



Atualização na predição de prognóstico na Nefropatia por IgA: Biomarcadores séricos

Update in prognosis prediction in IgA Nephropathy: Serum biomarkers

Actualización em predicción del pronóstico en Nefropatía IgA: Biomarcadores séricos

Aline Lazari de Mello¹, Henrique Franco Ferreira¹, Ana Clara Creplive Vieira¹, Jean Carlos Fernando Besson¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar possíveis biomarcadores séricos de prognóstico na Nefropatia por IgA (IgAN) que possam ser empregados na prática clínica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a partir das recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) de 2020, com artigos publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, e com disponibilidade dos trabalhos na íntegra para acesso on-line. Utilizou-se como questão norteadora: Quais biomarcadores séricos sugerem mau prognóstico para pacientes portadores de nefropatia por IgA? As buscas na literatura foram realizadas entre os meses de maio e julho de 2024 nas bases de dados: Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os descritores foram: “Nefropatia por IgA”, “Prognóstico” e “Fatores prognósticos”. **Resultados:** 9 artigos obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão, no qual não fizeram restrição de local geográfico, faixa etária, etnia e/ou sexo, não fizeram relação com outra condição clínica e não se referiram a outros biomarcadores que não séricos. **Considerações finais:** 8 biomarcadores séricos levantados se mostraram eficazes em prever, significativamente, o prognóstico na IgAN em seus respectivos estudos.

Palavras-chave: Glomerulonefrite, Insuficiência renal crônica, Progressão da doença.

ABSTRACT

Objective: To identify possible serum prognostic biomarkers in IgA Nephropathy (IgAN) that can be used in clinical practice. **Methods:** This is an integrative review of the literature, based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) recommendations of 2020, with articles published between 2019 and 2024, in Portuguese, English and Spanish, and with availability of full works for online access. The guiding question was: Which serum biomarkers suggest a poor prognosis for patients with IgA nephropathy? Literature searches were carried out between the months of May and July 2024 in the databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Science Direct and Scientific Electronic Library Online (SciELO). The descriptors were: “IgA nephropathy”, “Prognosis” and “Prognostic factors”. **Results:** 9 articles met the inclusion and exclusion criteria, in which they did not restrict geographic location, age group, ethnicity and/or sex, were not related to another clinical condition and did not refer to biomarkers other than serum. **Final considerations:** 8 serum biomarkers surveyed proved to be effective in significantly predicting the prognosis in IgAN in their respective studies.

Keywords: Chronic renal failure, Disease progression, Glomerulonephritis.

¹ Centro Universitário Cesumar (UniCesumar), Maringá-PR.

RESUMEN

Objetivo: Identificar posibles biomarcadores pronósticos séricos en Nefropatía IgA (NIgA) que puedan ser utilizados en la práctica clínica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, basada en las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) de 2020, con artículos publicados entre 2019 y 2024, en portugués, inglés y español, y con disponibilidad de Obras completas para acceso online. La pregunta orientadora fue: ¿Qué biomarcadores séricos sugieren un mal pronóstico para los pacientes con nefropatía por IgA? Se realizaron búsquedas de literatura entre los meses de mayo y julio de 2024 en las bases de datos: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Science Direct y Scientific Electronic Library Online (Scielo). fueron: “Nefropatía por IgA”, “Pronóstico” y “Factores pronósticos”. **Resultados:** 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, en los cuales no restringieron ubicación geográfica, grupo etario, etnia y/o sexo, no se relacionaron con otra condición clínica y no hicieron referencia a biomarcadores distintos al suero. **Consideraciones finales:** 8 biomarcadores séricos encuestados demostraron ser efectivos para predecir significativamente el pronóstico en NIgA en sus respectivos estudios.

Palabras clave: Glomerulonefritis, Insuficiencia renal crónica, Progresión de la enfermedad.

INTRODUÇÃO

A nefropatia por IgA, inicialmente conhecida como doença de Berger, é uma doença sistêmica na qual ocorre deposição de imunoglobulina A (IgA) nos glomérulos renais (RAJASEKARAN A, et al., 2021). Embora ordinariamente sua etiologia seja idiopática, algumas condições clínicas, como cirrose hepática, infecções e doenças sistêmicas podem anteceder a manifestação da doença (HABAS E, et al., 2022). Ocorre uma reação de hipersensibilidade do tipo III, com ativação do sistema complemento, liberação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas e a formação de imunocomplexos. O principal anticorpo envolvido na doença é o IgA, produzido pelos tecidos linfóides associados à mucosa (MALT), especificamente o subtipo IgA1 (HABAS E, et al., 2022; GESUALDO L, et al., 2021).

