

renal (quantificação da proteinúria, creatinina, ureia e ácido úrico plasmáticos, depuração de creatinina e débito urinário); lesão/inflamação renal por análise histopatológica (hipercelularidade, espessamento da membrana basal glomerular e expansão da matriz mesangial); influxo de macrófagos, apoptose e expressão de iNOS (imuno-histoquímica). Os dados foram submetidos à Análise de Variância ou teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado (nível de significância $p < 0,05$). **Resultados:** Comparados ao grupo controle, os animais artríticos apresentaram elevação da creatinina, ureia e ácido úrico plasmáticos e redução da depuração de creatinina, bem como aumento de macrófagos e da expressão glomerular e tubulointerstitial de caspase-3 e iNOS. O tratamento com losartan reverteu o aumento da creatinina plasmática, elevou a depuração de creatinina, e reduziu o número de macrófagos e a iNOS glomerular, comparado ao grupo artrítico. Porém, aumentou a inflamação no tecido renal, comparado ao grupo controle. Os demais parâmetros não diferiram significativamente entre os grupos. **Conclusão:** Os danos causados pela AR ao sistema renal são mediados pela angiotensina. Esse estudo poderá contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na manifestação extra-articular da doença, e o desenvolvimento de terapias contra a lesão renal em pacientes acometidos pela AR. Processo FAPESP 2017/18730-6

AO:21

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: PAPEL DAS TOXINAS URÊMICAS, P-CRESIL SULFATO, INDOXIL SULFATO E FOSFATO INORGÂNICO NA FORMAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS ENDOTELIAIS

Autores: Giane Favretto, Célia Regina Cavichiolo Franco, Maria Aparecida Dalboni, Paulo Cezar Gregório, Regiane Stafim da Cunha, Bruna Bosquetti, Andréa Emilia Marques Stingenhen.

Universidade Federal do Paraná.

Na doença renal crônica (DRC) a exposição constante do endotélio a toxinas urêmicas, está intimamente relacionada a disfunção endotelial e liberação de micropartículas endoteliais (MPE). Neste panorama, as MPE podem atuar como partículas pró-inflamatórias e pró-coagulantes, através da interação com monócitos, e desta forma contribuir para a progressão da doença cardiovascular (DCV) nos pacientes com DRC. O objetivo do presente estudo foi avaliar *in vitro* a capacidade das toxinas urêmicas P-cresil sulfato (PCS), indoxil sulfato (IS) e fosfato inorgânico (Pi), na indução de formação de MPE. Para tanto células endoteliais humanas foram tratadas com PCS, IS e Pi nas concentrações de 2,6 mg/L, 236mg/L e 3mM respectivamente. A viabilidade celular e a morfologia das MPE foram avaliadas pelos ensaios de MTT e microscopia eletrônica de varredura (MEV) respectivamente. A extração de MPE foi realizada pelo método de ultracentrifugação (100.000 g por 1h). A caracterização e quantificação das MPE foram realizadas através dos ensaios de nanosight e citometria de fluxo (FACS), respectivamente. A viabilidade celular reduziu significativamente em células tratadas com PCS ($p < 0,05$), IS ($p < 0,001$), e Pi ($p < 0,05$). A MEV evidenciou o aumento de material particulado de vários diâmetros sobre o corpo das células endoteliais. As análises obtidas pelo nanosight demonstraram um diâmetro médio das partículas de 155 nm para PCS, 175 nm para IS e 215 nm para Pi, característico de MPE. A quantificação e caracterização através de FACS (CD144 Alexa Fluor, CD31PE, CD41 FITC, CD 161 PECy5) demonstrou um aumento significativo do número de MPE após tratamento das células com PCSm ($p < 0,01$) e Pi ($p < 0,005$) em comparação com o controle positivo (células endoteliais acrescidas de 1mM do íon Ca^{2+}). Nossos resultados demonstram que o ambiente urêmico contribui significativamente para a liberação de MPE, o que pode hipoteticamente implicar na progressão da DCV, relacionada a DRC.

