

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ALTERAÇÕES URINÁRIAS ASSINTOMÁTICAS EM PORTADORES
DO ANTICORPO PARA O VÍRUS DA HEPATITE C**

AUTORA: CINTHIA KRÜGER SOBRAL VIEIRA

ORIENTADOR: DR.LUIZ FELIPE SANTOS GONÇALVES

Porto Alegre, 1999

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves, orientador, amigo e colega de muitos anos de convívio na jornada diária, por ter aceitado a idéia inicial do trabalho proposto e acreditado que o mesmo poderia ser concluído. Passei a admirá-lo mais ainda pela competência profissional, disponibilidade e pelas várias considerações críticas que contribuíram para a elaboração final desta dissertação.

À Dra. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves pelo despertar e reforçar uma vontade de concluir este trabalho e por ter contribuído com várias idéias e linhas de pesquisa (desafios) na nefrologia .

Ao Dr. Jarbas Oliveira pela atenção, disposição, críticas e contribuições na análise dos dados laboratoriais.

À acadêmica Patrícia Ceccon pela dedicação, interesse quanto à realização dos exames laboratoriais, sempre preocupada com a qualidade dos mesmos.

Aos acadêmicos de medicina, Alexandre Mussato, Álvaro Paiva Netto, Letícia Ribeiro, Carlo Faccin e Mariane Lacerda que muito contribuíram com a aplicação do protocolo e coleta de dados de história, com muita responsabilidade.

Às bioquímicas Neide Ries Pereira da Silva e Joisa Lins Camargo que contribuíram sempre no tempo hábil na realização dos exames de urina e microalbuminúria, respectivamente.

Ao Carlos, Rafael e Gabriela pela sensibilidade de abrir mão de momentos de convívio familiar para facilitar esta realização.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Alterações urinárias assintomáticas	3
1.2. Exame qualitativo de urina	3
1.2.1. Análise física - química da urina	3
1.2.1.1. Hemoglobinúria.....	4
1.2.1.2. Mioglobinúria.....	4
1.2.1.3. Proteinúria.....	5
1.2.2. Sedimento urinário.....	5
1.2.2.1. Cilindrúria.....	6
1.2.2.2. Hematúria.....	7
1.3. Testes de avaliação de lesão tubular.....	7
1.4. Hepatite C	9
1.4.1. Caracterização do vírus.....	10
1.4.2. Transmissão viral.....	11
1.4.3. Diagnóstico	11
1.4.3.1. Marcadores virais.....	11
1.4.3.2. Manifestações da doença.....	12

1.4.3.3. Manifestações renais	13
1.5. Objetivos.....	15
1.5.1. Geral.....	15
1.5.2. Específicos.....	16
2.MATERIAL E MÉTODOS.....	16
2.1. Delineamento do estudo.....	16
2.2. Características do estudo.....	16
2.3. Amostra estudada.....	17
2.3.1. Seleção da amostra.....	17
2.3.2. Critérios de inclusão.....	17
2.3.3. Critérios de exclusão.....	18
2.4. Metodologia	18
2.5. Material e técnicas utilizadas.....	19
2.6. Definição das variáveis.....	20
2.7. Análise estatística.....	21
3.RESULTADOS.....	22
3.1. Características da amostra.....	22
3.1.1.Dados demográficos e características clínicas	23
3.1.2.Dados laboratoriais séricos.....	24
3.2. Dados laboratoriais urinários.....	25
3.3. Associação entre as anormalidades urinárias.....	26
3.4. Dados demográficos, clínico-laboratoriais e presença de anormalidades urinárias.....	27
3.4.1. Hematúria.....	27
3.4.2. Proteinúria.....	28

3.4.3. Cilindrúria.....	29
3.4.4. Elevação do índice microalbuminúria/ creatininúria...	30
3.4.5. NAG elevada.....	31
4. DISCUSSÃO.....	31
4.1. Características da amostra.....	31
4.1.1. Dados demográficos e características clínicas.....	32
4.1.2. Dados laboratoriais séricos.....	36
4.2. Dados laboratoriais urinários.....	40
4.2.1. Hematúria.....	40
4.2.2. Proteinúria.....	44
4.2.3. Cilindrúria.....	46
4.2.4. Microalbuminúria.....	47
4.2.5. NAG.....	48
4.3. Associação entre as anormalidades urinárias.....	49
4.4. Dados demográficos, clínico-laboratoriais e presença de anormalidades urinárias.....	52
4.5. Hepatite C e nefropatia.....	54
5. CONCLUSÕES.....	61
6. BIBLIOGRAFIA.....	62
ANEXOS.....	77
ANEXO 1- CONSENTIMENTO INFORMADO - grupo VHC +.....	77
ANEXO 2- CONSENTIMENTO INFORMADO - grupo VHC -	79
ANEXO 3- FICHA PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO	81

LISTA DE ABREVIATURAS

VHC	vírus da hepatite c
ANTI VHC	anticorpo para o vírus da hepatite C
AINE	antiinflamatório não esteróide-
NAG	N-acetil-Beta-glucosaminidase
AST	aspartato aminotransferase
ALT	alanina aminotransferase
GGT	gamaglutamiltranspeptidase
HNANB	hepatite não A não B
RBP	proteína carregadora de retinol
RNA	ácido ribonucleico
PCR	reação em cadeia da polimerase
RIBA	imunoensaio recombinante
GN	glomerulonefrite
GNMP	glomerulonefrite membrano proliferativa
GESF	glomeruloesclerose segmentar e focal
GNM	glomerulonefrite membranosa
UACR	índice de microalbuminúria/creatininúria
UACRALT	índice elevado de microalbuminúria/creatininúria
NAGALT	NAG elevada
HEMPROT	hematúria ou proteinúria
HEMUACR	hematúria e ou microalbuminúria elevada
TEAU	taxa de excreção de albumina urinária
CAU	concentração de albumina urinária
AU/CR	índice albumina urinária/creatinina urinária
DNA	ácido desoxiribonucleico
ELISA	teste de enzima imunoensaio

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - PREVALÊNCIA DO ANTI VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NA AMÉRICA LATINA.....	9
QUADRO 2 - DEFINIÇÕES DE HEMATÚRIA EM CRIANÇAS E ADULTOS.....	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS GRUPOS.....	23
TABELA 2	DADOS LABORATORIAIS SÉRICOS.....	24
TABELA 3	DADOS LABORATORIAIS URINÁRIOS	25
TABELA 4	ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ANORMALIDADES URINÁRIAS.....	26
TABELA 5	DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS E HEMATÚRIA...27	
TABELA 6	DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, LABORATORIAIS E PROTEINÚRIA.28	
TABELA 7	DADOS DEMOGRÁFICOS,CLÍNICOS,LABORATORIAIS E CILINDRÚRIA.....29	
TABELA 8	DADOS DEMOGRÁFICOS,CLÍNICOS,LABORATORIAIS E UACRALT.....30	
TABELA 9	DADOS DEMOGRÁFICOS,CLÍNICOS,LABORATORIAIS E NAGALT.....31	
TABELA 10	CORRELAÇÃO DE PROTEINÚRIA - FITA REAGENTE.....	44

RESUMO

Vários estudos associam a infecção crônica pelo vírus da hepatite C a manifestação extra-hepáticas incluindo glomerulonefrite membranoproliferativa. A prevalência de anormalidades urinárias associadas a esta infecção ainda é controversa. Este trabalho tem por objetivo investigar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em doadores de sangue com anti VHC positivo.

No período de Julho de 1997 a Março de 1998 foram avaliados 58 doadores de sangue anti VHC + (41 homens e 17 mulheres; com idade média de 34 anos) e 128 doadores VHC -, considerado grupo controle (93 homens e 35 mulheres; com idade média de 31 anos). Todos foram questionados quanto à história prévia de doenças sistêmicas, do trato urinário, uso de drogas (incluindo AINE e uso de analgésico), transfusão de sangue, fumo e uso de álcool.

O anti VHC foi medido pela técnica de enzima imunoensaio, de segunda geração (Abbot Laboratories). As amostras de urina foram inicialmente rastreadas utilizando-se fitas Combur 10 (Boehringer). A microalbuminúria foi medida pela imunoturbidimetria (Bayer, kit 6813) e a NAG foi medida pela técnica de espectrofotometria (SIGMA N 9376).

Hematúria assintomática foi definida como ≥ 5 hemácias no sedimento urinário, proteinúria com o aparecimento de 1+ na fita reagente; cilindrúria quando foi visualizado qualquer tipo de cilindro; microalbuminúria alterada quando foi >16 mg/l; relação microalbuminúria/creatininúria elevada quando >15 mg/g e a NAG urinária elevada, quando os valores estavam $> 5,6$ U/g de creatinina na urina.

Na análise estatística utilizou-se um nível de significância de 95% ($p=0,05$). Verificou-se que a cor branca e o sexo masculino predominaram nos dois grupos, o grupo VHC + apresentou uma frequência significativamente aumentada em relação ao uso de AINE ($p= 0,003$), álcool ($p < 0,001$), transfusão ($p= 0,006$) e drogas ($p < 0,001$) quando comparado ao grupo VHC -. No grupo VHC + as enzimas hepáticas estavam significativamente mais elevadas (AST $p=0,004$, ALT $p < 0,001$), assim como as médias de GGT ($p= 0,004$).