A patogenia é resultado de um processo multi-hit, ou seja, depende de várias etapas para o desenvolvimento (HABAS E, et al., 2022). O primeiro “hit” compreende a O-glicosilação anormal de IgA1, resultando em uma molécula deficiente em galactose (Gd-IgA1) (Habas E, et al., 2022). A Gd-IgA1 atua como um autoantígeno e estimula a síntese de anticorpos auto-reativos, principalmente do isótipo IgG e IgA, que reconhecem os O-glicanos anormais, caracterizando o segundo “hit” (GLEESON PJ, et al., 2023). O terceiro “hit” se dá em razão da ligação dos autoanticorpos na molécula de IgA1 anormal, formando os complexos imunológicos, e, por fim, no quarto “hit”, ocorre a deposição de imunocomplexos na camada mesangial do glomérulo (GLEESON PJ, et al., 2023).

A apresentação clínica característica da doença é a hematúria macroscópica acompanhada de dor lombar bilateral, e infecção do trato respiratório superior ou do trato gastrointestinal concomitante (HABAS E, et al., 2022). Além disso, é comum haver hematúria microscópica associada à proteinúria, intercaladas com episódios de hematúria macroscópica (RAJASEKARAN A, et al., 2021). A lesão renal aguda com manifestações como edema, hipertensão e oligúria ocorre em menos de 5% dos pacientes (HABAS E, et al., 2022).

O diagnóstico padrão-ouro é a biópsia, a qual identifica os depósitos de imunocomplexos no mesângio renal (ZHENG Y, et al., 2020). O resultado histopatológico é estadiado de acordo com a classificação de oxford (escore MEST-C), que avalia 5 características: hiper celularidade mesangial (M); hiper celularidade endocapilar (E); glomerulosclerose segmentar (S); atrofia tubular e fibrose intersticial (T); crescentes fibrocelulares (C) (ZHENG Y, et al., 2020). Em suma, cada parâmetro é classificado quanto a presença ou ausência, atribuindo a pontuação 1 e 0, respectivamente (HOWIE AJ e LALAYIANNIS AD, 2023). Atualmente, é utilizada para diagnóstico e definição de prognóstico, entretanto, a necessidade de procedimento invasivo para estadiamento representa uma preocupação para alguns autores (JEON YH, et al., 2023).

Os medicamentos de escolha para redução da proteinúria e controle da pressão arterial são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs), sendo apenas terapia de suporte (HABAS E, et al., 2022). A utilização de imunossupressores e corticosteroides depende das alterações histopatológicas, comorbidades e taxa de progressão, além de não

poderem ser utilizados por um longo período (HABAS E, et al., 2022). Pacientes com baixa atividade da doença não necessitam de intervenção farmacológica, mas devem ser acompanhados a longo prazo (RAJASEKARAN A, et al., 2021). Apesar da alta taxa de recorrência, o transplante renal é indicado nos pacientes que evoluem para insuficiência renal crônica (HABAS E, et al., 2022).

Em cerca de 10 a 20 anos após o diagnóstico, cerca de 40% dos pacientes evoluem para insuficiência renal, entretanto, a taxa de decaimento da função renal é variável (ZHENG Y, et al., 2020). Dessa forma, diante da falta de biomarcadores não invasivos e validados que presumem pacientes em risco, prever o prognóstico e evolução dos pacientes permanece como um desafio clínico (CATTRAN DC, et al., 2023).

Dessa forma, o presente estudo visa identificar possíveis biomarcadores séricos que podem prever e interferir no prognóstico IgAN com o objetivo de empregá-los na prática clínica, aperfeiçoando a escolha de tratamentos adequados e evitando procedimentos invasivos dispensáveis.

MÉTODOS

O presente estudo compreende uma revisão integrativa da literatura desenvolvida a partir das recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) de 2020.

A revisão da literatura foi construída de acordo com as etapas: identificação do problema, formulação da questão norteadora, buscas na literatura, avaliação dos trabalhos, análise dos dados e apresentação da síntese do conhecimento. A seguinte pergunta foi formulada como questão norteadora: Quais marcadores séricos sugerem mau prognóstico para pacientes portadores de nefropatia por IgA?

As buscas na literatura foram realizadas pelos pesquisadores separadamente e de forma simultânea entre os meses de maio e junho de 2024 nas bases de dados: Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Science Direct, e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Os descritores utilizados foram: “nefropatia por IgA”, “prognóstico” e “fatores prognósticos”, devidamente adaptados para as características de cada base por motivos de coerência. A busca inicial resultou em 5115 registros, sendo 3 no Scielo, 16 no LILACS, 1416 no PubMed e 3680 no Science Direct.