AO:22

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA REPOSIÇÃO DE AKLOTHO RECOMBINANTE SOBRE A REMODELAÇÃO MIOCÁRDICA EM MODELO EXPERIMENTAL DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Autores: Paulo Giovanni de Albuquerque Suassuna, Paula Maroco Cherem, Júlio César Moraes Lovisi, Bárbara Bruna Castro, Melani Ribeiro Custódio, Hélady Sanders Pinheiro, Rogério Baumgratz de Paula.

Universidade Federal de Juiz de Fora.

Introdução: A Morte Súbita Cardíaca é a principal causa de morte na diálise, sendo consequência da presença de miocardiopatia relacionada à Doença Renal Crônica (DRC). Dentre os mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia, destaca-se o Distúrbio Mineral e Ósseo da DRC com a presença de hiperfosfatemia, níveis elevados de FGF23 e baixos níveis de α Klotho. Evidências sugerem que a reposição de α Klotho teria efeito protetor sobre o miocárdio, porém por mecanismos ainda pouco entendidos. **Objetivo:** Avaliar o efeito da reposição de α Klotho recombinante sobre a remodelação miocárdica em modelo experimental de DRC. **Métodos:** Estudamos 30 ratos Wistar machos de 12 semanas, divididos em 3 grupos: Controle (sham), DRC e DRC-kl. Os animais foram submetidos à cirurgia (sham ou nefrectomia 5/6) e tratados da 4ª a 8ª semana com α Klotho recombinante (0.01mg/kg, SC, 48/48h) ou PBS. Na 8ª semana, foram realizados ecocardiograma, dosagem de creatinina, cálcio, fósforo, PTHi, FGF23 e α Klotho. Após perfusão, o coração foi retirado, pesado e fixado para processamento histológico. A remodelação miocárdica foi avaliada pela ecocardiografia e histomorfometria. **Resultados:** Houve aumento da creatinina (Sham: $0,28 \pm 0,06$; DRC: $0,56 \pm 0,07$; DRC-KL: $0,61 \pm 0,06$ mg/dl; $p < 0,0001$) e queda do clearance de creatinina (Sham: $2,0 \pm 0,5$; DRC: $1,0 \pm 0,3$; DRC-KL: $1,0 \pm 0,15$ ml/min; $p < 0,0001$) nos grupos com DRC. Nos grupos com DRC houve aumento da fração excretada de fósforo (Sham: $8,96 \pm 1,6$; DRC: $19,42 \pm 5,5$; DRC-KL: $24,29 \pm 7,0\%$; $p < 0,0001$); de PTHi (Sham: $502,3 \pm 155,1$; DRC: $796,3 \pm 359,7$; DRC-KL: $1031,0 \pm 489,3$ pg/ml; $p < 0,05$) e FGF23 (Sham: $134,9 \pm 40,7$; DRC: $208,8 \pm 32,6$; DRC-KL: $206,5 \pm 46,8$ mg/dl; $p < 0,05$), e redução dos níveis de α Klotho circulante (Sham: $162,0 \pm 50,3$; DRC: $37,4 \pm 37,2$; DRC-KL: $46,0 \pm 26,4$ pM; $p < 0,0001$). Na avaliação da remodelação miocárdica, foi observado aumento da razão peso coração/tíbia (Sham: $18,5 \pm 2,0$; DRC: $19,0 \pm 1,7$; DRC-KL: $17,4 \pm 1,8$ mg/mm; $p = 0,059$) e espessura das paredes do VE (Sham: $1,39 \pm 0,1$; DRC: $1,54 \pm 0,89$; DRC-KL: $1,41 \pm 0,08$ mm; $p < 0,017$) nos grupos com DRC, porém com redução no grupo tratado com α Klotho. Observou-se também redução do diâmetro dos cardiomiócitos (Sham: $14,23 \pm 0,98$; DRC: $21,55 \pm 0,89$; DRC-KL: $17,52 \pm 1,0$ µm; $p < 0,0001$) e da área de fibrose intersticial (Sham: $2,29 \pm 0,44$; DRC: $3,93 \pm 0,89$; DRC-KL: $1,87 \pm 0,3\%$; $p = 0,008$) no grupo tratado. **Conclusão:** A reposição de α Klotho recombinante foi eficaz na redução da remodelação miocárdica induzida pela DRC, reforçando a importância desta via na fisiopatologia da MCP urêmica.

