5,19$	$p=0,0187^{**}$

Valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão. (*) HCV(+) > HCV(-). (***) HCV(-) > HCV(+)

iv. Pesquisa Qualitativa de Crioglobulinas Séricas:

Em nossa amostra, tanto nos pacientes do grupo HCV(+) quanto os do grupo HCV(-) não foram encontradas presença de crioglobulinas séricas.

v. Avaliação da Imunidade

Realizada através da dosagem sérica das frações C3 a C4 do complemento e do Fator Reumatóide. A fração C3 estava baixa na grande maioria dos pacientes 75%, não havendo diferença estatística significativa entre os HCV(+) e HCV(-) $p=0,9293$. A fração C4, no entanto encontrava-se normal em 100% dos indivíduos, também sem diferença entre os grupos $p=0,9223$.

O fator reumatóide foi $<40\text{UI/ml}$, valor de referência, em 71,42% dos pacientes, sem diferença significativa entre os grupos $p=0,1248$ (Tabela 7).

Tabela 7 : Avaliação da imunidade

	Total	Grupo I	Grupo II	Grupo I vs II P
C3 mg/dl	79,38 ± 19,23	79 ± 17,69	78,93 ± 22,77	NS
C4 mg/dl	27,93 ± 8,31	27,81 ± 9,04	28,14 ± 7,24	NS
FR Ul/ml	29,73 ± 15,11	33,01 ± 16,93	23,81 vs 9,13	NS

Valores expressos em média ± 1 desvio-padrão. NS= não significativo. C3 – complemento fração C3. C4 – complemento fração C4. FR – fator reumatóide.

vi. Avaliação Nutricional

a) Avaliação Antropométrica

Utilizando o indicador nutricional IMC, podemos observar que a maioria dos pacientes avaliados estava eutrófica, com média de IMC dentro do limite da normalidade $22,12 \pm 3,19 \text{Kg/m}^2$, não diferindo estatisticamente entre os grupos com e sem hepatite C; ou entre homens e mulheres. Usando como critério de avaliação apenas a análise do IMC, verificamos no total de pacientes estudados um pequeno percentual de desnutridos - 2 pacientes (7,14%) sendo destes, 1 com desnutrição leve e 1 com desnutrição moderada. Dois pacientes com sobrepeso e somente 1 paciente obeso grau I. Três pacientes do grupo I apresentavam ascite severa e por este motivo o IMC não se constitui um bom parâmetro de avaliação nestes casos.

Na análise da reserva de gordura corporal, através da %PCT, a maioria dos pacientes (59,25%) apresentava %PCT <70% índice compatível com desnutrição grave, sendo que no grupo HCV (-) os valores foram menores que no grupo com hepatite. Na avaliação do percentual de gordura corporal (% GC) constatamos que entre os 27 analisados a maior parte – 15 indivíduos (55,56%) – tinha índice de gordura elevada; 8 pacientes (29,62%) estavam com %GC acima da média, e 7 (25,92%) tinham obesidade com risco de doença associada. Dos 12 pacientes restantes, dez (83,33%), tinham um percentual de gordura abaixo da média, e apenas 2 (16,66%) apresentava %GC normal. São

considerados valores normais entre 15 a 18% para homens e 20 a 25% para mulheres. A média da %GC em todos os pacientes foi de $22,30 \pm 3,19$. O grupo com hepatite C teve um percentual de gordura corporal significativamente maior que o grupo sem hepatite ($56,59 \pm 120,6$ vs $28,53 \pm 45,08$, $p=0,0071$). Um paciente HCV (+) não teve seu %GC avaliado porque se recusou a realizar as medidas de prega cutânea.

A reserva muscular foi avaliada através da medida da circunferência muscular do braço e da porcentagem de sua adequação (%ADQ.CMB). A análise da % ADQ.CMB, em todos os pacientes estudados, nos revelou uma diminuição da reserva muscular caracterizando a presença de desnutrição leve; a média da %ADQ.CMB foi de $85,20 \pm 10,28\%$. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Um paciente HCV (+) recusou-se a fazer as medidas de prega cutânea, e não foi avaliado. Dados antropométricos estão expressos na tabela 8.

Tabela 8 : Avaliação nutricional

	Total N=27	HCV(+) N=17	HCV(-) N=10	P
Antropometria:				
IMC (Kg/m²)	$22,12 \pm 3,19$	$22,61 \pm 2,19$	$21,59 \pm 4,3719$	NS
IMC homens	$22,07 \pm 0,49$	-	-	NS
IMC mulheres	$22,77 \pm 1,62$	-	-	NS
% Adequação PCT	$63,90 \pm 25,67$	$69,50 \pm 21,40$	$53,23 \pm 30,55$	NS
% Adequação GC	$22,30 \pm 3,19$	$56,59 \pm 120,6$	$28,53 \pm 45,08$	$P=0,0071^{(*)}$
CMB (mm)	$22,32 \pm 2,71$	$49,06 \pm 106,3$	$33,66 \pm 58,35$	NS
% Adequação CMB	$85,20 \pm 10,28$	$85,05 \pm 10,15$	$85,46\% \pm 11,04$	NS

Valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão. NS= não significativo. IMC – Índice de massa corporal. % Adequação PCT – porcentagem de adequação da prega cutânea do tríceps. % Adequação GC – porcentagem de adequação da gordura corporal. CMB – circunferência muscular do braço. % adequação da CMB – porcentagem circunferência muscular do braço. (*) significativamente mais elevados no grupo HCV(-).

b) Avaliação Nutricional Subjetiva Global

O escore de desnutrição obtida através da pontuação do formulário de avaliação subjetiva global para pacientes em diálise modificada por Kalantar-Zadeh mostrou que 26 pacientes (92,85%) se enquadravam como desnutrição leve e 2 pacientes (7,14%) como desnutrição moderada, sendo 1 paciente de cada grupo. Nenhum paciente se enquadrou como eutrófico na avaliação subjetiva.

c) Avaliação Nutricional Laboratorial

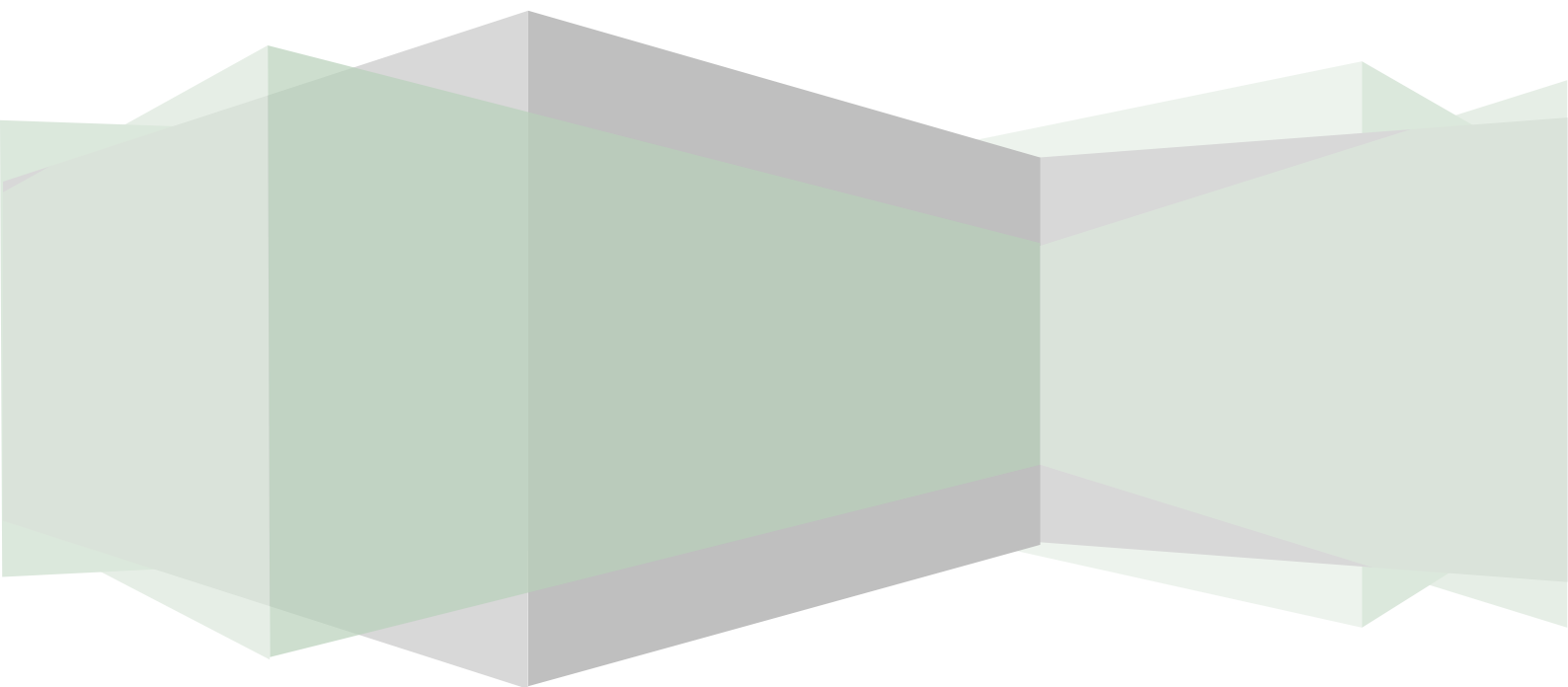
A maioria das médias dos parâmetros bioquímicos analisados; albumina, transferrina e linfócitos, encontravam-se dentro da normalidade. Na comparação entre os grupos a média dos níveis de albumina do grupo HCV (-) foi significativamente maior que a do grupo HCV (+), $p=0,0071$. Os valores de transferrina foram significativamente mais elevados no grupo com hepatite C, $p=0,0443$; e significativamente maiores que os de albumina $p< 0,0001$, quando analisamos os pacientes no geral e separadamente por grupos. A contagem de linfócitos não diferiu significativamente entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9 : Avaliação nutricional laboratorial

	Total N=27	HCV(+) N=17	HCV(-) N=10	P
Albumina	4,12 ± 0,51	3,93 ± 0,51	4,46 ± 0,30	$p = 0,0071^{(*)}$
Transferrina	210,6 ± 104,4	239,8 ± 117,7	157,9 ± 41,39	$p = 0,0443^{(**)}$
Linfócitos totais	1398 ± 562,5	1278 ± 550,5	1614 ± 544,2	$p = 0,132$

Valores expressos em média ± 1 desvio-padrão. (*) Mais elevados no grupo HCV(-) (***) Mais elevados no grupo HCV(-).

Discussão



Discussão

Atualmente as doenças crônicas são as principais causas de morte em todo o mundo. No relatório de 2005 da OMS foram estimadas 35 milhões de mortes atribuídas às doenças crônicas. As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa, mas já é reconhecido que a doença renal crônica além de ser um fator de risco para DCV, também multiplica a chance de um desfecho fatal nesses casos [Levey et al.2007].

A doença cardiovascular aterosclerótica é extremamente freqüente entre pacientes renais crônicos mantidos em hemodiálise, sendo a principal causa de morte [Pinheiro, Alves.2003; Suliman et al.2006; Rysz et al.2006]. A inflamação e disfunção endotelial são mais pronunciadas na insuficiência renal avançada, caracterizando um estado inflamatório crônico nestes indivíduos [Rysz et al.2006; Sulima et al.2006]. Nos renais crônicos a concentração de moléculas de adesão solúveis é maior que na população normal [Jacobson et al.2002], sendo importantes marcadores de disfunção endotelial nesta condição clínica.