Concluimos que o grupo anti VHC + em estudo não apresenta anormalidades urinárias significativas comparativamente com o grupo controle. A prevalência de hematúria e proteinúria nos grupos VHC + e VHC - foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,4% x 5,5%, sem diferença estatística entre os dois grupos. As médias da microalbuminúria nos dois grupos foram respectivamente ($10,5 \pm 22,5$; $8,7 \pm 12,2$, $p= 0,560$) e a da NAG ($3,2 \pm 1,8$; $4,2 \pm 3,3$, $p= 0,232$). Constatamos uma associação estatisticamente significativa entre a presença de hematúria e proteinúria ($p= 0,011$), proteinúria e cilindrúria ($p < 0,001$), proteinúria e índice de elevado de microalbuminúria ($p < 0,001$), NAG e índice de microalbuminúria elevado ($p= 0,02$); hematúria e sexo feminino ($p < 0,001$), níveis de GT elevados nos indivíduos com proteinúria ($p=0,038$) e uma associação entre NAG e tabagismo ($p=0,004$).

SUMMARY

Extra- hepatic manifestations of hepatitis C virus (HCV) infection have been reported in particular in patients with glomerulonephritis, but the exact prevalence of urinary abnormalities in patients with this infection is unknown. The present study was undertaken to investigate the prevalence of asymptomatic urinary abnormalities in anti HCV positive blood donors .

From July 1997 to March 1998, 58 anti VHC positive blood donors (41 male and 17 female, mean age 34 years) and 128 anti HCV negative blood donors considered control group (93 male and 35 female, mean age 31 years) were studied .

All of them were questioned regarding past history of systemic and renal diseases, drug use (including NEAI and analgesic use), blood transfusion, smoking and alcohol use.

Anti HCV was measured using a second-generation enzyme immunoassay (Abbot Laboratories). Urine samples were initially screened using Combur 10 test (Boehringer). Microalbuminuria was measured by immunoturbidimetry (Bayer kit 6813) and NAG was measured by spectrophotometric assay (SIGMA N 9376).

Asymptomatic hematuria was defined as ≥ 5 red cells in urinary sediment; proteinuria was tested with a dipstick by the presence of 1+; cilindruria was defined by the appearance of any cast, high level of microalbuminuria when the value was >16 mg/l, high microalbuminuria/creatinine ratio by >15 mg/g and high level of NAG $> 5,6$ U/g creatinine.

For all statistical analysis was used a 95% significance level ($p= 0,05$).

Male gender and Caucasian were more prevalent in the two groups. The HCV + group presented a significant frequency in NEAI use ($p= 0,003$), alcohol ($p<0,001$), transfusion ($p= 0,006$) and drugs ($p< 0,001$) when compared to HCV - group. In HCV+ group the hepatic enzymes were at higher levels (AST $p=0,004$, ALT $p < 0,001$), as GGT mean ($p= 0,004$).

In conclusion, the data suggest that the anti HCV + group in study does not have significant urinary abnormalities when compared to the control group. The prevalence of hematuria and proteinuria in the two groups HCV + e HCV- was respectively 12,0% x 9,4% and 5,4% x 5,5%, without any statistically difference between them. The microalbuminuria means in the two groups were ($10,5 \pm 22,5$; $8,7 \pm 12,2$, $p= 0,560$) and NAG ($3,2 \pm 1,8$; $4,2 \pm 3,3$, $p= 0,232$). It was observed a significant statistic association between hematuria and proteinuria ($p= 0,011$), proteinuria and cilindruria ($p<0,001$), proteinuria and microalbuminúria / creatinine ratio($p<0,001$), NAG and high level of microalbuminuria ($p= 0,02$); hematuria and female sex ($p<0,001$), high levels of GGT in patients with proteinuria ($p=0,038$) and association between NAG and smoking ($p=0,004$).

1- INTRODUÇÃO

As hepatites virais passaram a ser melhor compreendidas nos últimos anos graças à aplicação dos novos conhecimentos de biologia e genética moleculares, sendo as estruturas dos vírus extensamente estudadas (37, 85, 96). Após a descoberta do antígeno Austrália por Blumberg em 1965 vários outros marcadores para hepatite B passaram a ser detectados no soro de pacientes, assim como ocorreu para a hepatite A. A partir de 1974 entretanto, ficou evidente a existência de outro ou outros vírus causadores de hepatite, com marcadores negativos tanto para hepatite A e B passando - se a utilizar o termo hepatite não A não B (HNANB) (20). Apenas em 1989, graças aos estudos realizados por Choo e Cols (15) e Kuo e Cols (60), com a utilização de uma técnica de DNA complementar recombinante (cDNA), e utilizando o plasma de chimpanzés foi identificado o genoma de um dos vírus da HNANB, o qual denominaram vírus da hepatite C (VHC). Desenvolveu-se a seguir uma técnica para detecção de seu anticorpo (anti VHC) através do emprego de polipeptídeo viral purificado derivado de técnica recombinante em fungo e que expressava uma pequena parte do genoma do VHC (57). Através do emprego dessa técnica de pesquisa do anti VHC, observou-se que o VHC é a causa predominante das hepatites pós-transfusões em todo o mundo.

Glomerulonefrites ou glomerulopatias são termos que têm sido utilizados indistintamente para designarem patologia glomerular, porém alguns autores preferem o primeiro para definir alterações inflamatórias. Elas são denominadas de

primárias quando restritas ao rim, geralmente idiopáticas e secundárias quando fazem parte de alterações multissistêmicas (81).

Três passos são fundamentais para definir o diagnóstico, manejo e prognóstico das glomerulopatias: reconhecer a síndrome, delinear o modelo morfológico do dano glomerular e elucidar se a alteração renal é limitada ao rim ou associada à doença sistêmica (40).

Cinco formas de apresentação clínica de glomerulopatia são descritas: síndrome nefrítica aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome nefrótica, alterações assintomáticas do sedimento urinário (hematúria e proteinúria) e glomerulonefrite crônica (71).

A infecção crônica pelo VHC está associada a várias doenças extra-hepáticas e no rim destacam-se três entidades clínico-patológicas: glomerulonefrite proliferativa crioglobulinêmica, glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulonefrite membranosa, classificadas como doenças induzidas por imunocomplexos (71). Dados de anormalidade no sedimento urinário em pacientes com infecção crônica pelo VHC são variáveis na literatura: 9,1% (hematúria microscópica) (53), 9,4% (hematúria microscópica glomerular e não glomerular) (65); 12,2 % (microhematúria e proteinúria) (5).

1.1. Alterações urinárias assintomáticas

As alterações urinárias assintomáticas podem ser definidas como hematúria assintomática, microscópica ou macroscópica, persistente ou recorrente com ou sem

proteinúria anormal, porém nunca em nível nefrótica. Nesta circunstância a função renal é normal e a hipertensão arterial está ausente (40).

A presença de alterações urinárias assintomáticas pode ser uma manifestação inicial de glomerulopatia (40) .

1. 2 . Exame Qualitativo de Urina

O exame qualitativo de urina é fundamental para o diagnóstico de alterações urinárias assintomáticas sendo um importante teste para a avaliação das doenças do trato urinário.

O exame qualitativo de urina inclui o exame de: características físicas, tais como cor, aparência e densidade; características químicas que incluem pH, proteína, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio e nitritos; e estruturas microscópicas no sedimento (33, 43).

1.2.1. Análise físico química da urina

A amostra de urina, preferencialmente a primeira da manhã, é coletada e encaminhada ao laboratório.

As tiras reagentes como testes únicos ou múltiplos, possibilitam que o procedimento de análise das características químicas da urina seja rápido e sensível (42).

1.2.1.1. Hemoglobinúria

Hemoglobinúria é definida como a presença de hemoglobina livre na urina como resultado da hemólise intravascular, diferente da hemoglobinúria que ocorre devido à hematúria (11, 43).

Devemos suspeitar de hemoglobinúria quando o teste para sangue é positivo mas o exame microscópico não mostra hemácias, ou se o grau de positividade não corresponder ao número de hemácias no exame microscópico (11, 30).

A avaliação da presença de hemoglobinúria é um método simples e útil para detectar pacientes com hematúria. Os reagentes rotineiramente utilizados nas tiras testes dependem da ação da hemoglobina, semelhante à da peroxidase que catalisa a oxidação do peróxido presente nas mesmas. Estes testes detectam a presença de hemoglobina livre, mioglobina ou hemácias intactas (11, 43, 81).

O teste positivo para hemoglobina na urina na ausência de hemácias sugere rabdomiólise ou hemólise.(43)

1.2.1.2. Mioglobínúria

A Mioglobínúria é a presença de proteína *heme* do músculo estriado na urina. Ela tem a finalidade de reservar suprimentos de oxigênios e facilitar o movimento de oxigênio para dentro do músculo. A mioglobínúria ocorre nas condições que envolvem destruição muscular. (43)

1.2.1.3. Proteinúria

A quantidade de proteína excretada pelos rins é reduzida e normalmente não ultrapassa 150 mg/24 horas (40, 42). Cerca de 1/3 é constituído pela albumina e o restante por globulinas e proteínas de origem renal (glicoproteínas, proteína de Tamm Horsfall e proteínas de células epiteliais urinárias). (42)

A fita reagente detecta basicamente albumina e acusa falso positivo quando o pH está > que 7, urina muito concentrada ou contaminada com sangue. Uma urina muito diluída pode ocultar proteinúria significativa. Os testes com calor e ácidos (sulfosalicílico e tricloroacético) são sensíveis a todas as proteínas. (43, 44, 52)

A presença de proteinúria no exame de urina deve ser confirmada pela dosagem quantitativa de proteinúria em amostras coletadas em 24 horas ou através de cálculo da relação entre proteinúria/ creatininúria de uma amostra. (40, 43, 81)

1.2.2. Sedimento urinário

Embora o exame microscópico do sedimento urinário não avalie a função renal, ele pode indicar a presença de uma nefropatia e muitas vezes a natureza e extensão das lesões (81).