AO:23

EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Autores: Thaís R. Moreira, Djuli Milene Hermes, Milena Artifon, Francisco Jose Verissimo Veronose, Cristina Karohl.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Introdução: Estudos recentes demonstraram que o equilíbrio da microbiota intestinal é afetado na doença renal crônica (DRC), ocasionando o quadro de disbiose intestinal. A disbiose intestinal foi associada com complicações metabólicas como acúmulo de toxinas urêmicas, progressão da DRC, inflamação e risco cardiovascular. **Objetivo:** Avaliar o uso de probióticos em fatores associados com a progressão da DRC. **Métodos:** Estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo registrado no Clinical Trials (NCT03400228). A amostra consistiu de 30 pacientes com DRC estágios 3 a 5, com função renal estável e índice proteína/creatinina $\geq 0,5$. Os pacientes foram randomizados para receber suplemento de probiótico (combinação de Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis na concentração de 2×10^9 unidades formadoras de colônia) ou placebo (Maltodextrina). Todos os pacientes receberam uma orientação de consumir 2 sachês por dia do probiótico ou do placebo (maltodextrina). Protocolo do estudo envolveu período de washout por 4 semanas e após intervenção ou placebo por 24 semanas. Marcadores de função renal, proteína C reativa (PCR), marcadores do metabolismo mineral, perfil lipídico e hábito intestinal foram aferidas no basal e no final das 24 semanas do estudo. **Resultados:** Dos 30 pacientes incluídos, 20 completaram as 24 semanas do estudo, sendo 10 no grupo intervenção e 10 no grupo placebo. Após o uso de probiótico houve aumento na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ($p < 0,001$) e diminuição nos níveis séricos de creatinina ($p < 0,001$), ureia ($p = 0,015$), proteína C reativa ($p = 0,03$), hormônio da paratireóide ($p = 0,03$) e potássio ($p = 0,012$) no grupo probiótico comparado ao placebo. O efeito do probiótico na TFGe e na diminuição dos níveis séricos de creatinina, ureia e proteína C reativa permaneceu significativo após análise de regressão multivariada. Não houveram diferenças significativas nos parâmetros urinários de proteinúria entre os grupos. Sintomas de constipação ($p < 0,001$) e consistência fecal ($p = 0,016$) apresenta-

ram melhora no grupo intervenção versus placebo. **Conclusão:** A suplementação de probióticos melhorou os marcadores de função renal e reduziu inflamação, além de auxiliar na melhora dos sintomas de constipação intestinal em pacientes com DRC.

AO:24

EFEITO DO FRUTOOLIGOSSACARÍDEO NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES NA FASE NÃO DIALÍTICA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Autores: Rachel Gatti Armani Linger, Christiane Ishikawa Ramos, Valeria Hong, Jose Luiz Cassiolato, Luiz Aparecido Bortolotto, Lilian Cuppari, Maria Eugênia Fernandes Canziani.

Universidade Federal de São Paulo.