Em nosso estudo foram avaliados pacientes com DRC em tratamento dialítico regular, com e sem infecção crônica pelo vírus da Hepatite C, visando determinar se a associação da infecção pelo HCV estaria relacionada com uma exacerbação da atividade endotelial nos pacientes que já apresentam inflamação crônica devido à insuficiência renal, o que contribuiria para uma redução na sobrevida destes indivíduos. Os pacientes foram avaliados quanto à adequação de seu tratamento dialítico, estado nutricional, imunidade, lesão e função hepática, e atividade endotelial. Foram avaliados em um único momento e não receberam nenhuma intervenção clínica ou farmacológica durante a avaliação.

Inicialmente avaliamos 569 pacientes que realizavam HD na cidade de Maceió, Alagoas. Destes, 28 pacientes atendiam os critérios de inclusão e constituíram a amostra final analisada em nosso estudo. Houve predomínio do sexo masculino (68%), compatível com o predomínio da população masculina em tratamento dialítico [Censo SBN.2007]. A média de idade de nossos pacientes foi de 48 ± 14 anos. Na etiologia da doença renal crônica predominou

a Hipertensão Arterial Sistêmica – 39% dos casos, seguida pela Glomerulonefrite crônica – 32%, depois Diabetes Mellitus 14%, Pielonefrite crônica, 7%; outras causas e etiologia não definidas – 14%. A nossa amostra foi compatível com a distribuição etiológica para DRC relatada no Brasil pelos estudos epidemiológicos anteriormente realizados, hipertensão arterial principal causa de IRCT no Brasil, seguida pelo diabetes *mellitus* e as glomerulopatias de acordo com *Lessa et al.1998* e os *Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN: 2004, 2006 e 2007*. O tempo de tratamento dialítico variou de 6 meses a 22 anos, com média de 4,5 anos; o tempo em diálise foi significativamente maior naqueles pacientes portadores de Hepatite C ($p=0,0149$).

Chamou-nos muita atenção o fato de que dos 18 pacientes portadores de hepatite C (77,78%) adquiriu o vírus após o início do tratamento dialítico, ou seja, a transmissão ocorreu dentro das unidades de hemodiálise. Isso demonstra que a transmissão nosocomial continua a ser a via mais importante de disseminação do HCV entre estes pacientes. Comprovando que os cuidados de prevenção estão aquém do necessário e esperado, o que sem dúvida é muito preocupante e precisa ser modificado. O tempo de doença, diagnóstico da infecção pelo vírus C da hepatite, foi em média de $59,5 \pm 11,47$ meses. O paciente com maior tempo de doença tinha 22 anos de diagnóstico, enquanto que o mais recente, apenas 2 meses. A transmissão viral se deu através de transfusão sanguínea em apenas 2 pacientes. Quando comparamos o número de transfusões recebidas pelos pacientes por grupo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os HCV (+) e os HCV (-). Em 2 pacientes não foi possível identificar a causa do contágio, visto que estes já iniciaram HD com sorologia positiva para hepatite C; um deles nunca havia recebido transfusão e o outro recebeu sangue só após o início da HD; ambos negavam cirurgias e uso de drogas ilícitas.

A definição para um tratamento hemodialítico adequado que se utilizou por muitos anos, levava em conta apenas parâmetros clínicos e altamente subjetivos, e com isso não era incomum que casos de subdiálise não fossem diagnosticados precocemente. Admitia-se que o tratamento eficaz era aquele que permitisse ao paciente ter uma ingestão alimentar satisfatória, uma produção suficiente de hemácias, mantivesse os valores de pressão arterial dentro dos

limites da normalidade e que prevenisse o desenvolvimento de complicações, como as neuropatias; ou seja, que consiga deixar o paciente completamente reabilitado. Em virtude da subjetividade destes parâmetros se buscou uma definição mais objetiva de adequação de diálise, que levou ao uso também de parâmetros laboratoriais empregados para calcular quantitativamente índices que determinassem qual meta deveria ser atingida a fim de garantir um melhor resultado para o paciente [Locatelli et al.2005].

Atualmente a avaliação da eficiência da diálise é feita através da determinação da medida do índice de remoção de uréia, o Kt/V de uréia; onde K = clearance do dialisador, t = tempo de diálise e V = volume de água corporal do paciente. Esse cálculo representa quantas vezes a água corporal de um paciente foi totalmente depurada de um determinado soluto, ou seja, seu clearance fracional. A monitorização da dose de diálise oferecida ao paciente é feita mensalmente pelas unidades de diálise, o Kt/V oferecido deve ser >1,2 para o tratamento hemodialítico seja considerado adequado [Daugirdas.1993, Zawada.2000]. Em nosso estudo analisamos o Kt/V oferecido aos pacientes por três meses consecutivos, no mês anterior a avaliação laboratorial e nutricional, no mês da avaliação e no mês subsequente. Podemos observar que o tratamento hemodialítico oferecido aos pacientes foi adequado em todos os três meses do monitoramento, a média dos valores de Kt/V foram sempre superiores ao índice mínimo de 1,2, ficou acima de 1,3. Também não houve diferença significativa entre os valores nos diferentes meses analisados, mostrando uma uniformidade na dose de diálise oferecida que corroborar a boa qualidade do tratamento dialítico oferecido aos pacientes renais crônicos em hemodiálise em nossa cidade, e isto é extremamente importante uma vez que, estudos epidemiológicos verificaram que doses inadequadas de diálise levam a aumento na mortalidade [Zawada. 2000].

Há muito se tem demonstrado que vários fatores contribuem para que o paciente com DRC em tratamento dialítico apresente um estado inflamatório crônico. A hemodiálise provoca uma constante ativação dos monócitos e neutrófilos circulantes, geração e ativação de complemento pelo contato do plasma com a membrana dialisadora, transferência de endotoxinas destas membranas para o sangue, ativação de citocinas pró-inflamatórias e principalmente alterações endoteliais. Todas estas alterações foram

evidenciadas por diversos estudos ao longo dos anos [Rabb et al.1996; Bomomini et al.1998; Bolton et al.2001; Jacobson et al.2002; Peng et al.2005; Rysz et al.2006-b].

O endotélio vascular desempenha funções vitais como a manutenção da permeabilidade seletiva e da homeostase, regulação do tônus vascular e das reações imunes, controle da síntese de células vasculares de crescimento e de componentes da matriz extracelular, além da síntese, secreção e metabolismo de outros componentes biologicamente ativos [Cotron et al.1989]. Reage às agressões ao tecido, seja de natureza metabólica, física, química ou inflamatória. Nos processos inflamatórios as células endoteliais são ativadas com expressão de moléculas de adesão específicas para os leucócitos [Singer et al.1989; Marikovsky et al.2003]. Ocorre a ligação entre os leucócitos e estas moléculas de adesão, permitindo a migração destes para os tecidos inflamados [Goldsby et al.2002]. Algumas destas moléculas são expressas constitutivamente; outras são somente expressas em resposta a concentrações locais de citocinas produzidas em resposta a inflamação [Dustin et al.1988].

A molécula de adesão ICAM-1 desempenha papel importante no recrutamento e retenção de células pró-inflamatórias; tem sua expressão regulada ou induzida por citocinas. A ativação, circulação e migração de leucócitos para sítios inflamatórios dependem do ICAM-1 [Singer et al.1989; McMurray et al.1996] e a regulação de sua expressão é célula específica. O aumento da expressão do ICAM-1 geralmente ocorre devido a estímulo de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ e IL-2) e sua diminuição dar-se comumente devido a agentes antiinflamatórios, como glicocorticóides [Van de Stolp, Van der Saag.1996].

Formas solúveis de moléculas de adesão são liberadas pela ativação das citocinas podendo ser detectadas na circulação e refletir a inflamação nos tecidos [Gearing, Newman.1993; Jander et al.1993; Zohrens et al.1993; Shijubo et al. 1994; Sfrikakis et al.1994; Nordoy et al.1996; Labarrere.1997].

Inflamação e disfunção endotelial são apontadas no início, progressão e propagação do processo de aterosclerose. Existe uma disfunção endotelial mais pronunciada na insuficiência renal crônica que na doença cardíaca isquêmica pura [Rysz et al.2006; Sulima et al.2006]. Este fato faz da doença cardiovascular aterosclerótica prematura uma ocorrência muito comum entre os

pacientes renais crônicos mantidos em hemodiálise, sendo a principal causa de morte neste grupo [Pinheiro, Alves. 2003; Suliman et al. 2006; Rysz et al. 2006]. Níveis aumentados de marcadores de lesão endotelial são encontrados na aterosclerose, no entanto sua relação com a extensão e gravidade da doença permanece controversa [Suliman et al. 2006; Jacobson et al. 2002; Peng et al. 2005]. Nos pacientes renais crônicos, a concentração de moléculas de adesão solúveis é maior que na população com função renal normal [Jacobson et al. 2002], a expressão é aumentada também por uma variedade de citocinas inflamatórias e pelo stress oxidativo. Como a inflamação crônica é uma condição comum aos pacientes em hemodiálise, pode ser considerada um fator independente de mortalidade nestes indivíduos [Peng et al. 2005].

Em nossos pacientes níveis plasmáticos elevados de ICAM-1 foram detectados na maioria, 60,71% dos indivíduos possuía aumento sérico desta molécula de adesão. Também observamos níveis mais elevados no grupo com hepatite C que naqueles sem o vírus; contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre o estes grupos ($p = 0,2024$). Os níveis séricos de ICAM-1 não tiveram correlação com tempo em tratamento hemodialítico tampouco com os níveis séricos de ALT, albumina ou tempo de atividade de protombina em nenhum dos dois grupos.

O VEGF secretado na parede vascular pelo endotélio e células musculares lisas, promove proliferação vascular de células endoteliais e angiogênese alterada. Estudos recentes mostraram um papel pró-aterosclerótico do VEGF por acentuar a infiltração inflamatória na placa e a neovascularização. O aumento de seus níveis foi demonstrado na doença arterial periférica e coronariana, em lesões arteriais ateromatosas iniciais e avançadas [Inoue et al. 1998; Morsi et al. 2006]. Apesar da ocorrência elevada de aterosclerose nos pacientes renais crônicos, ainda não tínhamos estudos que tivessem avaliado os níveis de VEGF nesta população; em vista disso decidimos fazer esta avaliação em nossa amostra.

Em nossa análise, os níveis de VEGF foram normais em praticamente todos os pacientes (92,85%). Somente dois pacientes do grupo com infecção pelo vírus C mostraram níveis acima do normal. E da mesma forma que ocorreu com o ICAM-1, também não encontramos correlação entre os níveis de VEGF e o tempo de tratamento dialítico, níveis de ALT, albumina e TAP nestes

pacientes. É possível que estes resultados advenham da amostra limitada de pacientes; se fazem necessárias análises posteriores com um número maior de pacientes para conclusões mais definitivas, podendo desta forma estabelecer o papel patogênico da atividade endotelial em pacientes com IRC em HD portadores da infecção crônica pelo HCV.