Normalmente um pequeno número de células e outros elementos formados podem ser detectados na urina, sendo que na presença de uma enfermidade, o número de elementos aumenta.

Os elementos formados encontrados na urina são: células do sangue (hemácias, leucócitos, linfócitos e células plasmáticas); células epiteliais do trato urinário (células tubulares, células transicionais e escamosa); células ou

microorganismos estranhos (bactérias, fungos, parasitas e células neoplásicas) e cristais (oxalato, fosfatos, uratos, drogas , etc.) (42,81).

1.2.2.1. Cilindrúria

Os cilindros são os elementos do sedimento urinário de maior importância na distinção entre nefropatia e doenças do trato urinário inferior e geralmente formados por uma aglutinação de células tendo uma matriz protéica.

O aparecimento de um cilindro hialino granuloso não tem significado patológico pois são constituídos em grande parte pela proteína de Tamm Horsfall. Cilindros largos chamados epiteliais ou céreos são formados nos túbulos coletores e resultam da estase urinária. Como geralmente esta estase reflete uma diminuição da função renal, eles são freqüentemente vistos em insuficiência renal, conhecidos como cilindros de insuficiência renal.

A presença de cilindro hemático sugere fortemente tratar-se de hematúria glomerular, assim como a presença de proteinúria, porém, nem sempre a proteinúria está presente nas glomerulopatias (40, 81).

1.2.2.2. Hematúria

Hematúria é a presença de hemácias na urina. Uma urina muito alcalina ou com densidade < 1007 poderá causar lise nas hemácias, com liberação de hemoglobina na urina. A presença deste tipo de hemoglobina torna difícil a distinção da verdadeira hemoglobinúria. Na microhematúria a quantidade de hemácias é tão

pequena que só pode ser detectada pelo método químico ou microscópico (42, 43, 81, 91).

A hematúria microscópica isolada pode ser uma manifestação de doença glomerular. As hemácias de origem glomerular são geralmente dismórficas quando examinadas por microscopia de contraste de fase (41).

Geralmente, as hemácias não são encontradas na urina e um achado de 1-2 hemácias / campo 400 x não deveria ser considerado anormal (23, 47, 62, 91, 99). Na prática médica diária tem-se considerado hematúria quando são encontradas na urina > 2 hemácias / campo 400x (35,106).

1.3. Testes de avaliação de lesão tubular

Enzimas produzidas nos bordos em escova dos túbulos proximais (alanina aminopeptidase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina e N - Acetil - Beta Glucosaminidase (NAG), têm sido utilizadas para a avaliação de toxicidade tubular nos casos de monitorização após o uso de meios de contraste e antibióticos nefrotóxicos (78, 89). A NAG fornece indícios precoces de disfunção tubular resultante de doença renal ou nefrotoxicidade. Falsos positivos são raros e sua atividade permanece elevada durante a doença ativa ou devido ao uso de drogas nefrotóxicas, mas cai a níveis normais na recuperação ou remoção do agente tóxico e agressor.

Em conjunto com outros testes a NAG consegue avaliar a atividade de doença tubular e prognóstico (78,89,101,105). Os valores de referência variam

segundo a idade, nos adultos os valores oscilam entre 0,4 – 5,6 U / g de creatininúria (48).

Moléculas com baixo peso molecular, menor que 25 quilodaltons, são filtradas com maior facilidade pela parede glomerular e, em condições de integridade tubular, são facilmente reabsorvidas. Os exemplos clássicos, de possível utilidade clínica são as beta 2 microglobulinas (Peso Molecular =11,9 quilodaltons) cuja concentração sérica é da ordem de 1 a 2,5 mg/ml, enquanto que na urina aparece em concentrações muito reduzidas, menores do que 100 mg / ml e a proteína carregadora de retinol (Retinol Binding Protein – RBP) com Peso Molecular = 17 quilodaltons, consideradas marcadores de doença tubular (40). As proteinúrias tubulares não atingem níveis tão elevados quanto as glomerulares e em geral não ultrapassam a 1 a 1,5 g /24 horas (40).

1.4. Hepatite C

A frequência mundial de hepatites pós-transfusões oscila entre 5-15%, sendo mais de 90% do tipo NANB (85) .

A prevalência do anti VHC em candidatos à doação de sangue na América Latina está representada no **quadro 1** (29, 85). A prevalência do anti VHC em doadores de sangue nos EUA é da ordem de 0.7% (85). No Banco de Sangue

Reunidos Ltda (Hospital Ernesto Dornelles) a incidência no ano de 1995 foi de 1,5% e no HCPA idem (dados não publicados).

QUADRO 1. PREVALÊNCIA DO ANTI VHC EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE NA AMÉRICA LATINA. (29)

PAÍS	N	%
ARGENTINA	106306	0,8
BRASIL	7557	1,6
COSTA RICA	450	0,0
CHILE	2000	0,9
EL SALVADOR	500	1,2
GUATEMALA	500	0,6
HONDURAS	500	0,8
MÉXICO	9566	1,0
NICARÁGUA	530	1,7
VENEZUELA	22427	0,7
URUGUAI	10127	0,6

Quadro publicado por Fay, O e col.(29)

1.4. 1.Caracterização do vírus

O VHC é o agente etiológico responsável por cerca de 90 - 95% das hepatites pós-transfusões, e por cerca de 50% das hepatites esporádicas, assim denominadas por serem soro- negativas, sem haver um meio de identificá-las (85). A classificação precisa do VHC ainda não foi bem definida, pois a sua seqüência possui pouca semelhança com outros vírus conhecidos (17). Outras evidências indicam que deva ser classificado na família Flaviridae, mas como um gênero separado dos flavivírus ou pestivírus, pois o VHC apesar de apresentar uma estrutura genômica geral semelhante a estes, em nível de seqüência, não se aproxima muito de nenhum deles. O genoma é composto por uma única cadeia de ácido ribonucleico (RNA), dividida em regiões que codificam as proteínas do nucleocapsídeo ou core (região C), do envelope (regiões E1 e E2), além de uma série de proteínas não estruturais (regiões NS1 a NS5). Algumas dessas regiões, em especial a E2 e a NS1 possuem segmentos muito variáveis, responsáveis pela enorme heterogeneidade do genoma viral. O VHC apresenta diversos genótipos (no mínimo 6 genótipos principais) com distribuição geográfica e características clínico epidemiológicas distintas, além das chamadas *quasi-especies*, que são variações do genoma do vírus em um mesmo indivíduo infectado (14).

1.4.2. Transmissão viral

É transmitida por via parenteral a drogaditos e profissionais de saúde, por transfusão de sangue e seus subprodutos. A transmissão sexual e perinatal e a contaminação de contactantes domiciliares são bastante incomuns, provavelmente

porque o vírus é pouco infectante e é necessária a passagem de grande quantidade de material contaminado (20, 25, 26). Não é conhecido o meio de transmissão das hepatites C esporádicas (85).

1.4.3. Diagnóstico

1.4.3.1. Marcadores virais

O marcador de infecção por VHC de uso rotineiro, o anti VHC, disponível na maioria dos laboratórios de análise é realizado pelo teste de enzima imunoensaio (ELISA). Os testes ELISA encontram-se disponíveis no mercado como ELISA 1 (1ª geração), ELISA 2 (2ª geração) e ELISA 3 (3ª geração) (17, 90, 96).

O ELISA 1 detecta anticorpos específicos contra o antígeno c100-3, que corresponde ao produto da parte da região NS3 e quase toda a região NS (regiões não estruturais) do vírus. Os anticorpos são detectados em média, entre 12-24 semanas após contato com o vírus (17, 90, 96).

O ELISA 2 detecta anticorpos a proteínas estruturais e não estruturais por diferentes regiões do genoma VHC C200, C33c, C22-3. O período de soroconversão é encurtado cerca de 10-20 dias comparando com ELISA 1 (17, 90, 96).

O ELISA 3 detecta anticorpos a proteínas estruturais e não estruturais por diferentes regiões de genoma VHC (utilizam antígenos da região NS 5). O período de soroconversão diminuiu cerca de 10 dias comparando com o Elisa 2 (96).

O imunoensaio recombinante - Recombinant Immunoblot Assay (RIBA) difere do teste Elisa porque é usada uma metodologia baseada em fita de nitrocelulose,

tornando capaz de detectar anticorpos de antígenos recombinantes VHC 5-1-1, C100-3, C 33c e C 22-3 que é muito útil como teste confirmatório (90, 96).

A detecção de RNA viral do soro e em tecido hepático é usualmente realizada por método da reação em cadeia de polimerase (PCR), que amplifica determinadas seqüências do genoma viral após sua transcrição para DNA através da enzima transcriptase -reversa. É o único marcador da infecção em um período de cerca de uma semana após a infecção, enquanto os testes sorológicos anti VHC estão negativos (1, 96).