A seleção dos estudos contou, inicialmente, com a aplicação dos seguintes filtros de busca: data de publicação menor que 5 anos; estudos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e a disponibilidade dos trabalhos na íntegra para acesso on-line. Após a aplicação dos filtros, 669 registros foram incluídos. A plataforma Rayyan foi utilizada para detecção e exclusão de duplicatas (n=46). A partir disso, os títulos dos 623 trabalhos restantes foram triados conforme o Teste de Relevância, desenvolvido pelos pesquisadores para este estudo como estratégia de pesquisa (**Quadro 1**).

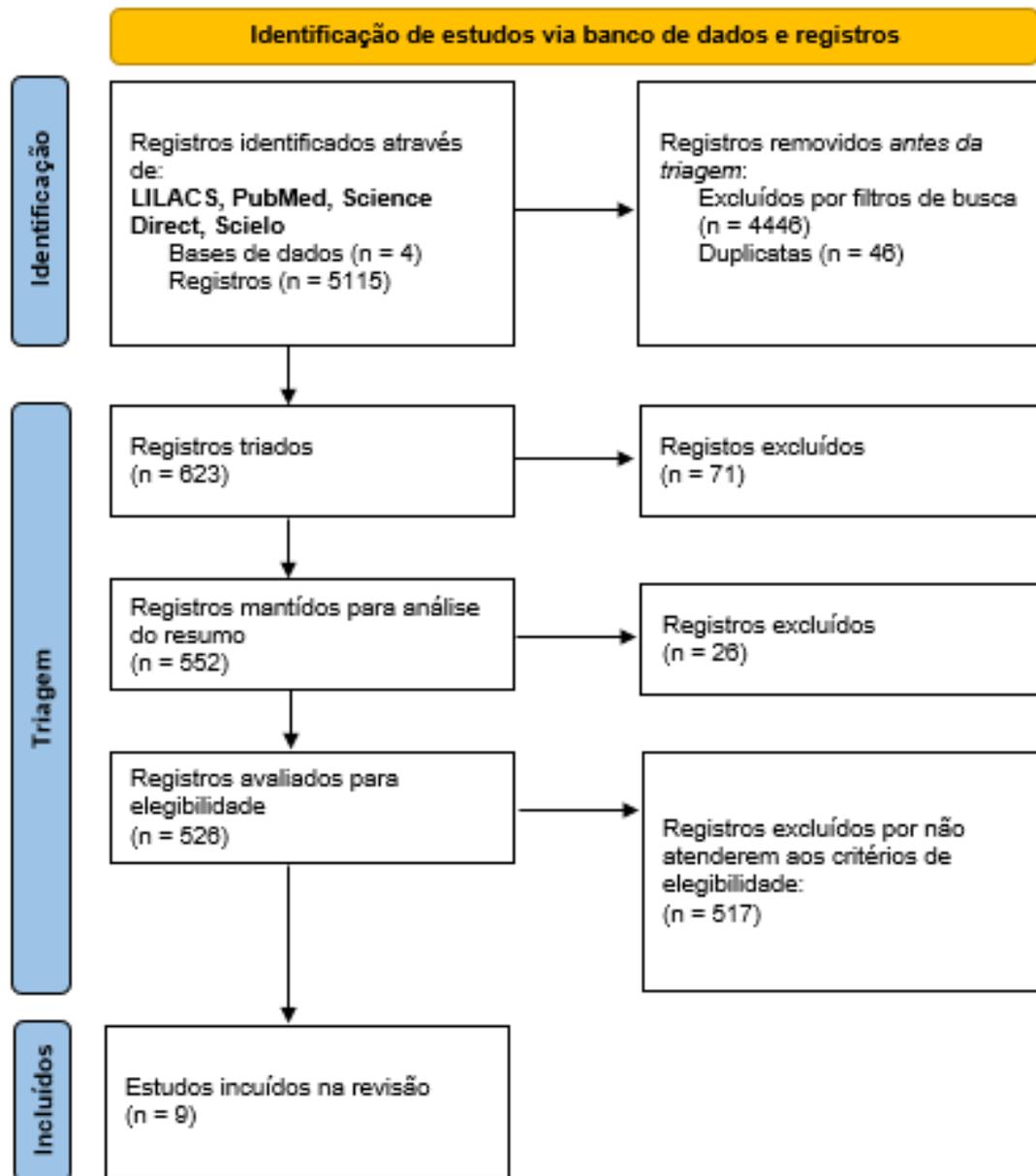
Quadro 1: Formulário de aplicação do teste de relevância

FORMULÁRIO DE APLICAÇÃO DO TESTE DE RELEVÂNCIA		
Critérios de inclusão	SIM	NÃO
O estudo aborda o tema “fatores prognósticos da nefropatia por IgA”?		
O estudo aborda apenas marcadores séricos?		
Critérios de exclusão	SIM	NÃO
O estudo faz restrição de local geográfico, faixa etária, etnia e/ou sexo?		
O estudo faz relação com outras condições clínicas?		