A avaliação da atividade necro-inflamatória hepática feita através da determinação da atividade sérica das aminotransferases, em particular a ALT, mais sensível, é considerada um bom teste para rastreamento de doença hepática em pacientes fora de tratamento dialíticos. Contudo sua determinação tem sido um parâmetro de pouca utilidade no diagnóstico de hepatite crônica nos pacientes em HD, pois apenas 10-15% dos pacientes hemodialíticos com infecção pelo vírus C têm níveis altos de transaminases, quando utilizados os mesmos valores de referência para pacientes sem DRC [Fabrizi et al.1995]. Os níveis séricos de ALT costumam estar dentro dos limites normais de referência ou serem ainda mais baixos nos pacientes que fazem diálise quando comparados aos pacientes em fase pré-dialítica [Vaziri et al.2001; Gouveia et al.2004]. Em nossos pacientes não foi diferente. Os níveis de ALT foram normais e os níveis de ALT foram significativamente mais elevados nos pacientes com vírus C, embora ainda se mantendo nos limites da normalidade.

A explicação para essa redução nos níveis plasmáticos das transaminases nos pacientes com DRC ainda não está completamente esclarecida, têm sido descritos como causas prováveis: (1) baixa viremia decorrente de seqüestro do genoma viral pelo capilar de diálise e conseqüentemente, menor agressão às células hepáticas; (2) deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a piridoxina – um dos co-fatores na síntese das aminotransferases [Gouveia et al.2004]; (3) inibição das transaminases pelas toxinas urêmicas; (4) interferência no método laboratorial ultravioleta, pode ocorrer subestimação dos valores devido à presença de substâncias no soro urêmico que absorvem a luz ultravioleta [Vaziri et al.2001].

Outro fator apontado é o nível plasmático e a expressão do HGF, potente estimulador de mitose hepática, que estão aumentados em pacientes com doença hepática aguda ou crônica. Entretanto, ainda não existe concordância que sua elevação promova redução da lesão do fígado. [Rampino et al.1999]. Evidências experimentais mostraram que após uma lesão

aguda do fígado ocorre um aumento na produção de HGF, estimulando a regeneração hepática. A hemodiálise eleva os níveis séricos do HGF, através do aumento na sua produção. Durante a HD as células mononucleares sanguíneas ativadas pela circulação extracorpórea liberam o hormônio, que rapidamente se transforma na sua forma ativa. [Rampino et al.1999; Gouveia et al.2004]. Poderíamos inferir então, que a hemodiálise teria um efeito “protetor”. Nestes pacientes, talvez se torne indispensável considerar diferentes limites de referência para as aminotransferases, reduzindo-se o ponto de corte poder-se-ia melhor identificar os pacientes com anti-HCV que evoluem com agressão hepática.

Quando realizamos a avaliação da função hepática através da medida do TAP e da albumina sérica, observamos que nossos pacientes tinham a síntese hepática preservada. No grupo HCV (+) o valor do TAP, apesar de normal, foi significativamente menor que no grupo HCV – $p = 0,0187$. Os níveis séricos de albumina também foram normais, e na comparação entre os grupos a média dos níveis de albumina do grupo HCV (-) foi significativamente maior que a do grupo HCV (+), $p=0,0071$. Estes dados corroboram os achados de que a doença hepática pelo vírus C é menos pronunciada em pacientes renais crônicos em hemodiálise [Fabrizi et al.1995; Guh et al.1995; Yasuda et al. 1995; Fabrizi et al.1997; Espinosa et al.2000; Fabrizi et al.2000; Vaziri et al.2001; Gouveia et al.2004], visto que pacientes com mais de vinte anos de infecção viral ainda não demonstravam alteração em sua função hepática.

A infecção pelo vírus da hepatite C também tem sido relacionada com algumas doenças imunológicas extra-hepáticas e linfoproliferativas de células B como: crioglobulinemia mista, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tarda e tireoidite autoimune [Siagris et al.2003]. O aparecimento destas desordens se apóia na hipótese de o HCV infectar linfócitos no sangue periférico e medula óssea; e essas células funcionam como reservatório do vírus, mantendo a presença viral que seria efetora de lesão em diversos órgãos. De acordo com essa hipótese, as anormalidades imunológicas promovidas podem ser relacionadas ao complexo antígeno-anticorpo, principalmente a crioglobulinemia; anormalidades autoimunes desencadeadas pela infecção HCV incluindo autoanticorpos e doenças linfoproliferativas. Diversos estudos evidenciaram a associação entre o HCV e as

crioglobulinemias mistas, inclusive em renais crônicos [Agnello et al.1992; Mascia et al.1995; Wong et al.1996; Kiliņç et al.1998; Canavese et al.2000; Wu et al.2000; Siagris et al.2003], e esta relação é específica para infecção pelo vírus C e não dependente da presença de doença hepática crônica, uma vez que o achado de crioglobulinemia é significativamente baixo na hepatite crônica pelo vírus B e nas cirroses de outras etiologias. [Canavese et al.2000]. Em nosso estudo a pesquisa de crioglobulinemia foi negativa em todos os pacientes avaliados, apesar da literatura apontar uma associação positiva nos renais crônicos com hepatite C [Agnello et al.1992; Mascia et al.1995; Wong et al.1996; Kiliņç et al.1998; Canavese et al.2000; Wu et al.2000; Siagris et al.2003].

Com freqüência diversas anormalidades imunológicas são descritas em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico regular [Canavese et al.2000]. Já foram encontrados anticorpos circulantes de uma variedade de constituintes antigênicos nestes pacientes, bem como alterações na função de monócitos, linfócitos e neutrófilos [Siagris et al.2003]. Essas alterações podem prejudicar a resposta inflamatória aguda, levar a queda de hipersensibilidade e alteração na função imune tardia. Alguns atribuem isto a exposição crônica dos pacientes em diálise a múltiplos antígenos estranhos, incluindo toxinas bacterianas, constituintes das linhas de sangue e membranas dialisadoras da hemodiálise, bem como neoantígenos resultantes de adesão de leucócitos, plaquetas e outros componentes sanguíneos [Canavese et al.2000; Siagris et al.2003].

Nosso estudo analisou os níveis séricos das frações C3 a C4 do complemento e a presença do fator reumatóide. A fração C3 estava baixa em 75% dos pacientes, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos. A fração C4, no entanto, encontrava-se normal em 100% dos indivíduos. Os estudos prévios sobre as alterações nestes componentes são conflitantes. *Lamprecht et al* em 2001, descreveu que o consumo da fração C3 está fortemente correlacionado com a atividade da hepatite C associada a vasculite da crioglobulinemia, mostrou também uma elevação em seu níveis após 6 meses de tratamento com interferon e glicocorticóides, quando ocorreu uma remissão parcial da vasculite; propondo a dosagem de C3 para o seguimento clínico como marcador de atividade da doença. O mesmo não ocorreu com a fração C4, que não apresentou alteração significativa após o

tratamento. No mesmo ano, no entanto, um trabalho realizado por Wu et al não encontrou diferença significativa entre os níveis de C3, C4 e FR nos pacientes HCV (+) com e sem crioglobulinemia. Poucos anos depois outro estudo encontro baixa incidência de FR e níveis de C4 significativamente maiores em pacientes HCV (+) em HD que nos com função renal normal [Siagris et al.2003].

Em nossa análise o fator reumatóide estava ausente na maioria 71,42%, sem diferença significativa entre os grupos. *Siagris* também encontrou baixa incidência de FR em pacientes HCV (+) em HD e *Lamprecht* mostrou baixa incidência de FR em pacientes HCV com vasculite da crioglobulinemia [Lamprecht et al.2001]. Existe relato da presença do FR entre 40-70% dos pacientes anti-HCV positivos sem doença renal [Canavese et al.2000].

A avaliação do estado nutricional de um indivíduo tem como objetivo identificar os distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção de maneira a auxiliar na recuperação do estado de saúde do indivíduo. São utilizados métodos objetivos e subjetivos para a avaliação, já que um parâmetro isolado não é capaz de caracterizar a condição nutricional do paciente. Pacientes com DRC em programa de HD sofrem com frequência de anormalidades nutricionais. Por ser um evento catabólico é comum que pacientes em terapia hemodialítica apresentem desnutrição. Em todo o mundo, 6 a 8% dos pacientes em tratamento dialítico têm desnutrição grave, e aproximadamente 33% apresentam desnutrição leve a moderada [Cabral et al.2005; Cardozo et al.2006; Azar et al.2007]. O impacto da desnutrição sobre estes pacientes é significativo, pois afeta adversamente suas condições clínicas, sendo um importante fator de morbidade e mortalidades nestes indivíduos. Algumas razões para a desnutrição em pacientes em diálise são os distúrbios no metabolismo protéico e energético, alterações hormonais e ingestão alimentar deficiente [Cabral et al.2005].

De encontro aos descritos da literatura, em nossa amostra também encontramos significativa taxa de desnutrição. Quando analisamos a reserva de gordura através da %PCT, quase 60% dos pacientes apresentavam índice compatível com desnutrição grave, sendo que no grupo HCV (-) os valores foram menores que no grupo com hepatite. Na análise do %GC constatamos que o índice de gordura corporal estava aumentado em pouco mais da metade (55,5%); percentual de gordura abaixo da média foi visto em 37,03%, e apenas

7,4% dos pacientes avaliados apresentava %GC normal. A porcentagem de gordura corporal foi significativamente maior no grupo HCV (+), $p=0,0071$. A relação entre %PCT e %GC foi altamente significativa ($p<0,0001$) quando analisado os pacientes de um modo geral e naqueles com HCV (+); e significativa – $p=0,0043$ no grupo HCV (-). Na avaliação da reserva muscular, a % ADQ.CMB nos revelou uma diminuição da reserva muscular em todos os pacientes caracterizando a presença de desnutrição leve, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos com e sem vírus C.

A dosagem da albumina sérica também é útil na avaliação nutricional dos pacientes renais crônicos, a hipoalbuminemia é um preditor forte e independente de mortalidade, o risco de morte aumenta acentuadamente quando os níveis de albumina são inferiores a 4g/dl. Mas, é muito importante ressaltar que nem sempre uma hipoalbuminemia reflete apenas um déficit nutricional, o estado inflamatório crônico destes pacientes levam a uma elevação dos marcadores inflamatórios e a uma redução na síntese hepática da albumina, que tem sua síntese prejudicada por não ser uma proteína de fase aguda [Cabral et al.2005].

A média dos valores dos parâmetros laboratoriais analisados, tanto da albumina como da transferrina e também a contagem de linfócitos encontravam-se no limite da normalidade nos dois grupos. Todavia a média dos valores plasmáticos da albumina foi mais elevada nos pacientes sem hepatite C – $p=0,0071$. Já os valores de transferrina foram significativamente mais elevados no grupo HCV (+), $p=0,0443$. A relação entre a medida da CMB e os níveis de albumina sérica, bem como da transferrina com a CMB foi altamente significativa, $p<0,0001$, quando avaliados os pacientes como um todo, quanto quando analisados os grupos separadamente.

Por estes critérios de avaliação nutricional o tipo de alteração detectada em nossa amostra foi de uma desnutrição leve a moderada, com uma reserva muscular diminuída e uma reserva de gordura corporal elevada na maioria. Sabemos que uma quantidade de gordura elevada, principalmente na região abdominal, é mais um fator de risco para doença cardiovascular [Nurmohamed et al.2005]. Nestes pacientes, que já possuem um risco de DCV elevado pela sua condição de renal crônico, isto é realmente preocupante. É necessário que as equipes dos centros de hemodiálise dêem mais atenção às medidas de

orientação dietética e de atividade física para tentar reverter este quadro e minimizar este risco adicional. Nos achados correspondem aos que têm sido descritos na literatura [Cabral et al.2005; Cardozo et al.2006; Azar et al.2007].