1.4.3.2. Manifestações da doença

O período de incubação oscila entre 6-7 semanas, e a doença clínica é geralmente leve, assintomática caracterizando-se pela elevação das aminotransferases e um índice de cronicidade em torno de 50%. A hepatite C pode ser um fator patogênico na crioglobulinemia, glomerulonefrite, tireoidite autoimune, síndrome de Sjögren e porfíria cutânea tarda esporádica. Os achados clínicos da hepatite C são extremamente variáveis oscilando de infecção assintomática sem icterícia, à doença fulminante e morte em poucos dias. Os sintomas caracterizam-se pelas fases: prodrômica, icterica e de convalescência. A hepatomegalia está presente em metade dos casos, a esplenomegalia em 15% e adenomegalias cervical e epitrocleares podem ocorrer. A toxemia poderá variar de mínima à severa.

Nos achados laboratoriais são encontrados: contagem normal de leucócitos ou leucopenia na fase pré icterica; linfócitos atípicos às vezes; proteinúria leve, bilirrubinúria precedendo a icterícia. As aminotranferases (ASL e AST) poderão estar

elevadas, refletindo dano hepatocelular. As bilirrubinas e fosfatase alcalina estão também elevadas e assim permanecem mesmo após o descenso das aminotransferases. O tempo de protrombina poderá estar prolongado na hepatite severa sendo utilizado como fator prognóstico (34).

1.4.3.3. Manifestações renais

A infecção pelo VHC está associada com várias doenças extra hepáticas, e no rim a complicação mais conhecida é a glomerulonefrite membranoproliferativa com ou sem crioglobulinemia (53). Em um estudo para determinar a prevalência de glomerulonefrite (GN) associada a cirrose por hepatite C foram avaliados vinte e oito (28) pacientes cirróticos VHC +, aguardando transplante hepático. Seis pacientes (21%) realizaram biópsia renal cuja indicação foi proteinúria, aumento inexplicável de creatinina ou ambos. Ficou constatado que todos os seis pacientes que apresentavam cirrose hepática e aguardavam transplante hepático tinham glomerulonefrite (GN) assim distribuídos: G.N. membranoproliferativa (GNMP) (quatro pacientes), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) (um paciente) e GN membranosa (GNM) (um paciente), com depósitos de imunocomplexos nos glomérulos (3).

Dados semelhantes foram descritos por Jonhson (53) que evidenciou a hepatite C como causa de doença hepática aguda e crônica associada com crioglobulinemia. Neste estudo, oito pacientes foram encaminhados ao nefrologista por apresentarem proteinúria, sendo que sete tinham alteração da função renal. A

biópsia renal revelou GNMP, com depósitos de IgG, IgM e C3 em mesângio e subendotélio glomerular. Ele sugere que embora a patogênese seja desconhecida, possa estar relacionada à depósitos de imunocomplexos contendo VHC, anti VHC e fator reumatóide Ig G e Ig M, porém não foram identificados VHC e VHC RNA nos glomérulos lesados, fato atribuído a provável pequena quantidade de antígeno nestes locais. Este autor argumenta que a presença poderia significar um aprisionamento do antígeno no local da lesão, porém a ausência não afasta o papel patogénico do VHC na GNMP, lembrando como exemplo o papel do Streptococo na glomerulonefrite pós-infecciosa, na qual a demonstração do antígeno e anticorpo no glomérulo é controverso. A microscopia eletrônica revelou estruturas semelhantes a crioglobulina em três de quatro pacientes. Todos tiveram VHC RNA +no soro, aumentos das aminotransferases e hipocomplementemia sendo que a maioria apresentou imunocomplexos circulantes e crioglobulinas (53). Outros trabalhos demonstram a presença de depósitos em subendotélio e mesângio (19), depósitos associados a proteínas de VHC nos glomérulos (84) e presença de VHC (região *core do antígeno*) detectado por imunofluorescência em glomérulos (101)

Relatos recentes sugerem que longos períodos de viremia e níveis de VHC-RNA no sangue favoreceriam o desenvolvimento de glomerulonefrites (63, 69, 80). O estudo de Mazzaro publicado este ano (69) analisou a prevalência de infecção pelo VHC na GNMP. Constatou que o VHC parece ser o agente etiológico da crioglobulinemia mista e conseqüentemente da GNMP.

Devido a crescente prevalência de infecção pelo VHC e sua associação, em alguns casos com o desenvolvimento de lesões glomerulares, inclusive com perda de

função renal, mais estudos para estabelecer claramente esta associação e a sua importância clínica tornam-se necessários.

1.5. Objetivos

1.5.1.Geral

Verificar a prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do vírus da hepatite C.

1.5.2.Específicos

Verificar a prevalência de hematúria

Verificar a prevalência de proteinúria

Verificar a prevalência de microalbuminúria elevada

Verificar a prevalência de NAG urinária elevada

Avaliar a associação entre as anormalidades urinárias

Avaliar a presença de outros dados demográficos, clínicos e laboratoriais para a presença de anormalidades urinárias assintomáticas nesta amostra.

2 . MATERIAL E MÉTODOS

2.1 . Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, contemporâneo, controlado e aberto.

2.2 . Características do estudo

A coleta de dados para este estudo foi realizada no período de julho de 1997 a março de 1998, no Serviço de Nefrologia, Banco de Sangue, Laboratório de Bioquímica e Citologia Urinária do HCPA, contando com o apoio de outros setores do hospital.

2.3. Amostra estudada

2.3.1. Seleção da amostra

Os doadores foram alocados em dois grupos de acordo com os resultados dos testes anti- VHC.

Grupo VHC+

Neste período todos os doadores de sangue que foram VHC+ (sem qualquer outro marcador viral positivo) foram avisados e encaminhados para um serviço de gastroenterologia, pelo próprio Banco de Sangue, e convidados a participar do estudo quanto às alterações urinárias no Ambulatório de Nefrologia.

Grupo VHC -

Os doadores no Banco de Sangue foram escolhidos aleatoriamente durante a entrevista convencional e convidados a participar do estudo. Se confirmado VHC,

com os outros marcadores virais negativos ficava caracterizado a permanência neste grupo.

2.3.2. Critérios de inclusão

1- Grupo VHC +: Indivíduos com anti VHC+ (ELISA 2) com testes negativos para HBSAg, anti HBc, anti-HIV e anti-HTLV1.

2- Grupo VHC- : indivíduos com testes negativos para anti VHC, HBSAg, anti HBc, anti HIV e anti HTLV1.

3- Assinatura do termo de consentimento informado 1 ou 2 (anexos 1 e 2)

2.3.3. Critérios de exclusão:

1- História prévia de doença renal primária ou de doença sistêmica associada a nefropatia (HAS, Diabete, Colagenoses, etc)

2- Evidência ou história de outra hepatopatia

3- História atual de sintomas urinários ou de doença renal.

2.4. Metodologia

2.4.1. Grupo VHC +

No ambulatório de Nefrologia, os doadores foram atendidos sempre pelo mesmo médico sendo preenchida a mesma ficha médica, com dados de identificação, história, exame físico e exames subsidiários (anexo 3). Após o preenchimento dessa ficha protocolo e a assinatura do consentimento informado, foram coletadas amostras de urina e de sangue. A realização dos exames laboratoriais foram realizados pela mesma pessoa bem como o exame qualitativo de urina.

Todo doador deste grupo além de submeter-se ao estudo foi orientado e encaminhado a um serviço de gastroenterologia para acompanhamento da função hepática.

Aqueles que após os exames, apresentaram alterações urinárias foram comunicados, via correio, quanto a necessidade de confirmação diagnóstica e sugerido procurar o ambulatório de Nefrologia do HCPA, para complementar investigação .

2.4.2. Grupo VHC -

No momento da doação, no Banco de Sangue, após o consentimento, era preenchida a mesma ficha médica já mencionada, (anexo 3). A seguir era separada uma amostra de sangue e coletada outra amostra de urina.

Aqueles que após os exames, apresentaram alterações urinárias foram comunicados, via correio, da mesma forma que o grupo VHC +, quanto a necessidade de confirmação diagnóstica.

2.5. Material e técnicas utilizadas

O sedimento urinário foi avaliado utilizando-se a técnica padrão de centrifugação da urina e análise em campo de 400 x.

A hematúria e a proteinúria foram analisadas pela fita Combur 10 – Boehringer. A microalbuminúria foi quantificada utilizando a reação bioquímica por imunoturbidimetria, com Kit da Bayer (6813) analisada pelo aparelho Cobas Mina.

A dosagem da NAG foi feita por técnica espectrofotométrica. O substrato para nitrofenil N acetil B D glucosaminidase (SIGMA N 9376) quando encubado com a enzima da urina libera paranitrofenol. O paranitrofenol é medido por espectrofotometria a 405 nm contra o branco da reação. O aparecimento do paranitrofenol é proporcional a atividade da enzima NAG na urina (49,67).

A creatinina foi quantificada pela técnica de Jaffé, sem desproteinização, reação colorimétrica com Kit da Merck, utilizando o aparelho Cobas Mina. A creatininúria foi quantificada pela mesma técnica acima.

O marcador viral utilizado para hepatite C (anti VHC) foi o teste enzimático por ELISA, de 2^a geração da Abbott. Os marcadores utilizados para HBSAg, anti HBC e HIV foram por radioimunoensaio .

As aminotransferases: aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) assim como a gama glutamil transpeptidase (GGT) foram determinadas por técnica espectrofotométrica, kit Merck .

2.6. Definição das variáveis

Hematúria assintomática foi definida como ≥ 5 hemácias no sedimento urinário.