Fonte: Mello AL, et al., 2024; adaptado de Garcia MC, et al., 2020.

O Teste de Relevância foi aplicado sobre os resumos dos artigos incluídos e, posteriormente, sobre os textos na íntegra. A partir dessa triagem, a amostra final incluiu 9 estudos. O fluxograma PRISMA é apresentado na **Figura 1**.

Figura 1- Fluxograma Prisma



Fonte: Mello AL, et al., 2024; a partir do diagrama disponibilizado pelo PRISMA 2020.

RESULTADOS

A revisão integrativa abrangeu 9 artigos que respondem à questão norteadora elaborada, variando em metodologia e amostra, contudo, respeitando os critérios de inclusão e exclusão definidos.

Para a extração dos dados, utilizou-se um instrumento de coleta contendo: (I) título do estudo; (II) autoria; (III) ano de publicação; (IV) metodologia de estudo; (V) fator para mau prognóstico abordado (**Quadro 2**).

Quadro 2: Estudos incluídos na revisão integrativa

AUTOR/ ANO	METODOLOGIA	FATORES QUE INFLUENCIAM MAU PROGNÓSTICO
Lu P, et al. (2020)	Estudo piloto retrospectivo observacional	Nível de ácido úrico sérico aumentado
Zheng Y, et al. (2021)	Estudo de coorte	Níveis baixos de bilirrubina sérica
Bi TD, et al. (2019)	Estudo de coorte	Aumento de C4 sérico
Ran L, et al. (2024)	Estudo retrospectivo	Aumento nos níveis circulantes de CD30
Zhai Y, et al. (2021)	Estudo retrospectivo	Nível sérico de cloreto elevado ($\geq 104,5$ mmol/l)
Li H, et al. (2023)	Estudo de coorte	Níveis elevados de fósforo sérico
Zhang K, et al. (2023)	Revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte	Diminuição do nível sérico de hemoglobina
Pei G, et al. (2022)	Estudo de coorte	Alta razão TG/HDL-C
Tian ZY, et al. (2023)	Coorte transversal	Nível elevado de LDL-C

Fonte: Mello AL, et al., 2024; dados extraídos dos estudos incluídos na revisão integrativa.

A partir disso, foram identificados 8 marcadores séricos que interferem negativamente no prognóstico de pacientes portadores de nefropatia por IgA, sendo que dois artigos abordaram o mesmo marcador. Os dados extraídos dos artigos em análise indicaram os seguintes fatores como marcadores de mau prognóstico no paciente portador de IgAN: Níveis baixos de bilirrubina sérica (n=1492; $p < 0,046$; IC 95%) (JIANG Z et al., 2021); Aumento de C4 sérico (n=1157; $p < 0,048$; IC 95%) (BI, et al. 2019); Colesterol e triglicerídeos (n=1146; $p < 0,029$; IC 95% (PEI, et al.2022)) (n=519; $p < 0,016$; IC 95% (TINA et al., 2023)); Aumento nos níveis circulantes de CD30 (n= 352; $p < 0,018$; IC 95%) (LUO, et al.2024); Nível sérico de cloreto aumentado (n=394; $p < 0,04$; IC 95%) (ZHAI, et al., 2021); Nível de ácido úrico sérico aumentado (n=208; $p < 0,05$) (LU et al., 2020); Níveis elevados de fosfato sérico (n=247; $p < 0,011$; IC 95%) (LI H, et al., 2024); Diminuição do nível sérico de Hemoglobina (n=10006; IC 95%) (ZHENG, et al.2023). Para efeito de análise, os marcadores foram apresentados de forma estratificada na discussão.