Obtivemos um resultado totalmente oposto quando o índice utilizado para a avaliação do estado nutricional foi o cálculo do IMC. A maioria dos pacientes se classificava como eutrófico, com IMC dentro do limite da normalidade, e não havendo diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres ou entre os grupos. Apenas dois pacientes se classificavam como desnutridos, sendo um desnutrido leve e outro com desnutrição moderada. Dois pacientes com sobrepeso e um obeso grau. Não é por acaso que a medida isolada do IMC não se constitui um parâmetro confiável para avaliação nutricional antropométrica, ainda mais em pacientes que tenham presença de alguma condição que possa interferir com a medida do peso corporal, como edemas e ascite, condições estas comuns neste pacientes em particular.

A avaliação nutricional subjetiva global é realizada através da aplicação de um questionário validado e seu score de pontuação. Em nosso estudo utilizamos o formulário de avaliação subjetiva global para pacientes em diálise modificada por Kalantar-Zadeh. A percepção subjetiva dos pacientes estudados foi compatível com a avaliação objetiva, 92,85% foi classificada como desnutrição leve, 7,14% como desnutrição moderada. Nenhum paciente se enquadrou como eutrófico na avaliação subjetiva.

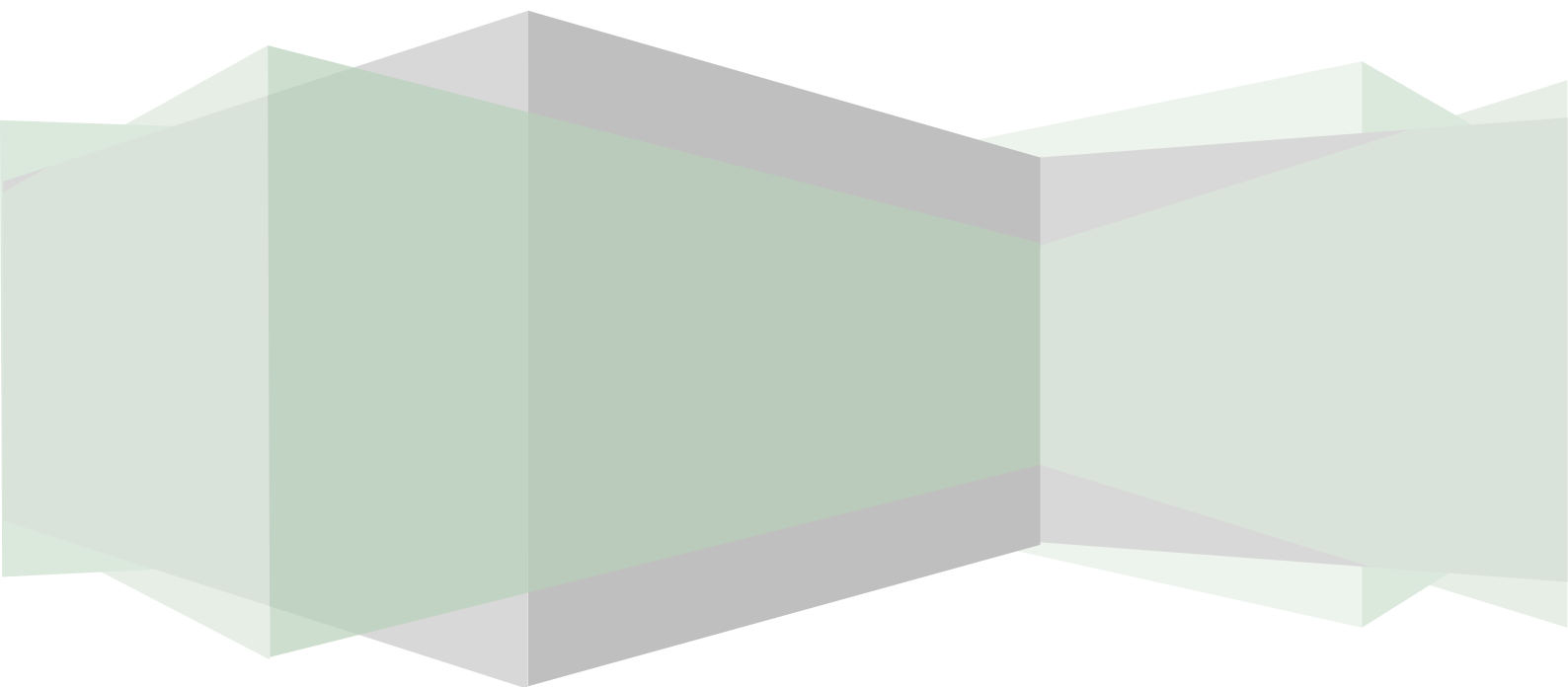
Não há dúvida que a doença renal crônica funciona também como um fator de risco para uma evolução desfavorável em outras doenças crônicas, sobretudo nas doenças cardiovasculares; multiplicando o risco de morte nessa situação. Desta forma, a compreensão dos fatores envolvidos nesta relação é de sumária importância para o desenvolvimento de medidas preventivas e terapêuticas que efetivamente levem à melhora da sobrevida destes pacientes. Um fator que comprovadamente se relaciona com o desenvolvimento da aterosclerose é a lesão endotelial.

Vários fatores contribuem para que o paciente renal crônico em tratamento hemodialítico apresente um estado inflamatório crônico e com isso uma disfunção endotelial mais pronunciada, o que induz a ocorrência elevada de doença cardiovascular aterosclerótica prematura entre eles. A presença da

infecção pelo vírus da Hepatite C, comum nestes pacientes, poderia ser um fator de piora; estudos avaliando esta associação são poucos.

Nosso estudo demonstrou que pacientes renais crônicos que fazem hemodiálise possuem elevado grau de lesão endotelial, porém a presença de infecção crônica pelo HCV não se mostrou um fator agravante deste quadro. Apenas a dosagem do ICAM-1 se mostrou útil para a avaliação da atividade endotelial nestes pacientes; pois não detectamos alterações nos níveis de VEGF em quase nenhum paciente. É possível que estes resultados advenham da amostra limitada, se faz necessárias análises posteriores com um número maior de indivíduos para conclusões mais definitivas; podendo desta forma estabelecer o papel patogênico da atividade endotelial em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise com infecção crônica pelo vírus C da hepatite e a importância da dosagem dos marcadores de lesão endotelial para este grupo.

Conclusões

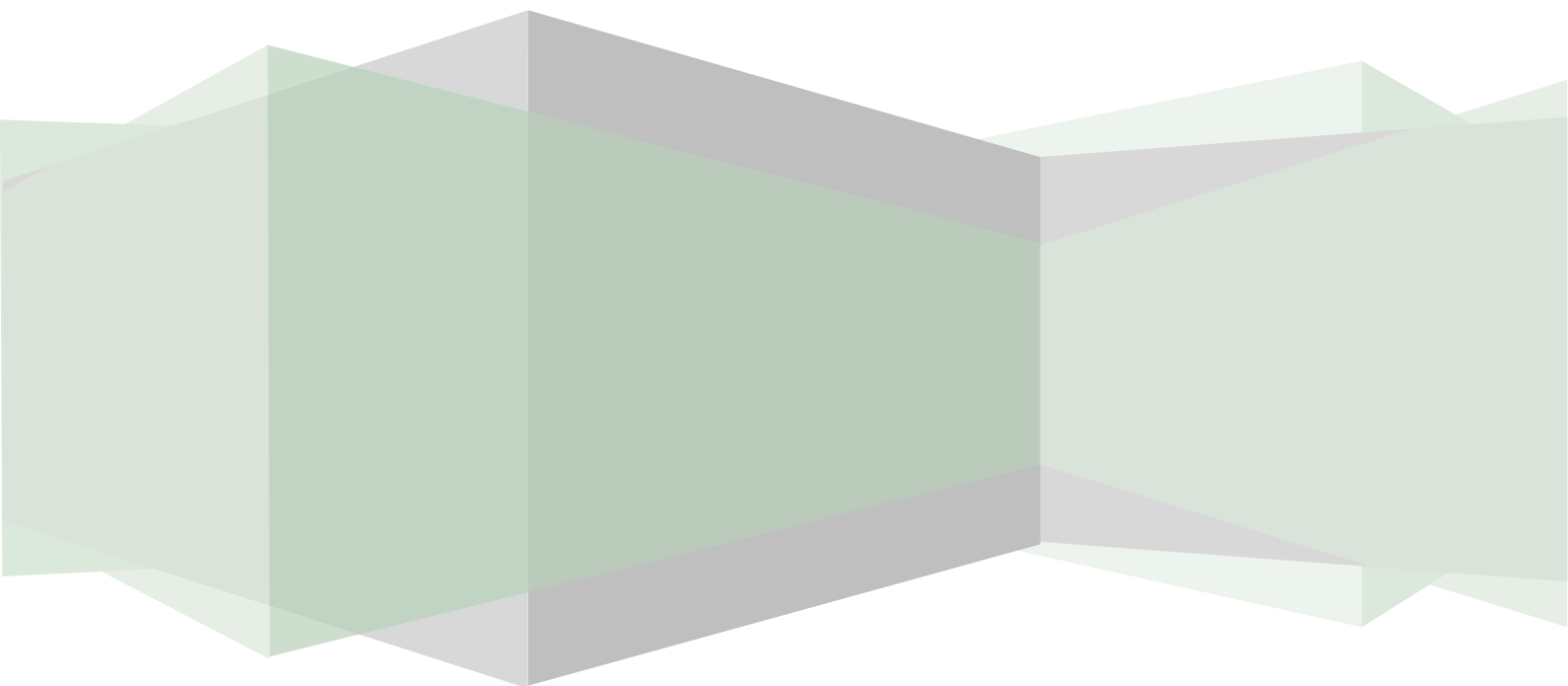


Conclusões:

A análise dos resultados do nosso estudo nos permite concluir que:

1. Pacientes renais crônicos em hemodiálise possuem níveis séricos aumentados de ICAM-1.
2. Pacientes renais crônicos em hemodiálise não apresenta aumento nos níveis séricos de VEGF.
3. A presença de infecção crônica pelo vírus C da hepatite não está relacionada com níveis séricos elevados de ICAM-1.
4. A presença de infecção crônica pelo vírus C da hepatite não está relacionada com níveis séricos aumentados de VEGF.
5. A hepatite C em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico não piora o estado inflamatório destes.

Anexos



Anexo I**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DE ALAGOAS - UNCISAL**

Transformada pela lei nº 6.66G de 28 de dezembro de 2005
Campus Governador Lamenha Filho
Rua Jorge de Lima 113, Trapiche da Barra,
Cep 57.010.300 - Maceió-AL.

Protocolo Nº 389**Título:** “Níveis de ICAM-1 e pesquisa de crioglobulinas em pacientes hemodialíticos”

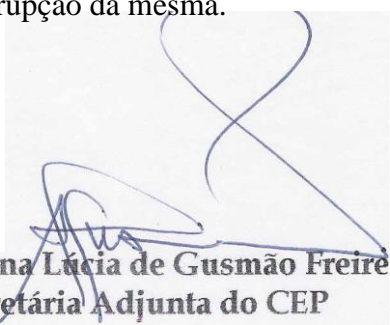
Maceió, 26 de março de 2006

Sr. Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, em reunião plenária ocorrida no dia 22/03/06 e com base no parecer emitido pelos relatores do protocolo nº 389, intitulado “Níveis de ICAM-1 e pesquisa de crioglobulinas em pacientes hemodialíticos”, foi avaliado e aprovado, podendo a pesquisa ser iniciada.