Proteinúria foi definida quando aparecia 1+ na fita reagente.

Cilindrúria foi definida com o aparecimento de qualquer tipo de cilindro.

A microalbuminúria foi considerada alterada quando o valor foi $> 16.9\text{mg/l}$ (102). A relação entre microalbuminúria/ creatinina urinária foi determinada por uma amostra em mg/g, sendo considerado como ponto de corte o valor 15mg/g (102). A creatinínúria foi considerada adequada quando os valores estavam entre 700-1500 mg para as mulheres e entre 1000-1800 mg para os homens (68).

A NAG urinária foi considerada anormal quando estava $> 5.6\text{ U/g}$ de creatinina (49).

A creatinina sérica foi considerada alterada quando $>1.2\text{ mg/dl}$ (68).

A aspartato aminotransferase (AST) foi considerada anormal quando os valores estavam $> 41\text{ UI/l}$ (homens) e $>36\text{ UI/L}$ (mulheres) (68).

A alanina aminotransferase (ALT) foi considerada anormal quando $> 43\text{ UI/l}$ (homens) e $> 36\text{ UI/l}$ (mulheres) (68).

A Gama Glutamil transpeptidase (GGT) foi considerada anormal quando > 50 UI/L (homens) e > 32 UI/L (mulheres) (68).

2.7. Análise estatística

O teste do X^2 e o teste exato de Fischer foram utilizados para verificar se havia associação significativa entre as variáveis categóricas.

Os testes de Anova ou Mann Whitney foram utilizados para verificar diferenças entre medidas de tendência central de variáveis contínuas. O teste de Kolgomorov Smirnof foi empregado para verificar a distribuição normal dos dados.

O nível de significância adotado foi o de $p < 0,05$.

3- RESULTADOS

3.1- Características da amostra

Foram encaminhados cinquenta e nove (59) doadores de sangue VHC+ por dois bancos de sangue: do próprio HCPA e do Banco de Sangue Reunidos Ltda ao Ambulatório de Nefrologia do HCPA para avaliar a possibilidade de alterações urinárias. Um (01) doador VHC+ foi excluído por apresentar hematúria de causa urológica em investigação.

Foram avaliados cento e trinta e seis (136) potenciais doadores no próprio Banco de Sangue do HCPA sendo oito (08) excluídos por apresentarem outros marcadores positivos para hepatite. Assim, a amostra em estudo ficou constituída por cento e oitenta e seis (186) doadores de sangue, sendo que cinquenta e oito (58) (31.2%) do grupo VHC + e cento e vinte e oito (128) (68.8%) do grupo VHC - .

3.1.1. Dados demográficos e características clínicas

Na **tabela 1** são observadas os dados demográficos e as características clínicas encontrados nos dois grupos estudados.

Tabela 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS GRUPOS

	VHC +	VHC-	P
COR (C/N/O)	47/10/1	110/18/0	0,27 #
SEXO (M / F)	41/17 (71,0% / 29,0%)	93/35 (73,0% / 27,0%)	0,78 *
IDADE (média \pm dp)	34 \pm 9,3	31 \pm 8,7	0,08 **
HIST.INF.URIN. (%)	15 %	15,5%	0,91 *
HIST.LIT. URIN.(%)	6,9 %	4,7 %	0.5 *
AINE(%)	25,9 %	8,6 %	0,003 *
ETILISMO(%)	62,0%	27,0%	<0,001 *
TABAGISMO (%)	43,0%	34,0%	0,27 *
TRANSFUSÃO	12,0%	2,4%	0,006 *
DROGAS (%)	24,13%	3,9%	<0,001 *

*=X2 #=Fisher **=Mann Whitney

C/N/O= Caucasóide / Negróide / Oriental

AINE= anti-inflamatório não esteróide

Verifica-se que a cor branca e o sexo masculino predominaram nos dois grupos.

Verifica-se também que o grupo VHC+ apresentou uma frequência significativamente aumentada em relação ao uso de anti-inflamatório não esteróide (AINE), álcool, transfusão e drogas quando comparado com o grupo VHC - .

3.1.2.- Dados laboratoriais séricos

Na tabela 2 são observados os dados laboratoriais séricos nos dois grupos

Tabela 2 - **DADOS LABORATORIAIS SÉRICOS**

	VHC+	VHC-	P
CREATININA	0,8± 0,1	0,7 ±0,1	0,004 **
(média ± dp)			
AST(média ± dp)	29,4 ± 23,2	21,8 ±8,0	0,125 **
ALT(média ± dp)	20,9 ± 24,7	14 ,1±8,0	0,913 **
GAMA GT (média ± dp)	51,8 ±75,3	26,8 ± 19,5	0,009 **
AST elevada	9/49(15,5%)	4/122(3,2 %)	0,004 #
(S/N)			
ALT elevada	8/50(13,8%)	1/125 (0,8%)	< 0,001 #
(S/N)			
GGT elevada	17/41(29,3%)	15/111 (13,5%)	0,004 *
(S/N)			
*=X2	#=Fisher	**=Mann-Withney	

Como esperado, as enzimas hepáticas estão significativamente mais elevadas no grupo VHC +, assim como a média da GGT. Observa-se também um aumento significativo da creatinina sérica no grupo VHC +, embora os valores estejam dentro dos limites de normalidade do teste.

3.2. Dados laboratoriais urinários

Na tabela 3 observa-se os dados laboratoriais urinários nos dois grupos .

Tabela 3 : **DADOS LABORATORIAIS URINÁRIOS**

	VHC+	VHC-	p
HEMATÚRIA [S/N (%)]	7 /51(12,0%)	12/116 (9,4%)	0,574 *
PROTEINÚRIA [S/N { %)]	3/55(5,2%)	7/121 (5,5%)	1,000 #
CILINDRÚRIA [S/N (%)]	2/56(3,4%)	6/122 (4,7%)	1,000#
MICROALBUMINÚRIA (média ± dp)	10,5± 22,5	8,7 ± 12,2	0,560**
UACR (média + dp)	11,7+42,9	11,4+ 26,3	0,058**
UACRALT [S/N (%)]	5/53(8,7%)	20/108(15,6%)	0,249#
NAG (média ± dp)	3,2 ± 1,8	4,2 ± 3,3	0,232**
NAGALT [S/N (%)]	7/51(12,0%)	3/105(18.,%)	0,311*
HEMPROT [S/N (%)]	9/49(10,5%)	16/112(12,5%)	0,576*
HEMUACR [S/N (%)]	11/47(19,0%)	28/100(22,0%)	0,652*

*= X₂ #=Fischer **=Mann Whitney

UACR = índice de microalbuminúria/ creatininúria

UACRALT = índice de microalbuminúria/ creatininúria elevado (> 15 mg/g)

NAGALT = NAG elevada (> 5.6 U/g creatininúria)

HEMPROT= hematúria ou proteinúria

HEMUACR= hematúria e ou microalbuminúria elevada

Constata-se que a prevalência de hematúria e proteinúria nos grupos VHC+ e VHC- foi respectivamente 12,0% x 9,4% e 5,2% x 5,5%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre hematúria e proteinúria nos dois grupos em estudo. Também não houve diferença estatística na prevalência dos outros parâmetros urinários analisados, entre os dois grupos.

3.3. Associação entre as anormalidades urinárias

Na tabela 4 são apresentados os valores de **p**, após a análise estatística, da associação entre as anormalidades urinárias.

Tabela 4 - **ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ANORMALIDADES URINÁRIAS (p)**

	HEMATÚRIA	PROTEINÚRIA	CILINDRÚRIA	UACRALT	NAGALT
HEMATÚRIA		0,011 #	0,585 #	0,145 #	0,199 #
PROTEINÚRIA	0,011 #		<0,001#	<0,001#	0,206 #
CILINDRÚRIA	0,585 #	<0,001 #		0,076 #	0,358 #
UACRALT	0,145 #	<0,001 #	0,076 #		0,02 *
NAGALT	0,199 #	0,206 #	0,358 #	0,02 *	

*=X2 #=Fisher

Observa-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de hematúria e proteinúria ($p=0,011$), proteinúria e cilindrúria ($p<0,001$), proteinúria e índice de microalbuminúria elevado ($p<0,001$). Também verifica-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de NAG elevada e índice de microalbuminúria elevada ($p=0,02$).

3.4. Dados demográficos, clínico-laboratoriais e presença de anormalidades urinárias

3.4.1. Hematúria

Nas tabela 5 são avaliados outros elementos como dados demográficos e clínico - laboratoriais que possam estar associados a hematúria.

Tabela 5 - **HEMATÚRIA**

	HEMATÚRIA +	HEMATÚRIA -	P
IDADE (média \pm dp)	34,13 \pm 9,4	32 \pm 8,92	0,195 **
SEXO (M/F)	6/13	128/39	<0,001#
AINE (S/N)	2/17	24/143	1,000 #
HIST I.URIN. (S/N)	2/17	26/141	0,743 #
HIST.LITÍASE (S/N)	2/17	8/159	0,271 #
ETILISMO (S/N)	4/15	67/100	0,136 #
TABAGISMO (S/N)	6/13	62/105	0,634 #
DROGAS (S/N)	0/19	19/148	0,226 #
ALT (média \pm dp)	14,7 \pm 21,2	16,4 \pm 15,2	0,008 **
AST (média \pm dp)	10,2 \pm 14,9	24,7 \pm 15,1	0,003 **
GGT (média \pm dp)	26,7 \pm 19,0	35,3 \pm 48,8	0,780 **
ALT elevada (S/N)	1/18	8/157	1,000 #
AST elevada (S/N)	1/18	12/153	1,000 #
GGT elevada (S/N)	5/14	27/138	0,334 #

#=Fisher **=Mann Whitney

Observa-se associação significativa entre sexo feminino e presença de hematúria e níveis médios significativamente mais elevados de ALT e AST na população sem hematúria, embora a freqüência de valores acima da normalidade não tenha sido significativamente diferente.