DISCUSSÃO

Conhecida por ser a glomerulonefrite primária mais comum em todo o mundo, a IgAN evolui para doença renal terminal dentro de 20 anos em até 40% dos pacientes (LUO R, et al., 2024) . Nesse sentido, a maior dificuldade no manejo da doença é a incapacidade de detectar o risco de progressão em pacientes ainda no estágio inicial (YANG X, et al.2020). Atualmente, a identificação do risco de progressão utiliza dados clínicos, como proteinúria, pressão arterial e a taxa de filtração glomerular estimada, associada à biópsia renal e classificação de oxford (LI H, et al., 2024). Entretanto, tais marcadores pouco auxiliam os profissionais na escolha do tratamento e pouco refletem a sua eficácia ao longo do tempo, o que dificulta a constatação dos pacientes com uma maior possibilidade de se beneficiar de tratamentos específicos (CATTRAN DC, et al., 2023). Posto isso, é necessário diligência para constatar e validar biomarcadores séricos para previsão da progressão da IgAN de modo que permita uma abordagem individual para cada paciente (JEON YH, et al., 2023).

No presente estudo, serão apresentados como indicativos de pior prognóstico nos pacientes diagnosticados com IgAN: Níveis baixos de Bilirrubina sérica; Aumento de C4 sérico; Colesterol e Triglicerídeos; Aumento nos níveis circulantes de CD30; Nível sérico de Cloreto aumentado; Nível de Ácido Úrico sérico aumentado; Níveis elevados de fósforo sérico; Diminuição do nível sérico de Hemoglobina.

Níveis baixos de Bilirrubina sérica

A bilirrubina é uma molécula endógena de ação antioxidantes capaz de interferir no controle das reações inflamatórias. Nesse contexto, Jiang Z, et al. (2021) afirma que a concentração sérica elevada de tal substância interfere positivamente na progressão da doença renal crônica, associando-a à diminuição da resistência vascular renal, aprimoramento na taxa de filtração glomerular (TFG) e função tubular renal, atraso no processo de lesão renal, e modulação imune. O autor defende, ainda, a atuação da bilirrubina como reguladora na formação de lesões ateroscleróticas e inflamação vascular em modelos humanos e animais devido sua interferência na molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1). Por fim, a bilirrubina também está envolvida nas respostas imunes, modulando células Th17 e Treg, inibindo a via de sinalização do receptor Toll-like 4/fator nuclear kappa B e fazendo down-regulation do inflamassoma NLRP3 (JIANG Z, et al., 2021).

Em conclusão de seu estudo, Jiang Z, et al. (2021) traz resultados mostrando que baixos níveis séricos de bilirrubina podem estar negativamente associados à progressão da nefropatia por IgA, se mostrando ser um fator de risco independente em todos os modelos de coortes não pareadas e pareadas.

Aumento de C4 sérico

A partir da identificação de proteínas do complemento na patologia da IgAN, investigações acerca do papel da proteína C4 foram iniciadas (Bi TD, et al., 2019).

Bi TD, et al. (2019) relacionaram níveis elevados de C4 sérico diretamente com o grau de proteinúria e inversamente com a taxa de filtração glomerular e albumina sérica, considerando-o um fator independente para pior prognóstico.

Ademais, os autores observaram agravamento de lesão túbulo-intersticial, proliferação mesangial e glomeruloesclerose acentuada nos pacientes com aumento da proteína C4 sérica. Para Bi TD, et al. (2019), isso se deve a ativação da via clássica e lectina do complemento e também menor TFG, maior inflamação, maior proteinúria, menor albumina e maior atrofia tubular, entretanto, o mecanismo detalhado dessa influência ainda é obscuro (BI TD, et al., 2019).

Colesterol e triglicerídeos

O comprometimento da função renal e a aterosclerose acelerada, que caracterizam a doença renal crônica, podem ser agravados pelo metabolismo anormal de lipoproteínas, marcado pela presença de triglicerídeos elevados e HDL-C baixos. Devido à sua influência alimentar, os triglicerídeos não podem ser utilizados como marcador de prognóstico de forma isolada, entretanto, combinado ao HDL-C, é defendido por Pei G, et al. (2022) como um biomarcador com potencial para otimizar o acompanhamento dos pacientes em tratamento e auxiliar na previsão de sobrevida (PEI G, et al., 2022).

Pei G, et al. (2022) defende que a razão TG/HDL-C pode ser utilizada como um biomarcador prognóstico em pacientes com Nefropatia por IgA, uma vez que é um potencial indicador de resistência à insulina, o que induz ao estresse oxidativo e, por consequência, prejudica a ativação do fator nuclear eritróide-2-relacionado ao fator 2, responsável pela proteção tecido renal contra lesão. Além disso, os ácidos graxos, fosfolípidios e colesterol contidos nas proteínas filtradas (albumina e lipoproteínas) podem gerar efeitos tóxicos nas células glomerulares e promover a produção de matrizes, além de serem reconhecidos por receptores TLR2 e TLR3 como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), o que gera respostas inflamatórias e ocasiona a formação de fibrose tubulointersticial e lesão no processo de reabsorção (PEI G, et al., 2022).