Nesta oportunidade, lembramos que o pesquisador tem o dever de durante a execução do experimento, manter o CEP informado através do envio a cada seis meses, de relatório consubstanciado a cerca da pesquisa, seu desenvolvimento, bem como qualquer alteração, problema ou interrupção da mesma.

Atenciosamente,



Ana Lúcia de Gusmão Freire
Profa. Secretária Adjunta do CEP
Se

Ilma. Sra.
Profa. Cláudia Maria Pereira Alves

ANEXO II

Termo de consentimento livre e informado

Eu,.....
 (nome do paciente ou responsável legal*), tendo sido convidado (a) a participar como voluntário(a) do estudo **Níveis de ICAM-1 e pesquisa de Crioglobulinas em pacientes hemodialíticos**, recebi da Dra. Cláudia Maria Pereira Alves, CRM 3619/AL, responsável por sua execução. As seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a determinar a presença de duas substâncias no sangue que pode estar relacionada com outras doenças, nos pacientes com Insuficiência Renal Crônica em programa de hemodiálise na cidade de Maceió;
- A importância desse estudo é o de poder identificar que pacientes tem mais risco de complicações, como doença do coração ou derrame, e com isso poder encaminhá-los para tratamento precoce, tentando evitar com isso uma complicação futura;
- Serão colhidas amostras de sangue no meu dia de hemodiálise, e que esse sangue será enviado para o Laboratório da Universidade Federal de São Paulo, onde será feita a análise.
- Eu participarei das etapas de coleta de sangue e avaliação nutricional e teste de alergia;
- Não haverá incômodo à minha saúde física ou mental;
- Não haverá risco, pois as amostras de sangue serão colhidas durante o procedimento de hemodiálise, e como não há danos previsíveis, não haverá indenização para minha participação na pesquisa;
- Serão fornecidos esclarecimentos antes, durante ou sempre que eu desejar, sobre a realização da pesquisa;
- A qualquer momento eu poderei recusar a minha participação na pesquisa ou retirar meu consentimento, sem pena alguma ou prejuízo;
- As informações conseguidas através da minha participação na pesquisa não permitirão a identificação da minha pessoa, mantendo sigilo absoluto, exceto ao responsável pelo estudo e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto;

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre minha participação nesta pesquisa e estando consciente dos meus direitos, de que não corro riscos de natureza alguma e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em participar e para isso dou o meu consentimento sem que para isso eu tenha sido forçado ou obrigado.

Maceió, _____ de _____ de 200__

Voluntário ou responsável*

*Responsável legal no caso de voluntário estar impossibilitado de manifestar-se autonomamente.

Anexo II**Protocolo de pesquisa clínicas
Dados dos Pacientes**

REGISTRO: _____

NOME: _____

ID: _____ anos Sexo: () MASC. () FEM. DATA NASC.: _____

HCV (+) HCV (-)

SERVIÇO: **A**- HOM ; **B**- SCM ; **C**- CENEF. ; **D**- HS ; **E**- HATURNO: **1**- Seg/Qua/Sex **2**- Ter/Qui/Sab ---- 1º 2º 3º**INSUFICIÊNCIA RENAL:**

ETIOLOGIA: 1-HAS / 2-DM / 3-GNC / 4-PNC / 5-R.POLICISTICOS/ 6-IGNORADA

7-OUTROS: _____ TEMPO HD: _____ meses

HEPATITE C:

HCV(-) / HCV(+); TEMPO HCV(+): _____ meses.

CONTÁGIO: 1-TRANSFUSÃO / 2-POS-HD / 3-DESCONHECIDA / 4-OUTRA:

Nº TRANSFUSOES: 0- NUNCA / 1- De 1 a 2 / 2- De 2 a 4 / 3- Mais de 4

TRATAMENTO COM INTERFERON: 1-SIM / 0-NÃO

Tempo tto: _____ Período: _____

Anexo III

Índice de Massa Corporal (IMC) classificado pelas recomendações da OMS de 1995 e 1997.

IMC (Kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
<16 Kg/m ²	MAGREZA GRAU III
16,0-16,9 Kg/m ²	MAGREZA GRAU II
17,0-18,4 Kg/m ²	MAGREZA GRAU I
18,5-24,9 Kg/m ²	EUTROFIA
25,0-29,9 Kg/m ²	PRÉ-OBESO
30,0-34,9 Kg/m ²	OBESIDADE GRAU I
35,0-39,9 Kg/m ²	OBESIDADE GRAU II
≥ 40 Kg/m ²	OBESIDADE GRAU III

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS), 1995 e 1997.

Anexo IV

Valores da adequação da PCT classificados de acordo com a tabela de Blackburn e Thornton, 1979.

PERCENTUAL DE ADEQUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO
<70%	DESNUTRIÇÃO GRAVE
70-80%	DESNUTRIÇÃO MODERADA
80-90%	DESNUTRIÇÃO LEVE
90-110%	EUTROFIA
110-120%	SOBREPESO
>120%	OBESIDADE

Fonte: Blackburn, G.L. & Thornton, P.A., 1979

Anexo V

Valores da adequação da CMB classificados de acordo com a tabela de Blackburn e Thornton, 1979.

PERCENTUAL DE ADEQUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO
<70%	DESNUTRIÇÃO GRAVE
70-80%	DESNUTRIÇÃO MODERADA
80-90%	DESNUTRIÇÃO LEVE
90-110%	EUTROFIA

Fonte:BLACKBURN, G.L. & THORNTON, P.A., 1979.

Anexo VI



NUTRIÇÃO E DOENÇAS RENAIS

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL SUBJETIVA GLOBAL – SGA

NOME: _____ DATA ___/___/___

A – HISTÓRIA

1 – Perda de peso (últimos seis meses): _____ Kg; peso atual : _____ Kg

RESULTADO: Nenhuma <5% 5-10% 10-15% >15%
1 2 3 4 5

2 – Mudança na ingestão alimentar

RESULTADO: Nenhum dieta sólida dieta líquida dieta líquida Jejum
1 insuficiente ou moderada hipocalórica 5
2 3 4

3 – Sintomas gastrintestinais (presentes por mais de duas semanas)

RESULTADO: Nenhum Náuseas Vômitos ou Diarréia Anorexia grave
1 2 sintomas moderados 4 5
3

4 – Incapacidade funcional (relacionada ao estado nutricional)

RESULTADO: Nenhuma Dificuldade Dificuldade com Atividade Pouca atividade
ou melhora de deambulação atividades normais leve ou acamado/
1 2 3 4 5
cadeira de rodas

5 – Co-morbidade

Co-morbidades Tempo de diálise Tempo de diálise Tempo de diálise 2-4 a Tempo de diálise
< 1 ano e sem 1 - 2 anos ou co ou idade> 75ou co- >4 a ou co-
co-morbidade morbidade leve morbidade moderada morbidade grave
graves múltiplas
RESULTADO: 1 2 3 4 5

B – EXAME FÍSICO**1 – Reservas diminuídas de gordura ou perda de gordura subcutânea**

	<u>Nenhuma</u>	<u>Leve</u>	<u>Moderada</u>	<u>Grave</u>	<u>Gravíssima</u>
RESULTADO:	1	2	3	4	5

2 – Sinais de perda muscular

	<u>Nenhuma</u>	<u>Leve</u>	<u>Moderada</u>	<u>Grave</u>	<u>Gravíssima</u>
RESULTADO:	1	2	3	4	5

3 – Sinais de edema/ascite

	<u>Nenhuma</u>	<u>Leve</u>	<u>Moderada</u>	<u>Grave</u>	<u>Gravíssima</u>
RESULTADO:	1	2	3	4	5

RESULTADO TOTAL:**INTERPRETAÇÃO**

<i>Adequado</i>	<i>8</i>	AVALIADOR RESPONSÁVEL:
<i>Risco nutricional/desnutrição leve</i>	<i>9-23</i>	Adriana Firmino
<i>Desnutrição moderada</i>	<i>24-31</i>	Taciana Guedes
<i>Desnutrição grave</i>	<i>32-39</i>	
<i>Desnutrição gravíssima</i>	<i>40</i>	

Anexo VII

Pacientes – características gerais:

Nº	RG	COD	HCV+	HCV-	SEXO	IDADE	Etio IRC	T.HD(m)	T.HCV(m)	CONTÁGIO	TRASNFUSAO	Tto HCV
3	B-03	B-03	1	0	1	31	3	180	60	2	2	0
4	B-04	B-04	1	0	1	40	6	192	96	2	1	0
6	B-06	B-06	1	0	1	51	6	228	108	2	3	0
7	B-07	B-07	1	0	1	43	4	252	204	1	3	0
9	C-09	C-09	1	0	1	63	2	96	48	2	3	0
10	C-10	C-10	1	0	1	55	1	15	15	3	1	0
11	C-11	C-11	1	0	2	56	1	120	60	2	3	0
12	C-12	C-12	1	0	2	56	2	32	20	2	0	0
13	C-13	C-13	1	0	1	46	1	96	60	2	3	0
14	C-14	C-14	1	0	1	50	2	16	2	2	0	0
15	D-15	D-15	1	0	1	56	4	144	120	2	3	0
16	D-17	D-17	1	0	2	52	1	120	48	2	1	0
17	D-18	D-18	1	0	2	45	3	264	60	2	3	0
18	E-20	E-20	1	0	1	30	3	120	60	2	1	0
19	E-21	E-21	1	0	1	58	1	144	48	2	0	0
20	E-22	E-22	1	0	1	46	1	29	30	1	2	0
21	E-23	E-23	1	0	1	52	1	6	24	3	0	1
22	E-25	E-25	1	0	1	64	1	14	8	2	0	0
23	A-26	A-26	0	1	2	69	1	24	0	0	2	0
24	A-27	A-27	0	1	2	28	3	25	0	0	3	0
25	A-28	A-28	0	1	2	31	3	53	0	0	2	0
26	A-29	A-29	0	1	2	20	3	50	0	0	2	0
27	A-30	A-30	0	1	1	25	3	52	0	0	3	0
28	A-31	A-31	0	1	1	31	3	36	0	0	1	0
29	A-32	A-32	0	1	1	21	3	63	0	0	2	0
30	A-33	A-33	0	1	1	53	1	55	0	0	3	0
31	A-34	A-34	0	1	2	66	2	53	0	0	3	0
32	A-35	A-35	0	1	1	33	1	26	0	0	3	0

Anexo VIII

Pacientes – adequação da diálise e avaliação laboratorial:

N°	RG	Kt/V-1	Kt/V-2	Kt/V-3	ALB	TRAN	LINF	TAP %	ALT	C3	C4	FR	CRIO	ICAM	VEGF
3	B-03	1,58	1,69	1,38	4,5	208,9	595	90	75	68,1	25,2	36,1	Neg	790	58
4	B-04	1	1,3	1,49	4,5	295,7	1548	91	95	68,8	29,8	< 20,0	Neg	397	262
6	B-06	1,17	1,3	1,21	4	284	2400	100	51	67,2	31,2	< 20,0	Neg	261	143
7	B-07	1,68	1,23	1,37	5	257	1496	81,1	27	66,5	22,8	23,0	Neg	551	193
9	C-09	1,2	1,1	1,15	3,8	380	1605	84	53	74,6	18,6	30,2	Neg	289	431
10	C-10	1,1	1	1,01	4,6	342	813	100	11	62,2	13,7	< 20,0	Neg	240	107
11	C-11	1,15	1,13	1,15	3,2	298	931	89,3	48	66,4	17,6	40,7	Neg	881	547
12	C-12	1,1	1	1,01	3,3	295	1039	100	24	74,5	40,4	74,4	Neg	389	141
13	C-13	1,08	1,1	1,11	3,6	340	987	94	18	86,7	28,2	20,6	Neg	444	140
14	C-14	1,45	1,47	1,47	3,4	402	1142	84	80	72,9	18,6	22,7	Neg	551	558
15	D-15	1	1	1,2	4	332	1078	84	26	74,2	33,9	59,8	Neg	538	673
16	D-17	1,5	1,3	1,4	4,1 9	296	1062	90	50	132	33,5	51,9	Neg	158	1007
17	D-18	1,4	1,5	1,5	3,8	153	1470	88	66	83,4	30,9	< 20,0	Neg	380	305
18	E-20	1,56	1,41	1,35	3,9 4	87,9	1050	100	41	68,6	25,0	20,7	Neg	308	124
19	E-21	1,74	1,3	1,47	4,0 7	76	2560	97	61	110	42,5	< 20,0	Neg	572	276
20	E-22	1,61	1,21	1,25	3,7	34,8	540	79	47	96,5	45,9	< 20,0	Neg	424	397
21	E-23	1,35	1,3	1,1	3,1	204	938	74	16	79,7	21,0	53,6	Neg	406	136
22	E-25	1,13	1,15	1,24	4,1 8	30,3	1750	92	37	80,9	21,8	40,5	Neg	253	782
23	A-26	1,47	1,46	1,47	4,6	176,3	1680	100	14	126	34,4	< 20,0	Neg	257	245
24	A-27	1,45	1,47	1,45	4	252	1800	87,4	16	103	31,6	< 20,0	Neg	659	245
25	A-28	1,38	1,45	1,44	4,9	174,3	2240	100	11	52,7	20,9	< 20,0	Neg	232	81
26	A-29	1,44	1,46	1,45	4,8	112	2263	94,2	13	89,9	38,4	< 20,0	Neg	510	225
27	A-30	1,45	1,46	1,46	4	152	1113	100	15	70,9	21,1	29,8	Neg	485	< 5,0
28	A-31	1,46	1,45	1,46	4,7	107	1328	98,7	3,5	58,7	23,7	< 20,0	Neg	278	321
29	A-32	1,44	1,44	1,45	4,5	152,6	2139	100	16	59,8	30,1	< 20,0	Neg	333	119
30	A-33	1,45	1,45	1,45	4,4	177,2	760	100	11	87,3	32,2	< 20,0	Neg	292	455
31	A-34	1,47	1,46	1,47	4,3	141	966	87,7	17	68,1	15,9	48,3	Neg	272	25
32	A-35	1,46	1,44	1,45	4,4	134,8	1849	100	44	72,9	33,1	< 20,0	Neg	106	224

Anexo IX

Avaliação Nutricional Antropométrica – 1

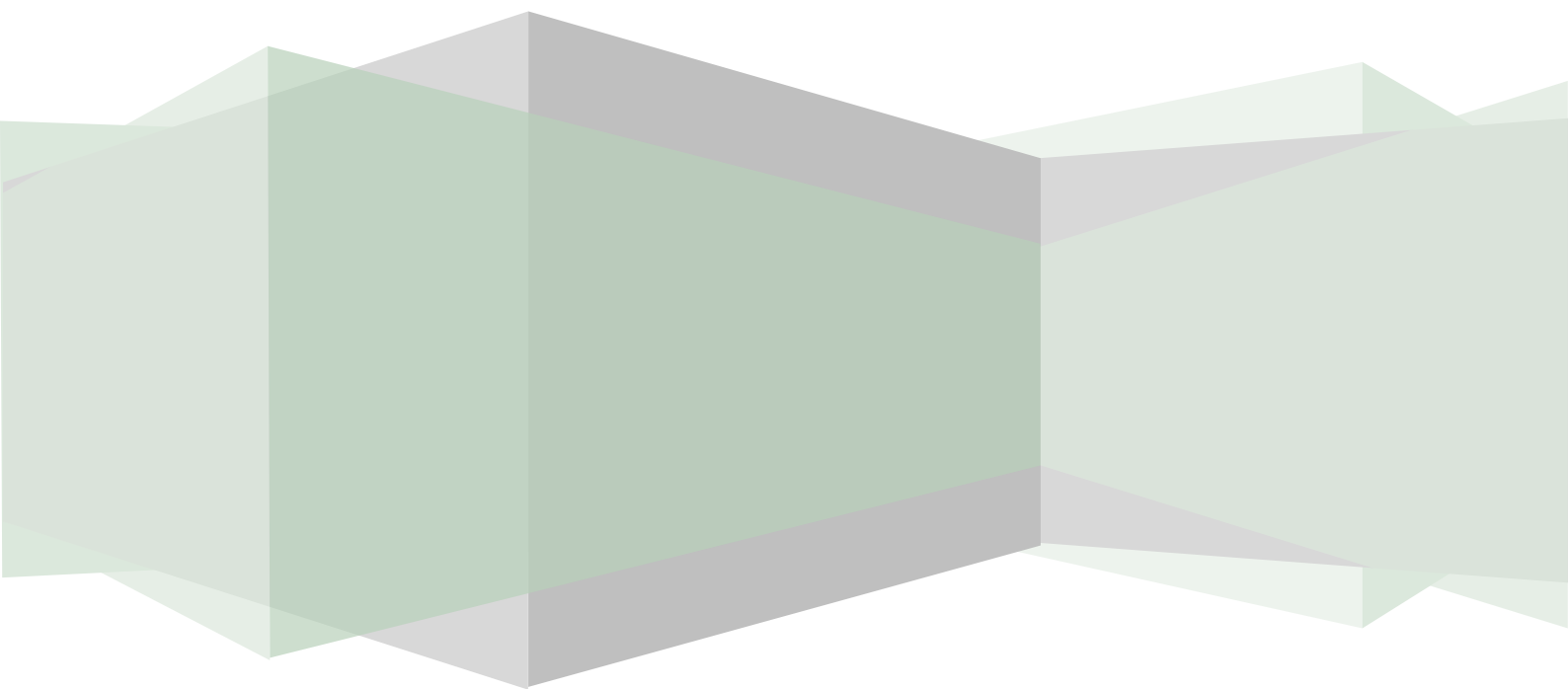
N°	RG	ANSG (PONTOS)	ANSG CLASSF	PESO (KG)	ALTURA (M)	IMC (Kg/m ²)	CLASSIF IMC	PCT (mm)	% ADEQU PCT	CLASSF. PCT
3	B-03	15	2	48	1,56	19,72	1	10	83,3	2
4	B-04	12	2	49,3	1,51	21,62	1	12	100	1
6	B-06	18	2	55,8	1,6	21,80	1	8	69,5	4
7	B-07	15	2	50	1,56	20,55	1	3,5	29,16	4
9	C-09	17	2	66,6	1,57	27,02	2	11	86,6	2
10	C-10	11	2	53,4	1,59	21,12	1	5	43,4	4
11	C-11	15	2	50	1,48	22,83	1	22	84,6	2
12	C-12	18	2	52,1	1,6	20,35	1	17,5	67,3	4
13	C-13	13	2	63,2	1,65	23,21	1			
14	C-14	15	2	60	1,63	22,58	1	9	78,2	3
15	D-15	22	2	57	1,6	22,27	1	5	43,4	4
16	D-17	13	2	62,3	1,6	24,34	1	14	54,9	4
17	D-18	13	2	52,6	1,405	26,65	2	20	78,4	3
18	E-20	16	2	48,5	1,68	17,18	4	11	91,6	1
19	E-21	15	2	68,7	1,7	23,77	1	6	52,17	4
20	E-22	10	2	69,9	1,75	22,82	1	12	104	1
21	E-23	26	3	81,5	1,83	24,34	1	6	52,17	4
22	E-25	13	2	67,3	1,65	24,72	1	8	62,9	4
23	A-26	14	2	56,4	1,53	24,09	1	17	70,8	3
24	A-27	24	3	50	1,68	17,72	3	6	30	4
25	A-28	13	2	46,8	1,51	20,53	1	10,5	52,5	4
26	A-29	22	2	40,3	1,58	16,14	4	6,6	35,67	4
27	A-30	20	2	58	1,625	21,96	1	3	27,2	4
28	A-31	11	2	50,2	1,535	21,31	1	15	125	1
29	A-32	15	2	52,8	1,66	19,16	1	4	40	4
30	A-33	16	2	57,4	1,62	21,87	1	4	34,78	4
31	A-34	22	2	93,2	1,7	32,25	6	19	78,8	3
32	A-35	18	2	57,2	1,6	22,34	1	4,5	37,5	4

Anexo X

Avaliação Nutricional Antropométrica – 2

N°	RG	CB	CMB	% ADEQ CMB	CLAS. CMB	PCB	PCSI	PCSE	SOMA PREGAS	% DE GORDURA	CLAS. % DE GORDURA
3	B-03	25,5	22,4	80,1	Desnut. leve	10	9	6,5	35,5	23,99011872	Média
4	B-04	24	20,2	71	Desnut. Mod	4	6	8	30	24,63794701	Acima da média
6	B-06	25,5	23	81	Desnut. leve	3	4	11	26	24,75901994	Acima da média
7	B-07	23	21,9	76,6	Desnut. Mod	2	3	4	12,5	14,27906854	Abaixo da média
9	C-09	30	26,5	93,4	Eutrófico	4	8	13	36	28,94643919	Acima da média
10	C-10	27	25,4	91,4	Eutrófico	2	4,5	7	18,5	20,45744711	Abaixo da média
11	C-11	26	19,1	84,8	Desnut. leve	7	7	13	49	32,98226487	Risco de doença associada obesidade
12	C-12	26,5	21	93,55	Eutrófico	12	13	15	57,5	35,10320385	Risco de doença associada obesidade
13	C-13	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
14	C-14	25	22,2	78,9	Desnut. Mod	8	5	20	42	30,95588576	Acima da média
15	D-15	23	21,4	77	Desnut. Mod	X	X	X	X	X	Risco de doença associada obesidade
16	D-17	29	24,6	109	Eutrófico	9,5	20	21	64,5	36,63790697	Risco de doença associada obesidade
17	D-18	25,5	19,2	87,3	Desnut. leve	14	30	25,5	89,5	38,23866096	Risco de doença associada obesidade
18	E-20	23	19,5	70	Desnut. Mod	5,5	3,5	5	25	19,66166334	Abaixo da média
19	E-21	26	24,1	86,72	Desnut. leve	4	6	8	24	23,74025472	Média
20	E-22	27	23,2	82,6	Desnut. leve	7,5	12	14	45,5	29,73032642	Acima da média
21	E-23	25	23,1	82,26	Desnut. leve	2	4	9	21	22,0503942	Abaixo da média
22	E-25	31	28,5	100,3	Eutrófico	6	12,5	18	44,5	31,71395376	Acima da média
23	A-26	27	21,7	96	Eutrófico	8	7	17	49	32,98226487	Risco de doença associada obesidade
24	A-27	18,2	16,3	76	Desnut. Mod	3	5	5	19	13,39056913	Abaixo da média
25	A-28	25	21,7	77,7	Desnut. Mod	7	7	17	41,5	24,18973242	Acima da média
26	A-29	20,5	18,4	88,9	Desnut. leve	3	5,5	6	21,1	14,81101366	Abaixo da média
27	A-30	23,5	22,6	80,9	Desnut. leve	2	4	6	15	10,21927069	Abaixo da média
28	A-31	26,5	21,8	78,1	Desnut. Mod	9,5	5	7,5	37	24,50624103	Acima da média
29	A-32	23,5	22,2	81,4	Desnut. leve	2	4	6,5	16,5	11,49267751	Abaixo da média
30	A-33	27,5	26,2	93,38	Eutrófico	2	3,5	7,5	17	19,40074031	Abaixo da média
31	A-34	31,5	25,5	108,5	Eutrófico	11	X	X	X	X	Risco de doença associada obesidade
32	A-35	22	20,6	73,7	Desnut. Mod	4	8	5,5	22	18,10330528	Abaixo da média