3.4.2. Proteinúria

Na tabela 6 são avaliados os elementos já mencionados para a presença de proteinúria.

Tabela 6 - **PROTEINÚRIA**

	PROTEINÚRIA +	PROTEINÚRIA -	P
IDADE (média \pm dp)	34,8 \pm 9,8	32,2 \pm 8,9	0,401 **
SEXO (M/F)	6/4	128/48	0,470 #
AINE (S/N)	2/8	24/158	0,633 #
HIST I.URIN. (S/N)	3/7	25/151	0,176 #
HIST.LITÍASE (S/N)	-/10	10/166	1,000 #
ETILISMO (S/N)	3/7	68/108	0,744 #
TABAGISMO (S/N)	5/15	63/113	0,501 #
DROGAS (S/N)	0/10	19/157	0,602 #
ALT (média \pm dp)	21,0 \pm 24,0	16,0 \pm 15,0	0,343 **
AST (média \pm dp)	25,0 \pm 18,07	24,23 \pm 14,9	0,929 **
GGT (média \pm dp)	39,5 \pm 18,4	34,5 \pm 48,09	0,038 **
ALT elevada (S/N)	1/9	8/166	0,402 #
AST elevada (S/N)	1/9	12/162	0,529 #
GGT elevada (S/N)	4/6	6/146	0,074 #

#=Fisher **=Mann Whitney

Observou-se níveis médios de GGT mais elevados nos indivíduos com proteinúria, porém sem haver neste grupo, uma freqüência aumentada de pacientes com GGT acima da normalidade.

3.4.3.Cilindrúria

Na tabela 7 são avaliados os dados demográficos, clínico – laboratoriais para a presença de cilindrúria.

Tabela 7 . **CILINDRÚRIA**

	CILINDRÚRIA +	CILINDRÚRIA -	P
IDADE (média \pm dp)	35,86 \pm 9,0	32,24 \pm 8,9	0,253 **
SEXO (M/F)	7/1	127/51	0,446 #
AINE (S/N)	1/7	25/153	1,000 #
HIST I.URIN. (S/N)	3/5	25/153	0,102 #
HIST.LITÍASE (S/N)	-/8	10/168	1,000 #
ETILISMO (S/N)	3/5	66/112	1,000 #
TABAGISMO (S/N)	2/6	18/160	0,713 #
DROGAS (S/N)	1/7		0,585 #
ALT (média \pm dp)	18,0 \pm 7,5	16,23 \pm 15,9	0,750 **
AST (média \pm dp)	19,6 \pm 3,3	24,5 \pm 15,3	0,878 **
GGT (média \pm dp)	42,3 \pm 16,3	34,5 \pm 47,7	0,270 **
ALT elevada (S/N)	0/8	9/167	1,000 #
AST elevada (S/N)	0/8	13/163	1,000 #
GGT elevada (S/N)	3/5	29/147	0,144 #

#= Fisher

**=Mann Whitney

Não se encontrou qualquer associação ou diferença estatística entre as variáveis estudadas e a presença de cilindrúria.

3.4.4. Índice elevado de microalbuminúria – UACRALT

Na tabela 8 são avaliados os dados mencionados para a presença de UACRALT

Tabela 8 - UACRALT

	UACRALT +	UACRALT -	P
IDADE (média \pm dp)	33,5 \pm 10,0	32,2 \pm 8,8	0,835 **
SEXO (M/F)	14/11	120/41	0,055 #
AINE (S/N)	3/22	28/138	1,000 #
HIST I.URIN. (S/N)	4/21	24/137	1,000 #
HIST.LITÍASE (S/N)	1/24	9/152	1,000 #
ETILISMO (S/N)	6/19	65/96	0,117 #
TABAGISMO (S/N)	9/16	59/102	1,000 #
DROGAS (S/N)	1/24	18/143	0,478 #
ALT (média \pm dp)	15,5 \pm 16,5	16,4 \pm 15,6	0,674 **
AST (média \pm dp)	22,8 \pm 12,4	24,5 \pm 15,5	0,559 **
GGT (média \pm dp)	25,7 \pm 16,0	36,3 \pm 50,0	0,413 **
ALT elevada (S/N)	1/24	8/151	1,000 #
AST elevada (S/N)	1/24	12/147	1,000 #
GGT elevada (S/N)	4/21	28/131	1,000 #

#= Fisher

**=Mann Whitney

Não se encontrou qualquer associação ou diferença estatística entre as variáveis estudadas e a presença de índice de microalbuminúria elevado.

3.4.5. NAG elevada - NAGalt

Na tabela 9 são avaliados os dados mencionados para a presença de NAGALT.

Tabela 9-NAGALT

	NAGALT +	NAGALT -	P
IDADE (média \pm dp)	35,1 \pm 9,5	31,8 \pm 8,8	0,104 **
SEXO (M/F)	18/12	116/40	0,109 #
AINE (S/N)	15/25	21/135	0,578 #
HIST I.URIN. (S/N)	2/28	26/130	0,262 #
HIST.LITÍASE (S/N)	1/29	9/147	1,000 #
ETILISMO (S/N)	12/18	59/97	0,822 #
TABAGISMO (S/N)	16/12	50/106	0,004 #
DROGAS (S/N)	1/29	18/138	0,320 #
ALT (média \pm dp)	13,8 \pm 9,4	16,8 \pm 16,7	0,702 **
AST (média \pm dp)	21,7 \pm 7,5	24,8 \pm 16,2	0,768 **
GGT (média \pm dp)	27,7 \pm 21,3	36,2 \pm 50,7	0,856 **
ALT elevada (S/N)	1/29	8/146	1,000 #
AST elevada (S/N)	1/29	12/142	0,697 #
GGT elevada (S/N)	5/25	27/127	1,000 #

#= Fisher

**= Mann Whitney

Houve associação significativa entre tabagismo e NAG elevada.

4- DISCUSSÃO

4.1. Características da amostra

Os critérios utilizados para a seleção dos dois grupos estudados foi a presença do anti VHC. Assim obtivemos dois grupos de doadores: grupo VHC + e

VHC – adequados para a análise quanto a presença de alterações urinárias e de outros dados demográficos que possam contribuir para estas alterações.

Nem todos os doadores inicialmente questionados puderam participar do estudo ora devido a presença de outros marcadores virais positivos ora a outras patologias do trato urinário ou a não permissão de participação.

A possibilidade de doadores de sangue apresentarem anticorpos para hepatite C e sua prevalência tem sido descrita na literatura ,como apresentado no quadro 1 (29), (85). A prevalência de doadores de sangue anti VHC + no Brasil é de 1.6% (85), assim como nos dois bancos de sangue referidos (dados não publicados). A prevalência foi maior (2,5 %) em um estudo realizado em S. Paulo em 1992 (9).

4.1.1. Dados demográficos e características clínicas

A cor branca e o sexo masculino predominaram nos dois grupos e como as médias de idade, não foram diferentes. Estas distribuições de cor, sexo e as médias de idade assemelharam-se às do conjunto de doadores de sangue do Banco de Sangue do HCPA (dados não publicados).

A infecção urinária é mais freqüente no sexo feminino, porém pode estar presente em ambos os sexos e em todas as faixas etárias (6). Percebe-se que não houve diferença significativa nos dois grupos, em relação à história prévia de infecção urinária (15, 0 x 15, 5 % , $p=0,91$).

A prevalência de litíase urinária é elevada, sendo estimada em 1-2% da população (6), estima-se que no Brasil seja de 5-12 % da população (6) sendo mais

comum em homens jovens com idade entre 20 e 40 anos. Existe marcada diferença racial nos portadores de litíase renal sendo pelo menos quatro vezes mais comum em pessoas da raça branca. Um estudo realizado em nosso meio mostrou que 63 % dos pacientes acometidos pertenciam ao sexo masculino e a idade média de apresentação foi de 39 anos, sendo a maioria da raça branca (6), coincidindo com o mesmo perfil encontrado nos grupos VHC + e VHC – no qual constatou-se não haver diferença estatística quanto à história de litíase urinária.

É conhecido que os antiinflamatórios não esteróides causam nefrotoxicidade e hepatotoxicidade com manifestações clínicas e laboratoriais (66,91). Não foi encontrado na literatura dados que correlacionem o uso de AINE e hepatite C. Constatamos no presente estudo que a história de uso de AINE foi significativamente mais prevalente no grupo VHC + (25,9 % X 8,6 % , $p= 0.003$). É possível que esta associação venha refletir o perfil do grupo VHC +, isto é : o grupo que submeteu-se ao maior número de transfusões, aumento do consumo de álcool e uso de drogas (incluindo drogas lícitas como os AINE).