Ainda nesse viés, Tian ZY, et al. (2023) trazem à tona o impacto dos níveis de LDL-C sobre o agravamento da função renal em uma coorte transversal. De acordo com os autores, a lipotoxicidade causada

pelo aumento do LDL-C pode comprometer a função das células epiteliais tubulares proximais e podócitos glomerulares, causando atrofia tubular, fibrose intersticial e até glomeruloesclerose. Somado a isso, o estudo observou proteinúria acentuada, maior ácido úrico sérico, maior deposição de IgA renal nos pacientes com maiores níveis de LDL-C, e sobrevida consideravelmente menor na curva de sobrevivência Kaplan-Meier (TIAN ZY, et al., 2023).

Além disso, relatou-se que pacientes com altos níveis de LDL-C tiveram maior oxidação desse colesterol, ocasionando maior estresse oxidativo que causou danos glomerulares e tubulares com pior grau de esclerose segmentar (S), atrofia tubular/fibrose intersticial (T) e mais chance de progredir para doença renal terminal (TIAN ZY, et al., 2023).

Por fim, Tian ZY, et al. (2023), concluiu que o LDL-C maior ou igual 2,60 mol/L indica independentemente um pior prognóstico de IgAN, apesar de ser um estudo de centro único e a amostra de pacientes avaliados ser relativamente pequena.

Aumento nos níveis circulantes de CD30

Na presença de inflamação crônica, órgãos linfóides ectópicos, conhecidos como estruturas linfóides terciárias (TLSs), se desenvolvem dentro do tecido não linfóide (LUO R, et al., 2024). Nesse contexto, Luo R, et al. (2024) apontam a relação entre o desenvolvimento de TLSs renais e a função renal basal, sugerindo sua utilização para prever o prognóstico dos pacientes portadores de nefropatia por IgA.

Visando evitar procedimentos invasivos como a biópsia renal, os autores utilizaram os níveis circulantes de CD30, promotor da formação de estruturas linfóides terciárias renais, como um biomarcador não invasivo para indicar a formação das TLSs e conseqüente pior prognóstico da doença (LUO R, et al., 2024)

Luo R, et al. (2024) estabelecem a quantidade de 31,14 ng/mL de CD30 circulante como corte ideal, sugerindo que pacientes acima do valor determinado apresentam piores repercussões clínicas, níveis mais baixos de albumina, e níveis mais altos de creatinina sérica e proteinúria. Patologicamente, esses pacientes apresentaram em maior frequência glomerulosclerose segmentar, atrofia tubular, fibrose intersticial e crescentes celulares/fibrocelulares em comparação com pacientes com baixos níveis de CD30 (LUO R, et al., 2024).

Luo R, et al. (2024) conclui com seu estudo que o nível de CD30 alto é um fator de risco significativo e independente para IgAN, havendo uma associação relevante entre a medição dos níveis de CD30 no momento da biópsia renal e os principais parâmetros clínicos, como proteinúria, função renal basal e proteinúria.

Nível sérico de Cloreto aumentado

De acordo com Zhai Y, et al. (2021), alterações a nível de eletrólitos são inevitáveis quando se trata da perda progressiva da função renal, estando intimamente ligado à mortalidade e morbidade de pacientes com doença renal. O íon cloreto, em especial, exerce um papel importante na regulação de várias funções no corpo humano e é o ânion mais abundante no fluido extracelular (ZHAI Y, et al., 2021).

Além disso, Zhai Y, et al. (2021) trazem que distúrbios do cloreto sérico exercem efeitos adversos na função renal, reconhecendo que a hiperclorêmia está estritamente associada à gravidade da lesão renal. Isso ocorre já que níveis mais altos de cloreto podem induzir a liberação de tromboxano e aumentar a resposta de vasoconstritores renais, como a angiotensina II. Ademais, a taxa de filtração glomerular pode ser reduzida devido a contração de arteríolas aferentes e do mesentério glomerular decorrente de um mecanismo de feedback glomerular causado por altos níveis de cloreto. Por fim, a hiperclorêmia está relacionada com a acidose perclórica, a qual aumenta a produção de endotelina-1 e aldosterona, gerando lesão tubulointersticial e inflamação, o que acelera a progressão da doença renal crônica (DRC) (ZHAI Y, et al., 2021).