Referências Bibliográfica



Referências bibliográficas:

1. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-5.
2. Azar AT, Wahba K, Mohamed ASA, Massoud WA. Association between dialysis dose improvement and nutritional status among hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27:113-119.
3. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-1197.
4. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron.* 1998;79:399-407.
5. Bradley DW. Hepatitis C virus: background and strategies for cloning a major etiologic agent of PT-NANB. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.p:320-328.
6. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974; 57:775-788.
7. Budnik A, Trefzer U, Parlow F, Greve M, Kap A, Schöpf E, Krutmann J. Human epidermal keratinocytes are a source of soluble ICAM-1 molecules. *Exp Dermatol.* 1992; 1(1): 27-30.
8. Burk J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;15(1):41-63.
9. Busek SU, Babá EH, Tavares Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, Oliveira GC. Hepatitis C and Hepatitis B vírus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(6):775-778
10. Cabral PC, Diniz AS, Arruda IKG. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev. Nutr.* 2005, jan/fev;18(1):29-40.
11. Cardozo MT, Vieira IO, Campanella LCA. Alterações nutricionais em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. *Ver Bras Nutr Clin* 2006; 21(4):284-9.
12. Carneiro MAS; Martins RMB; Teles SA; Silva SA; Lopes CL; Cardoso DDP; Vanderborght BOM; Yoshida CFT. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2001; 96(6):765-769.
13. Carvalho MH ; Nigro D . Funções Normais do Endotélio - Uma Visão Geral. In: Protásio L. da Luz; Francisco R.M. Laurindo; Antonio C.P.

- Chagas. Endotélio e Doenças Cardiovasculares. 1º ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 17-32.
14. Cavanese C, Hollò Z, Ciccone G, Ghisetti V, Barbui A, Fop F, Marina G, Forgnone F, Novo P, Thea A, Grill A, Marchiaro G. Extrahepatic immunological manifestations of hepatitis C virus in dialysis patients. *J Nephrol.* 2000;13:352-359.
 15. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of cDNAs clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genoma. *Science.*1989;244:359-362.
 16. Coltrón RS. Endothelial Cells. In: Keeley, Harris, Ruddy, Sledger, editors. *Textbook of Reumatology.* 3º ed. Philadelphia; 1989. p.389-415.
 17. Courouce AM, Noel L, Barin F, Elghouzzi MH, Lunel F, North ML, et al. A comparative evaluation of the sensitivity of five anti-hepatitis C virus immunoblot assays. *Vox Sang* 1998; 74(4):217-224.
 18. Cova J; Rangel A; Montes H; Hernández M. Anticuerpos anti-VHC en insuficientes renales crónicos / Anti-HCV antibodies in patients with chronic renal failure. *GEN* 1996;50(1):16-21.
 19. Daugirdas LT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/V: na analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:1205-1213.
 20. Davis GL. Hepatitis C. In: Schiff, Sorrel, Maddrey, eds. *Schiff's Diseases of the liver.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 793-839.
 21. de Medina M, Schiff ER. Hepatitis C: diagnostic assays. *Sem Liver Dis* 1995; 15(1):33-40.
 22. Diamond MS, Staunton DE, deFougerolles AR, Stacker AS, Garcia-Aguilar J, Hibbs ML, Springer TA. ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *J Cell Biol.* 1990; 111(6 Pt 2):3129-39.
 23. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic Hepatitis, Chap.118 in: Isselbacher , Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper. *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 13th ed. McGraw-Hill Book co; 2001. p.528-532.
 24. Draibe AS, Cendoroglo M, Nadaletto MA. Atualização em diálise: Adequação em hemodiálise crônica. *J Bras Nefrol.* 2000; 22(3):169-175.
 25. Duperray A, languino LR, Plescia J, McDowall A, Hogg N, Craig AG, Berendt AR, Altieri DC. Molecular identification of a novel fibrinogen binding site on the first domain of ICAM-1 regulating leukocyte-endothelium bridging. *J Biol Chem.*1997; 272(1): 435-41.
 26. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol.* 1986; 137(1): 245-54.
 27. Dustin ML, Singer KH, Tuck DT, Springer TA. Adhesion of T lymphoblastos to epidermal keratinocytes is regulated by interferon γ and

- is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med.* 1998; 16:1323-40.
28. el-Serag HB, Goodgame B, Shaheen N. The risk of cirrosis and hepatocellular carcinoma (HCC) among HCV-infected patients: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;123:S50.
 29. Espinosa M, martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCv-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000; 54(2):151-6.
 30. Espinosa M; Martin-Malo A; Ojeda R; Santamara R; Soriano S; Aguera M; Aljama P. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(4):685-9.
 31. European Association for the study of the liver. EASL International consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J hepatol.* 1999;30(5):956-961.
 32. Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I, Raffaele L, Di Filippo S, Erba G, Pagano A, Locatelli F. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Clin Nephrol.* 1995 Jul;44(1):49-55.
 33. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, Pagliari B, mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:1394-1398.
 34. Fabrizi F, Martin P, Dixil V, Brezina M, Cole M, Vinson S, Mousa M, Gitnick G. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:122-129.
 35. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997; Feb 18(1):4-25.
 36. Gearing AJH, Newman W. Circulation adhesion molecules in disease. *Immunol Tod.* 1993; 14:506-12.
 37. Giacchino F, Alloatti S, Quarello F, Bosticardo GM, Giraud G, Piccoli G. The immunological state in chronic renal insufficiency. *Int J Artif Organs.* 1982 Jul;5(4):237-42.
 38. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Respostas efetoras mediadas por células. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Imunologia*. 4a ed. Traduzido por Davino SC. Livraria e Editora Revinter Ltda. 2002; 371-93.
 39. Gouveia EA. Prevalência da hepatite por vírus "C" nas unidades de diálise em Maceió [Tese de mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2007.
 40. Gouveia EC, Lopes EPA, Moura I, Cruz M, Kosminsky L, Pernambuco JR. Identificação de ponto de corte no nível sérico da alanina aminotransferase para rastreamento da hepatite C em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37:18-21.

41. Gretch DR, Wilson JJ, Carithers Jr RL, Rosa C, Han JH, Corey L. Detection of hepatitis C virus RNA: Comparison of one-stage polymerase chain reaction (PCR) with nested-set PCR. *J Clin Microbiol* 1993; 31(2):289-291.
42. Gretch DR, Corazon dela Rosa MT, Carithers Jr RL, Wilson RA, Williams B, Corey L. Assesment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: Correlations and clinical implications. *Ann Inter Med* 1995; 123(5):321-329.
43. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marior CW, Kamarck ME, McClelland A. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989; 56(5): 839-47.
44. Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH. Impact of decreased serum transaminase level on the evolution of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron*. 1995; 69:459-465.
45. Houghton M, Weiner A, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991;14(2):381-388.
46. Inoue M, Itoh H, Ueda M, naruko T, Kojima A, Komatsu R, Doi K, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Chun T-H, Masatsugo K, Becker AE, Nakao K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation*.1998; 98:2108-2116.
47. Jacobson SH, Egberg N, Hylander B, Lundahl J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22:42-47.
48. Jander S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecul-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. *Neurology* 1993;43(9):1809-13.
49. Kamimura MA. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103(2):195-199.
50. Kiliñç E, Aydın N, Sevinç AA, Avsar E, Ekmekçioğlu. Close association between HCV infection and cryoglobulinemia in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*.1999;82:191-192.
51. Kuo G, Choo Q-L, Alter HG et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic agent human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-364.
52. Labarrere CA, Nelson DR, Faulk WP. Endothelial activation and development of coronary artery disease in transplanted human hearts. *JAMA*. 1997; 278(14):1169-75.
53. Lamprecht P, Moosing F, Gause A, herlyn K, Csernok E, Hansen H, gross WL. Immunological and clinical follow up of hepatitis C virus

- associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Am Rheum Dis.* 2001;60:385-390.
54. Lauer MG, Walker BD. Hepatitis C virus infection. Review article. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 41-52.
 55. Lessa I. Outras doenças crônicas não transmissíveis de importância social. In: Lessa I. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis.* São Paulo: Hucitec; 1998. p.81-201.
 56. Levey AS, et al. Doença renal crônica como um problema global de saúde pública: enfoques e iniciativas – uma declaração de posição da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* *Kidney Int (Edição portuguesa)* 2007; 3: 232-244.
 57. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclere T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:285-296.
 58. Lok ASF, Chein D, Choo Q-L, Chan T-M, Chiu EKW, Cheng IKP, et al. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology* 1993; 18(3):497-502.
 59. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26 (3 Suppl 1): 48S-56S.
 60. Maciel MARM, Carvalho JGR. Desnutrição, inflamação e aterosclerose em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. [Tese Mestrado] Paraná: Universidade Federal do Paraná. 2007.
 61. Marikovsky M, Ziv V, Nevo N, Herris CC, Mahler O. Cu/Zn superóxido dismutase plays important role in immune response. *J Immunol* 2003;170(6):2993-3001.
 62. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell.* 1987; 51(5): 813-9.
 63. Martins C, Riella MC. Nutrição e Hemodiálise. In: Riella, Martins. *Nutrição e o rim.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.114-31.
 64. Mascia MT, Vandelli L, Savazzi AM, Medici G, Ghini M, Zanni G, Lattuada I, Mussini C. cryoglobulinemia in HCVAb+ patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 (Suppl. 13):S153-S155.
 65. McCourt PA, Ek B, Forsberg N, Gustafson S. Intercellular adhesion molecule-1 is a cell surface receptor for hyaluronan. *J Biol Chem.* 1994; 269(48):30081-4.
 66. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25(4):215-33.
 67. Moreira R; Pinho JR; Fares J; Oba IT; Cardoso MR; Saraceni CP; Granato C. Prospective study of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients by monthly analysis of HCV RNA and antibodies. *Can J Microbiol* 2003; 49(8):503-7.49(8):503-7.