A prevalência de marcadores do VHC tem se mostrado elevada em alcoolistas com cirrose hepática e/ou com carcinoma hepatocelular, sendo provavelmente superior à do vírus da hepatite B na doença hepática alcoólica (12,56,76). Takase e colaboradores (93) mostraram que, enquanto a fibrose e a hepatite alcoólica guardam estreita relação com o consumo de etanol e pouco com o VHC, os marcadores do VHC (anti VHC e VHC-RNA) foram encontrados em cerca de metade dos cirróticos e em mais de 80% dos alcoolistas com hepatite crônica e hepatocarcinoma.

Outro aspecto interessante foi a raridade do genótipo K2 no hepatocarcinoma, enquanto na hepatopatia crônica NANB a relação foi de 4:1. Finalmente esta mesma publicação destaca a possibilidade de a ingestão alcoólica propiciar um aumento da multiplicação do VHC, o que explicaria a maior incidência do hepatocarcinoma na hepatopatia alcoólica com VHC e a necessidade premente de abstinência (93, 94). Estes dados reforçam os achados com significância estatística relativos ao uso de álcool (62,0% X 27,0%, $p < 0.001$), no presente estudo.

Uma maior prevalência de tabagismo foi encontrada em homens (27,7 %) do que entre mulheres (22,5%) em estudos realizados pelo National Health Interview Survey (NHIS –2000) que publicam os mais recentes dados de prevalência do tabagismo (8). É conhecido que o tabaco está associado com uma variedade de doenças, incluindo câncer (entre os quais neoplasia urinária), doença cardíaco-vascular e pulmonar. No presente trabalho não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos dois grupos (43,0 % x 34,0 % , $p = 0,5$) em relação à presença de tabagismo.

A incidência de hepatite C pós transfusão parece estar em declínio porém mais de 90% das hepatites pós-transfusões são atribuídas a hepatite C (25). Estima-se que a introdução de testes para a pesquisa do anticorpo do vírus da hepatite C reduzirá esta frequência em 50-70% (39). A história natural da infecção crônica pelo VHC adquirida por transfusão não é clara. Existem estudos com evidência clínica de cirrose em 20% dos pacientes com infecção crônica pelo VHC em 16 anos pós-transfusão, em outros as complicações ocorrem após 18 anos de transfusão (85).

Constatou-se um aumento significativo no percentual de transfusões (12,0 % X 2,4%, $p = 0,006$). Este dado vem corroborar os já citados na literatura (29,85).

A associação de hepatites agudas e crônicas e uso de drogas foi sugerida na década de 50 (85). Segundo dados do Center for Disease Control (CDC) em 1987, 42% dos pacientes acometidos de HANAB tinham história de abuso de drogas por via endovenosa (39). Como seria de se esperar, a prevalência de anti-VHC + nesses indivíduos é extremamente alta variando de 48 % a mais de 90 %, porém alguns achados hepáticos evolutivos sugerem que as lesões crônicas são menos graves do que em pacientes não usuários de drogas (38, 76, 85).

Neste estudo constatou-se uma diferença estatisticamente significativa (24,13% X 3,9%, $p < 0,001$) quanto ao uso de drogas nos dois grupos. Os casos relatados referem-se ao uso de drogas injetáveis, porém o uso de cocaína foi a de uso mais corrente. A maioria dos usuários de cocaína por inalação apresentam sangramentos nasais e compartilham utensílios para aspirar a droga. Estas características explicariam o maior risco de contaminação pelo VHC em usuários de cocaína.

4.1.2. Dados laboratoriais séricos

A dosagem de creatinina sérica é utilizada para avaliar a função renal (81).

A média da creatinina foi significativamente maior no grupo VHC + ($0,8 \pm 0,1 \times 0,7 \pm 0,1$, $p=0,004$), apesar dos valores não ultrapassarem os limites da normalidade e não apresentarem significado clínico .

Em cerca de 40% dos pacientes com VHC + não se encontra nenhum fator de risco, além dos descritos, que explique a presença do vírus da hepatite como: transfusões de sangue, utilização das mesmas agulhas entre usuários de drogas e contaminação com sangue por agulhas em indivíduos na área de saúde (1, 2). É o que se observa com frequência em candidatos a doação de sangue ou que se submetem à revisão de saúde, nos quais são detectadas alterações de aminotransferases principalmente a ALT e o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti VHC) (85).

A atividade das aminotransferases está elevada em todos os tipos de dano hepático, fornecendo uma estimativa estática do dano recente, porém sem indicar a capacidade funcional residual (90). Valores elevados, geralmente maiores que 20 X são observados em danos hepatocelulares agudos, como aqueles induzidos por drogas ou hepatite viral aguda (90).

Colestase ou doença hepática crônica raramente causam grandes elevações e as atividades séricas estão dentro dos intervalos de referência ou discretamente elevadas nas doenças hepáticas alcoólicas (90). O grau de elevação não se correlaciona com a extensão da lesão hepática e prognóstico (90). Um declínio das concentrações séricas geralmente significa recuperação, porém nos quadros fulminantes reflete uma perda de hepatócitos funcionantes.

Em um estudo realizado no Brasil em 1992, publicado em revista internacional, ficou documentado que de oito pacientes com anti VHC+, confirmados por testes Riba 2 e VHC-RNA, sete apresentaram doença hepática crônica à biópsia hepática, com concentrações de aminotransferases normais e sem sinais clínicos de doença hepática, tanto clínica quanto laboratorial (13).

Durante a fase aguda da hepatite C, os níveis de ALT podem flutuar e tornarem-se normais entre os picos, dificultando a caracterização da fase de convalescência. Esta flutuação enzimática coincide com os níveis virêmicos (VHC-RNA) durante o curso da infecção. Estes pacientes com hepatite C poderão ter ALT persistentemente elevada ou uma elevação aguda, que resolve completamente (39, 84).

O curso clínico da infecção aguda pelo vírus da hepatite C é geralmente leve. Na suspeita de hepatite pós-transfusão é necessária a determinação da ALT mensalmente, durante pelo menos quatro meses (90).

Após a contaminação, a infecção pelo VHC evolui para a cronicidade em 50-70% das vezes (2, 34, 85) o que pode levar à cirrose e ao hepatocarcinoma (2, 34, 45, 85, 93).

Nos pacientes que se curam, a normalização das aminotransferases é observada no prazo máximo de um ano. Após este período, são raros os casos com resolução bioquímica total. Para o diagnóstico de cura definitiva é aconselhável observar a normalidade das aminotransferases por dois a três anos se possível e o comportamento do VHC-RNA pela PCR. O anti VHC poderá persistir por até 15 anos (2). O seu desaparecimento é um indicativo de bom prognóstico de recuperação que

poderá permanecer durante anos. Somente a persistência ou o desaparecimento do VHC-RNA pela PCR poderá indicar a evolução para a cronicidade ou cura, embora a negatificação momentânea da PCR não ofereça segurança de eliminação total do vírus (2, 85). O anti VHC e VHC-RNA ocasionalmente poderão reaparecer (2).

Van der Poel e colaboradores citam que 40 % de doadores de sangue com ALT normal e anti HVC positivo apresentavam hepatite crônica à biópsia hepática (97) .

A maioria dos doadores anti VHC + que têm elevação intermitente ou sustentado da ALT, provavelmente são portadores crônicos de VHC. No trabalho de Esteban (25) foi utilizado o teste RIBA 2, como teste confirmatório e, neste mesmo trabalho foi avaliada a histologia hepática. Todos os doadores que se confirmaram ser RIBA 2 positivos apresentaram algum grau de lesão hepática. As lesões hepáticas variaram de lesões mínima à cirrose hepática; 69% destes doadores tinham cirrose ativa ou hepatite crônica ativa. De 17 doadores com RIBA 2 confirmado e ALT normal persistentemente, 8 (47%) tinham hepatite crônica persistente e 6 (35%) tinham hepatite crônica ativa. Estes dados falam a favor de fazer biópsia em todo soropositivo sem valorizar ALT, visto que o manejo clínico depende da histologia (25).

Percebeu-se neste estudo que a elevação das aminotransferases foi significativamente maior no grupo VHC + (AST : 15,5 % X 3,2% , $p=0,004$; ALT :13,8% X 3,8% , $p<0,001$).

A gamaglutamiltransferase (GGT) é considerada a enzima de colestase e se altera bastante, bem mais que as aminotransferases, nas icterícias obstrutivas (90).

Também se eleva em processos que se acompanham de indução enzimática, como a ingestão crônica de álcool e de algumas drogas como a fenitoína (90).

Três grupos de afecções costumam ser acompanhadas de acentuadas elevações de GGT (superior a 500 UI/l): icterícias por lesão ou obstrução de ductos biliares, tumores hepáticos e hepatopatias alcoólicas.

Quanto às hepatites virais, a GGT, embora alterada, não acompanha as elevações das aminotransferases, pelo menos nas primeiras semanas da doença (90).

Percebeu-se neste estudo que a GGT se achava mais elevada no grupo VHC + (29,3% X 0,8%, p= 0.04) assim como a sua média (51,8 + 75,3X 26,8+19,5 p= 0.009).

Encontrou-se uma prevalência significativamente elevada de alcoolismo no grupo VHC + conforme apresentado na tabela 1. É possível que a elevação da GGT assim como de sua média seja devido a este perfil ou que a contaminação pelo VHC tenha ocorrido há mais tempo.

Pelo exposto acima seria esperado que o aumento de enzimas no grupo VHC +, assim como as prevalências de ALT aumentada (13,8 %), AST elevada (15,5 %) e GGT elevada (29,3 %) pudessem refletir uma fase evolutiva desta amostra em estudo, porém esta afirmação, quanto a ser uma forma inicial da doença mais leve ou fase de flutuação das curvas enzimáticas, não é possível ser feita, a não ser que haja um acompanhamento clínico e uma histologia hepática.