Em seu estudo, Zhai Y, et al. (2021), notou que os pacientes com baixo teor de cloreto tiveram níveis significativamente mais baixos de proteína total urinária de 24 horas (24h-UTP), creatinina sérica, e níveis mais altos de hemoglobina, albumina e menor proporção de grau na Classificação de Oxford E1 (proliferação de células endoteliais) e T2 (atrofia tubular renal).

A partir disso, os autores concluíram que o nível sérico de cloreto $\geq 105,4$ mmol/L é um fator de risco independente e significativo para o prognóstico de pacientes com IgAN (ZHAI Y, et al., 2021).

Nível de Ácido Úrico sérico aumentado

Diversos estudos mostraram que a incidência de aterosclerose, hipertensão e doença cardíaca coronariana pode ser prevista através dos níveis de ácido úrico (LU P, et al., 2020). Traçando um paralelo, Lu P, et al. (2020) salientaram que cristais de uratos (SUA) depositados nos túbulos renais e intersticiais, formados a partir de níveis altos de ácido úrico, acarretam fibrose e insuficiência renal.

Os resultados do estudo de Lu P, et al. (2020) mostraram que os pacientes do grupo de hiperuricemia têm uma pior função renal, aumento nos níveis de pressão arterial, lipídios e C3/C4. Em relação às alterações patológicas classificadas por Oxford, pacientes com hiperuricemia apresentaram atrofia tubular/fibrose intersticial maior do que pacientes com os níveis normais de ácido úrico, o que pode ser explicado pela deposição de cristais de urato nos túbulos renais ocasionando seu bloqueio, danos e a formação de pedras renais (LU P, et al., 2020).

Além disso, os autores relatam que o ácido úrico em níveis altos pode estar envolvido na formação de crescentes celulares (C) por meio da liberação de TNF- α , IL-1 β , IL-6, e na gravidade da esclerose glomerular, explicada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação do sistema renina-angiotensina, o que acarreta aumento da pressão glomerular, redução da perfusão e esclerose (LU P, et al., 2020),

Conclui-se, portanto, que o nível de SUA está envolvido na fisiopatologia da Nefropatia por IgA, podendo ser considerado como um indicador prognóstico (LU P, et al., 2020).

Níveis elevados de fósforo sérico

Existe uma forte ligação entre a homeostase anormal do fósforo e pacientes com doença renal crônica submetidos à diálise de manutenção, estando os níveis elevados de fósforo intimamente associados à progressão para doença renal terminal e mortalidade (LI H, et al., 2024). Nesse sentido, Li H, et al. (2024) identificaram que, em pacientes que não estavam em uso de imunossupressão, níveis séricos elevados de fósforo foram independentemente associados à progressão da IgAN, mesmo após ajuste para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, proteinúria, hemoglobina, pressão arterial média e escore S e T da classificação MEST-C. No entanto, nos pacientes em uso de imunossupressão, o nível sérico de fósforo não foi significativamente associado ao desfecho composto (LI H, et al., 2024).

Em conclusão, Li H, et al. (2024) indicam que o nível sérico de fósforo deve ser avaliado nos pacientes em uso de imunossupressão para predição do risco, ademais, utilizar o fósforo como alvo terapêutico, induzindo sua diminuição, pode propiciar benefícios para retardar a progressão da doença.

Diminuição do nível sérico de Hemoglobina

É comum que pacientes com insuficiência renal tenham, concomitantemente, anemia. Nesse contexto, Zhang K, et al. (2023) apresentam a diminuição de hemoglobina (Hb) não só como uma consequência da deterioração renal, mas também como um fator de risco para aumento dessa lesão.

A anemia, ao impulsionar a hipóxia tubulointersticial, pode acelerar o declínio da função renal (ZHANG K, et al., 2023). Isso acontece porque a hipóxia tubulointersticial pode induzir a transição epitelial-mesenquimal (MET) e aumentar a produção de colágeno tipo I e alfa actina do músculo liso, gerando a fibrogênese tubulointersticial (ZHANG K, et al., 2023). Como consequência à fibrogênese tubulointersticial, ocorre a diminuição da difusão de oxigênio, agravando a hipóxia intersticial (ZHANG K, et al., 2023).

Além disso, Zhang K, et al. (2023) afirmam que a hipóxia induz a leucostase (ativação endotelial), acarretando redução no fornecimento de oxigênio devido ao comprometimento do fluxo sanguíneo nos capilares peritubulares. Portanto, essas alterações geram um ciclo vicioso de hipóxia regional na qual ocorre um aumento na perda dos néfrons e acelera a progressão da doença renal crônica (ZHANG K, et al., 2023).