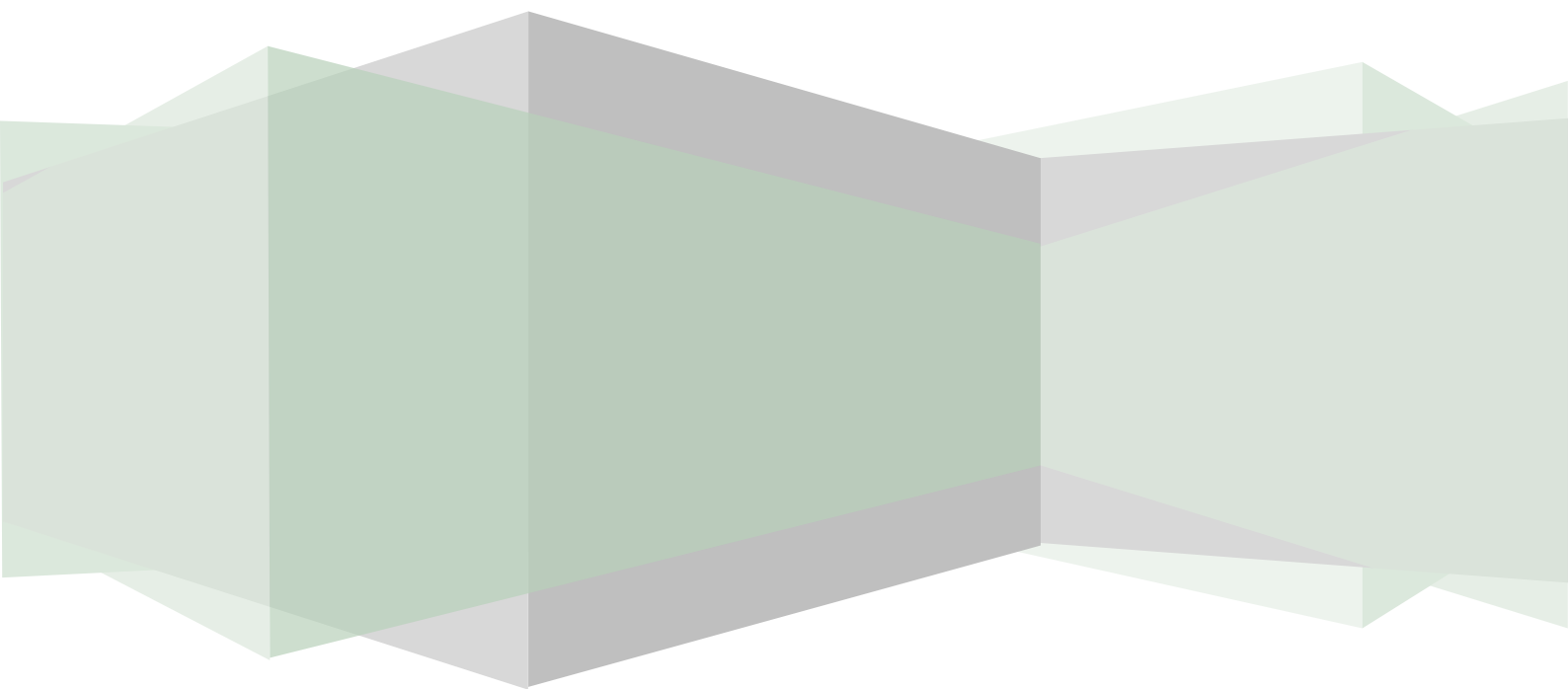
68. Morsi WG, Shaker OG, Ismail EF, Ahmed HH, El-Sarafi TI, Maklady FA, Abdel-Aziz MT, El-Asmar MF, Atta HM. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis. *Clinical Biochemistry* 2006; 39:1057-1062.
69. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11(10):1896-902.
70. Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC. Estrutura orgânica do endotélio vascular. *Rev Bras Reumatol.* 2005; 1:1-16.
71. National Institutes of Health. Consensus Development Conference. Management of Hepatitis C: 2002. *Hepatology.* 2002;36(5) suppl.1:1-252.
72. Nordoy I, Aukrust P, Müller F, Froland SS. Abnormal level of circulating adhesion molecules in HIV-1 infection with characteristic alterations in opportunistic infections. *Clin Immunopathol.* 1996; 81(1):16-21.
73. Nurmohamed AS, Nubé MJ. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med.* 2005. Nov;63(10):376-81.
74. Ockenhouse CF, betageri R, Springer TA, Staunton DE. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes bind ICAM-1 at a site distinct from LFA-1, mac-1, and human rhinovirus. *Cell.* 1992 Jan; 68(1):63-9. Erratum in: *Cell* 1992; 68(5):following 994.
75. Ohno T, Lau JYN. The “gold standard”, accuracy, and the current concepts: hepatitis C virus genotype and viremia [editorial]. *Hepatology* 1996;25(4):1312-1315.
76. Ohto H, Terazawa S, Susaki N. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-750.
77. Okamoto H, Kurai K, Okada S, et al. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes. *Virology* 1992; 188:331-341.
78. Peng YS, Chiang CK, Hsu SP, Pai KYH, Kao JH. Influence of Hepatitis C Virus Infection on Soluble Cellular Adhesion Molecules in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2005;23:106-112.
79. Pinheiro ME, Alves CMP. Hipertensão arterial na diálise e no transplante renal. *J Bra Nefrol.* 2003;25(3):142-148.
80. Rabb H, Calderon E, Bittle PA, Ramirez G. Alterations in soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in hemodialysis patients. *Am J of Kidney Dis.* 1996; 27(2) (February):239-243.
81. Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Guallini P, Libetta C, Maggio M, Ranghino A, Silini E, Soccio G, Dal Canton A. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: Role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999; 56:2286-91.

82. Reis MM. Testes imunológicos. In: Manual ilustrado para profissionais da saúde. Porto Alegre (RS): AGE Editora; 1998.
83. Reickmann P, Scholze G, Weichselbraun I, Ganapati R, Prange HW. Soluble adhesion molecules in sera of patients with leprosy: levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) rapidly decrease during multi-drug therapy. *Clin Exp Immunol*. 1996;105(1):65-8.
84. Rosenstein Y, Park JK, Hahn WC, Rosen FS, Bierer BE, Burakoff SJ. CD43, a molecule defective in Wiskott-Aldrich syndrome, binds ICAM-1. *Nature*. 1991; 354(6350):233-5.
85. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol*. 1991; 147(11):3788-93.
86. Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozd J, Okonski. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis. *Cell Mol Immunol*. 2006; Apr 3(2):151-4. – a.
87. Rysz J, Majewka E, Stolarek RA, Banach M, Cialkowska-Rysz A, Baj Z. Increased Levels of Soluble TNF- α receptors and cellular adhesion molecules in patients undergoing bioincompatible hemodialysis. *Am J Nephrol* 2006;26:437-444. – b.
88. Santana, GO; Cotrim H; Mota E; Paraná R; Santana NP; Lyra L. Antibodies to hepatitis C virus in patients undergoing hemodialysis in Salvador, BA, Brazil. *Arq. Gastroenterol* 2001; 38(1):24-31.
89. Santos MMA. Provas de função e lesão hepática em: Miller, Gonçalves. Laboratório para o clínico, 8ª edição. São Paulo, Editora Ateneu; 1995. Disponível em: http://www.damedpel.com/.../CLINICA/.../Discussao%20.../DD.REVISAO%201.Prova_funcao_hepatica%20Medstudents%2B%2B%2B.pdf.
90. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Naguib M, Venkateshappa CK, Uzzaman W, Mulhim KA. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the middle east. *Am J Infect Control* 2003; 31(1):26-33.
91. Seef LB. Why is there such difficulty in defining the natural history of hepatitis C? *Transfusion*. 2000; 40:1.161-4.
92. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1):S35-S46.
93. Seelig R, Renz M, Botter C, Seelig HP. Hepatitis C virus infection in dialysis units: prevalence of HCV RNA and antibodies to HCV. *Ann Intern Med* 1994; 26(1): 45-52.
94. Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil. *J Bras Nefrol*. 2000; 22(3 supl 2):23-6.
95. Sfikakis PP, Charalambopoulos D, Vayiopoulos G, Oglesby R, Sfikakis P, Tsokos GC. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(1):5-9.

96. Shijubo N, Imai K, Shigehara K, Honda Y, Koba H, Tsujisaki M, Hinoda Y, Yachi A, Ihmichi M, Hiraga Y. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera and bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1994; 95(1): 156-61.
97. Siagris D, Labropoulos-Karatzas C, Christofidou M, Goumenos D, Thomopoulos K, Lekkou A, Gogos CA, Vlachoianis J. Viraemia, cryoglobulins and autoantibodies in haemodialysis patients infected with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:133-137.
98. Singer KH, Tuck DT, Sampson HA, Hall RP. Epidermal keratinocytes express the adhesion molecule intercellular molecule-1 in inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1989; 92:746-50.
99. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2004. [acesso em 15 de maio 2008]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/2004/Censo_SBN/2004.ppt
100. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2006. [acesso em 15 de maio 2008]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/2006/Censo_SBN/2006.ppt
101. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2007. [acesso em 15 de maio 2008]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/censo/2007/Censo_SBN/2007.ppt
102. Souza KP; Luz JA; Teles SA; Carneiro MAS; Oliveira LA; Gomes AS; Dias MA; Gomes SA; Yoshida CFT; Martins RMB. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2003; 98(5):599-603.
103. Staunton DE, Martin SD, Stratowa C, Dustin ML, Springer TA. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell*. 1988; 52(6): 925-33.
104. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*.1998;32(4):629-34.
105. Suliman ME, Qureshi AR, heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial transplant*. 2006;21:1603-1610.
106. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *Lancet* 1978;4:463-465.
107. Thonson AW, Satoh S, Nüssler AK, Tamura K, Woo J, gavalier J, van Thiel DH. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in autoimmune liver disease and evidence for the production of ICAM-1 by cytokine-stimulated human hepatocytes. *Clin Exp Immunol*. 1994;95(1):83-90.
108. Valenzuela RGV, Giffoni AG, Cuppari L, Canziani MEF. Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Amazonas. *Rer Assoc Med Bras* 2003; 49(1):72-8.
109. Van de Stolpe A, Van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *Jmol Med*. 1996;74(1):13-33.

110. Van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Knoop CJ, Loonen EHM, Zietse R, Weimar W. Quantitative flow cytometry shows activation of the TNF- α system but not of the IL-2 system at the single cell level in renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1430-35.
111. Vaziri ND, Barton CH. Serum Enzyme Levels. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis*. 3th ed. Published by Lippincott Williams e Wilkins, 2001;cap24:448-449.
112. Wensch C, Varijanonta S, Looareesuwan S, Graninger W, Pichler R, Wernsdorfer W. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), and tumor necrosis factor receptor (55 kDa TNF-R) in patients with acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;71(3):344-8.
113. Wong VS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJM. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104:25-31.
114. Wu MJ, Lan JL, Shu KH, Cheng CH, Chen CH, Lian JD. Prevalence of subclinical cryoglobulinemia in maintenance hemodialysis patients and kidney transplant recipients. *Am J kidney Dis*. 2000;35(1):52-57.
115. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y. Hypoaminotransferase in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. 1995; 109:1295-1300.
116. Zawada ET. Initiation of dialysis in: Daugirdas, Blake, Ing. *Handbook of dialysis*. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.3-11.
117. Zöhrens G, Armbrust T, Pirzer U, Meyer zum Büschenfelde KH, Ramadori G. Intercellular adhesion molecule-1 concentration in sera of patients with acute and chronic liver disease: relationship to disease activity and cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18(4):798-802.

Bibliografia Consultada



Bibliografia Consultada:

1. Rother, ET. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2^o ed. Rev. e ampliada. São Paulo. 2005.