Introdução: Toxinas urêmicas derivadas da microbiota, p-cresil sulfato (PCS) e indoxil sulfato (IS), têm sido associadas com aumento do risco cardiovascular na doença renal crônica (DRC). Isto encorajou a investigação de abordagens alternativas para modular a microbiota intestinal com consequente atenuação da produção de toxinas, inflamação e disfunção endotelial. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do prebiótico frutooligossacarídeo (FOS) sobre marcadores de disfunção endotelial em pacientes com DRC na fase não dialítica. **Métodos:** Estudo randomizado, duplo-cego e controlado de 3 meses, que incluiu 46 pacientes com DRC não diabéticos [52% homens; 57,6±14,4 anos; eGFR: 21,3±7,3 mL/min/1,73 m²]. Intervenção e placebo consistiram na administração de 12g/dia de FOS ou maltodextrina, respectivamente. PCS e IS foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência. A interleucina 6 (IL6) foi avaliada pelo ensaio ELISA. A disfunção endotelial foi acessada através do fator I alfa derivado do estroma (SDF1α), óxido nítrico (NO) sérico e dilatação mediada pelo fluxo (FMD). **Resultados:** Quando comparados aos pacientes do grupo controle, aqueles do grupo tratado eram mais velhos (53,4±16,0 vs 61,9±11,4, $p=0,04$), recebiam menos beta bloqueador (26% vs 52%, $p=0,07$), tinham menores níveis séricos de triglicérides (135 mg/dL vs 151 mg/dL, $p=0,09$) no início do estudo. Durante a intervenção, função renal, hemoglobina, perfil glicêmico, eletrólitos, permaneceram estáveis nos 2 grupos. Foi observada uma tendência de queda nos níveis séricos de PCS (52,86±30,68 vs 43,06±32,43 mg / L, $p=0,07$) no grupo tratado. No que diz respeito à inflamação, PCR não mudou e IL6 diminuiu apenas no grupo tratado (2,77 pg/mL vs 2,57 pg/mL, $p=0,04$). Não houve diferença nos níveis de NO, SDF1α e FMD. Em uma análise exploratória incluindo apenas pacientes com endotélio menos lesado no início do estudo (FMD ≥ 2,2% mediana), observamos que o grupo tratado apresentou valores significativamente mais elevados de FMD após 3 meses (efeito de grupo $p=0,09$, efeito de tempo $p=0,095$, $p=0,04$). **Conclusão:** Não houve efeito do FOS sobre a função endotelial na população estudada. No entanto, em pacientes com endotélio menos danificado, pudemos observar uma melhora da dilatação endotelial no grupo tratado, o que poderia sugerir um potencial impacto do FOS na recuperação da função endotelial.

AO:25

OSTEOPROTEGERINA: UM FORTE E INDEPENDENTE MARCADOR DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIOS 3 A 5

Autores: Gustavo Lenci Marques, Giovana Memari Pavanelli, Luisa Penso Moraes, Shirley Hayashi, Miguel Carlos Riella, Marcia Olandoski, Bengt Lindholm, Marcelo Mazza do Nascimento.

Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Introdução: A osteoprotegerina (OPG) regula a massa óssea através da inibição da diferenciação e a ativação dos osteoclastos, podendo também atuar na calcificação vascular. Níveis séricos elevados de OPG em pacientes com doença renal crônica (DRC) estão associados a calcificação de aorta e aumento da mortalidade. **Objetivo:** Avaliar o valor preditivo de mortalidade da OPG em pacientes com DRC estágios 3-5, acompanhados por 5 anos. **Métodos:** Foi avaliada a relação entre OPG e mortalidade (geral e devido a causa cardiovascular) em 143 pacientes com DRC nos estágios 3-5. Marcadores de metabolismo mineral (incluindo o fator de crescimento de fibroblastos-23[FGF-23]), inflamação (proteína C reativa de alta sensibilidade [PCR-as] e interleucina-6 [IL-6]), e espessamento médio-intimal (EMI) na carótida comum, foram medidos no início do estudo e foi determinada correlação com os níveis de OPG.