No estudo de Zhang K, et al. (2023), tanto nos modelos não ajustados, quanto nos completamente ajustados, a hemoglobina sérica afetou significativamente a progressão da Nefropatia por IgA, sendo um preditor independente e significativo de prognóstico.

CONCLUSÃO

A IgAN apresenta um curso clínico imprevisível, podendo variar desde hematúria microscópica assintomática até insuficiência renal crônica. Atualmente, novas terapias estão sendo avaliadas com o intuito de ampliar as opções terapêuticas aos pacientes com alto risco de progressão da doença, no entanto, a falta de instrumentos para constatar tais pacientes deixa os clínicos submetidos apenas às características histológicas para nortear acerca da escolha terapêutica. Está problemática já foi reconhecida pela comunidade científica de modo que pesquisas em busca de novos biomarcadores clínicos não invasivos já foram iniciadas. No presente artigo de revisão, foram levantados 8 biomarcadores séricos que se mostraram igualmente eficazes em prever, de forma significativa, o prognóstico de pacientes com IgAN em seus respectivos estudos originais. A partir disso, conclui-se que tais marcadores representam um grande potencial para incorporação na rotina da investigação e tratamento da IgAN, entretanto, é necessário ressaltar que investigações futuras devem ser realizadas para assegurar o poder desses estudos e finalmente empregá-los na clínica.

REFERÊNCIAS

1. BI, T.D., et al. Serum complement C4 is an important prognostic factor for IgA nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrology*, 2019; 20(1): 244.
2. CATTRAN, D., et al. Evaluating progression risk in patients with immunoglobulin A nephropathy. *KI Reports*, 2023; 8(12).
3. GARCIA, M.C.; AZAMBUJA, M.S.; BONAMIGO, A.W. Percepções sobre a avaliação de qualidade na Atenção Primária à Saúde: revisão integrativa. *Saúde em Redes*, 2020; 6(3): 235-253.
4. GESUALDO, L., et al. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, 2021; 43(5).
5. GLEESON, P.J., et al. IgA nephropathy in adults: treatment standard. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2023; 38(11).
6. HABAS, E., et al. IgA nephropathy pathogenesis and therapy: review & updates. *Medicina*, 2022; 101(48).
7. HOWIE, A.J.; LALAYIANNIS, A.D. Systematic review of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: reproducibility and prognostic value. *Kidney360*, 2023; 4(8).
8. JEON, Y.H., et al. Serum and urine metabolomic biomarkers for predicting prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2023; 42(5).
9. JIANG, Z., et al. Lower serum bilirubin is associated with poor renal outcome in IgA nephropathy patients. *International Journal of Medical Sciences*, 2021; 18(13): 2964-2970.
10. KAWAKITA, C., et al. Novel urinary glycan profiling by lectin array serves as biomarkers for predicting renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): 3394.
11. LI, H., et al. Serum phosphorus might be a predictor of kidney disease progression in IgA nephropathy. *Kidney & Blood Pressure Research*, 2024; 49(1).
12. LU, P., et al. Serum uric acid level is correlated with the clinical, pathological progression and prognosis of IgA nephropathy: an observational retrospective pilot study. *PeerJ*, 2020; 8: e10130.
13. PEI, G., et al. Prognostic value of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) in IgA nephropathy patients. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 877794.
14. RAJASEKARAN, A., et al. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2021; 361(2).
15. RAN, L., et al. Circulating soluble CD30 is associated with renal tertiary lymphoid structures and the progression of IgA nephropathy. *Clinica Chimica Acta*, 2024; 557.
16. TESAR, V., et al. Challenges in IgA nephropathy management: an era of complement inhibition. *Kidney International Reports*, 2023; 8(9).
17. TIAN, Z.Y., et al. Prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol in IgA nephropathy and establishment of nomogram model. *Frontiers in Endocrinology*, 2023; 14: 1037773.

18. XIA, M., et al. Coagulation parameters are associated with the prognosis of immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrology*, 2020; 21(1): 447.
19. YANG, X., et al. Urinary matrix metalloproteinase 7 and prediction of IgA nephropathy progression. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020; 75(3).
20. ZHAI, Y., et al. Elevated serum chloride levels contribute to a poor prognosis in patients with IgA nephropathy. *Journal of Immunology Research*, 2021; 3598135.
21. ZHANG, K., et al. Is serum hemoglobin level an independent prognostic factor for IgA nephropathy?: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Renal Failure*, 2023; 45(1).
22. ZHENG, Y., et al. Single-cell transcriptomics reveal immune mechanisms of the onset and progression of IgA nephropathy. *Cell Reports*, 2020; 33(12).