Os valores de corte foram definidos pelas curvas ROC para todas as causas de mortalidade. Resultados: Níveis de OPG foram positivamente associados a IL-6 ($r=0,44$), FGF-23 ($r=0,26$), PCR-as ($r=0,27$), troponina I ($r=0,55$) e EMI ($r=0,39$), ($p<0,01$). A análise de Kaplan-Meier mostrou taxas de sobrevivência significativamente menores com níveis basais mais elevados de OPG para causas gerais de mortalidade e mortalidade cardiovascular ($p<0,0001$). O modelo de Cox demonstrou que a OPG (em pg/mL; hazard ratio [HR]=1.07, 95%CI=1.02-1.13 e HR=4.46, 95%CI=1.4-13.5, respectivamente) e a diálise (HR=3.53, 95%CI=1.33-9.33 e HR=5.71, 95%CI=1.17-27.93, respectivamente) são as únicas variáveis independentemente associadas com o aumento do risco de morte por causas gerais e cardiovasculares. **Conclusão:** Níveis séricos elevados de OPG estão associados com inflamação e marcadores de metabolismo mineral, sinais de aterosclerose, e mortes por problemas cardiovasculares em pacientes com DRC em estágios 3-5. A OPG é um forte e independente preditor de mortalidade cardiovascular nessa população.

DOENÇAS GLOMERULARES

AO:26

SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA: EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE ESTUDO BRASILEIRO DE MAT E SHUA (SHUABRASIL)

Autores: Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa, Maria Izabel de Holanda, Michele Káren dos Santos Tino, Renato George Eick, Gustavo Dantas, Lilian Monetiro Pereira Palma.

Hospital Federal de Bonsucesso.

A Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) é uma doença rara causada por uma desregulação da via alternativa do complemento e caracterizada por microangiopatia trombótica (MAT). A incidência, perfil genético, apresentação e evolução desta doença ainda não são conhecidos no Brasil. **Objetivo:** relatar uma série de casos de pacientes com diagnóstico de SHUa de diferentes regiões do Brasil. **Método:** Foram avaliados dados epidemiológicos, hematológicos, função renal, nível de C3, tipo de tratamento, resposta terapêutica e análise genética de todos os pacientes nos centros participantes do SHUaBrasil: Hospital Federal de Bonsucesso (RJ), Unicamp e Clínica do Rim (Campinas-SP), Hospital Moinhos de Vento e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), Hospital Materno-Infantil de Goiania (GO) e Hospital Memorial São José (Recife-PE). Resultados: Foram incluídos 34 pacientes: 16 do Rio de Janeiro, 6 de Porto Alegre, 6 de Campinas, 5 de Goiânia e 1 de Recife. Vinte e um pacientes (62%) do sexo feminino, 23 (67%) brancos, a média de idade ao diagnóstico de 16 anos? (6 m-43 a), sendo 14 (41%) com primeira manifestação antes de 18 anos de idade (6 deles no primeiro ano de vida). Dos quatro pacientes transplantados renais, três tiveram perda de enxerto renal previamente. Sete pacientes (21%) haviam apresentado um episódio de MAT anteriormente e em 57% dos pacientes uma condição amplificadora do complemento (CAC) foi identificada na apresentação. Dos 26 pacientes com dosagem de C3 disponível, 61% o C3 encontrava-se baixo. Vinte e nove (87%) dos pacientes necessitaram de diálise. O tratamento inicial foi plasma e/ou plasmáfereze em 23 (67,6%) pacientes e 31 (91%) pacientes fizeram uso de bloqueador de complemento terminal, eculizumabe. Dezenove pacientes 61% recuperaram função renal. Vinte e nove (85%) pacientes tiveram a análise genética realizada até o presente momento, sendo 27(93%) pacientes com resultado disponíveis e segundo o KDIGO: 11 (41%) pacientes com variantes patogênicas, 4 (15%) provavelmente patogênicas, 7 (26%) com significado incerto, 2 (7,5%) provavelmente benigna e 3 (11%) negativas. **Conclusão:** A análise da série de casos do grupo SHUaBrasil mostrou que, assim como na literatura internacional, a maioria dos pacientes necessitou de terapia de substituição renal. Nesta série, 41% dos pacientes apresentaram uma variante genética considerada patogênica e estes achados reforçam a importância de se criar um registro de casos de SHUa no país.