4.2. Dados laboratoriais urinários

4.2.1.Hematúria

O termo hematúria microscópica indica a presença de quantidade anormal de hemácias na urina conforme referido anteriormente, entretanto não há um consenso sobre o número necessário de hemácias para definir hematúria microscópica. Na definição de hematúria encontra-se algumas discrepâncias, com dados de literatura que variam de 2 a 5 hemácias / campo, como limite superior de normalidade (quadro 2) (23, 98, 47, 35 , 70, 95, 98, 106).

Esta dificuldade na definição de hematúria deve-se, em parte, à ausência de padronização do exame de urina em alguns dos passos na obtenção do sedimento urinário (volume centrifugado, força de centrifugação, volume no qual o sedimento é resuspenso, etc.) fazendo com que as contagens microscópicas possam apresentar muitas variações (36)..

Quadro 2 - DEFINIÇÕES DE HEMATÚRIA EM CRIANÇAS E ADULTOS

	AUTOR	DEFINIÇÃO DE HEMATÚRIA	MÉTODO
CRIANÇAS	Dodge et al (23)	\geq 5 hem/campo de grande aumento	?
	Vehaskari et al (99)	\geq 6 hem. / 0.9 mm	urina não centrifugada
	Hisano et al (47)	> 6 / mm	urina centrifugada
ADULTOS	Froom et al (35)	\geq 2 hem/campo de grande aumento	Urina centrifugada
	Mohr et al (70)	\geq 1 hem/campo de grande aumento	?
	Thompson (95)	\geq 1 hem/campo de grande aumento	urina centrifugada
	SIGN (98)	\geq 5 hem /campo de grande aumento	urina centrifugada
	Wright (106)	\geq 2 hem/campo de grande aumento	urina centrifugada

Adaptada do Nephron 1996;72:125-134 (Fogazzi)(31)

* SIGN: Hematuria working group of the Scottish Intercollegiate Guideline Network –1995

A presença de hemácias no sedimento urinário acima de 5 por campo de grande aumento ou mais de 2.000.000 em urina de 12 horas é um achado comum na prática médica e ocorre em cerca de 3- 20 % da população (7, 10, 70).

Estudo em escolares apresentou 4 a 6 % de hematúria em amostra única (74). A incidência de casos novos de hematúria, em determinado momento é de 0,1 a 0,3% e, geralmente, com um prognóstico mais favorável (73, 74). Em crianças, a incidência de hematúria é de 0,5 a 1% e, geralmente, após afastar as causas mais importantes, têm um prognóstico favorável (72, 74). Noe e colaboradores ressaltam a probabilidade de um desenvolvimento futuro de litíase urinária em crianças com micro hematúria de causa não identificada (72).

Há controvérsias quanto à extensão da investigação etiológica em pacientes com hematúria microscópica.

Existe um grupo de pacientes em que, mesmo após exaustiva investigação, não é possível determinar o fator causal da hematúria, constituindo a hematúria essencial ou melhor, hematúria de causa desconhecida. Isto ocorre em cerca de 5-10% de todas as hematúrias (75). A hematúria pode ser transitória ou persistente (6) sendo que a hematúria transitória é a mais comum. Em um estudo realizado em 1000 jovens, de 18 a 33 anos, encontrou-se no primeiro exame, hematúria microscópica em 39 % dos casos e posteriormente no segundo e terceiro exames apenas 16 % apresentaram hematúria (35). As principais causas de hematúria são: infecções, febre, trauma, exercício e menstruação. As hematúrias que ocorrem após as infecções geralmente apresentam uma rápida normalização do sedimento e devem ser incluídas no grupo das hematúrias transitórias (6).

Em um estudo de 2697 pessoas, sem qualquer sintomatologia, verificou-se que 2,3% eram portadoras de algum tipo de doença urológica importante e em 0,5% deste grupo foi possível diagnosticar a presença de tumor de rim ou bexiga. Em razão destes baixos percentuais, esses autores sugerem que pacientes com hematúria assintomática não deveriam ser submetidos a investigação mais exaustiva (70). Por outro lado, outros autores expressam a opinião de investigar sempre hematúria microscópica assintomática, principalmente após os 50 anos de idade (42). Uma análise de 264 pacientes nestas condições permitiu o diagnóstico de algum tipo de neoplasia do trato urinário em 10% deste grupo (7).

No estudo proposto, transversal, não houve repetição do exame qualitativo de urina, por isso adotou-se o número limite de ≥ 5 hemácias por campo, 400 x, como critério para definir hematúria.

Quando analisados os 2 grupos, percebeu-se que a prevalência de hematúria no grupo VHC + foi de 12 %, e no grupo VHC - foi de 9.4%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambos. Uma publicação recente de pesquisa realizada no Brasil (65) descreve os resultados de um acompanhamento de alterações urinárias em 53 pacientes com hepatite C crônica, num período de seis meses, complementado pelas biópsias hepática e renal. Como conclusão foi encontrada uma prevalência de hematúria microscópica de 9.4%. Estes dados são semelhantes àqueles encontrados no presente estudo, nos dados relatados por Johnson e Cols que foi de 9,1%(53) e por Arase, 12,2% (5). Portanto, a prevalência de hematúria microscópica em indivíduos anti VHC + não parece diferir da população geral que é de 3-20% (10,70).

4.2.2 . Proteinúria

Para a realização dos testes de rastreamento de proteinúria são utilizadas as fitas reagentes isto é, tiras plásticas, estreitas, com pequenos adesivos que contêm reagentes para diferentes reações, que permitem a realização simultânea de vários testes. A exigência do fabricante é que seja respeitado o tempo preconizado para a leitura de cada teste. Várias marcas de tiras reagentes estão disponíveis no mercado, variando o número de reagentes, com as informações pertinentes para obtenção de um melhor resultado incluindo os cuidados necessários para a manutenção das mesmas (43).

Um traço de proteína em uma urina diluída indica uma perda maior de proteína do que um traço de proteína em urina concentrada.

A intensidade da cor é proporcional à quantidade de proteína presente. Os resultados são descritos como traços, 1 +, 2 +, 3+ e 4+. Os valores variam conforme os fabricantes das fitas (Tabela 10) .

Tabela 10. **CORRELAÇÃO DE PROTEINÚRIA-FITA REAGENTE em mg/dL**

Achados na fita	Mg/dl
Traços	Até 20
1 +	30
2 +	100
3 +	300- 500
4 +	Acima de 2000

O resultado falso positivo mais encontrado é quando o pH da urina está > 9.0 e o falso negativo é quando a urina está muito diluída (11, 52).

Se a análise química do sedimento urinário for realizada em uma amostra de urina não concentrada, a prevalência de uma + oscilará entre 5 e 6 %, levemente maior nas meninas (74). A incidência oscila entre 1 a 5 %, dependendo da idade do grupo em estudo. Estimamos que somente 10% das crianças persistirão com proteinúria após 6- 12 meses de seguimento (74).

A proteinúria pode ser dividida em transitória ou intermitente, ortostática e persistente (40).

A proteinúria transitória é comum, podendo ocorrer em 4 % dos homens e 7 % das mulheres em um primeiro exame, com desaparecimento em avaliações posteriores. As causas mais comuns são estresse, exercício e febre. Após exercício intenso, se a situação for mantida, a excreção diária poderá exceder a 2 g/dia (40).

A taxa normal de excreção de proteína na urina de adultos saudáveis é 80 ± 24 mg/ 24 horas (40). Então, cerca de 95 % de adultos normais excretam menos de 150 mg/dia. A excreção de proteína é um pouco maior em crianças saudáveis e adolescentes, e um limite de 250 mg/dia freqüentemente é utilizado como limite superior da normalidade nestes indivíduos. A excreção protéica também eleva-se modestamente na gravidez. Usualmente, a maioria (70- 80%) de proteína urinária é excretada durante a deambulação e posição supina (40) .

Davidson e colaboradores (21) avaliaram o teste semiquantitativo por fita reagente quanto a sua eficácia e condições de substituir o teste quantitativo. Foram comparados o teste positivo 1+ com a relação albumina/ creatinina na urina (valor de

referência = 30 micrograma/mg) em 19 diabéticos e 51 não diabéticos visando avaliar comprometimento renal. Estes autores concluíram que o aparecimento de 1+ ou mais na fita reagente substitui a relação albumina/ creatinina na urina. Outras causas de microalbuminúria como: hematúria, insuficiência cardíaca congestiva, febre, diabetes não controlado, hipertensão arterial marcada, infecção do trato urinário, contaminação da urina por secreção vaginal deveriam ser excluídas antes do diagnóstico de microalbuminúria por diabetes mérito ser feito.

No presente estudo o aparecimento de 1 + foi interpretado como proteinúria. Constatou-se que as prevalências dos grupos VHC + e VHC – foram respectivamente 5,2 % e 5,5 %, sem diferença estatística. Estes dados são semelhantes àqueles descritos na literatura em relação à população geral sugerindo que a presença de anti VHC + não está associado com maior prevalência de proteinúria, diferindo dos observados por Johnson (53) cuja proteinúria foi 27,3%, provavelmente refletindo uma doença mais severa.

4.2.3.Cilindrúria

Em um estudo duplo cego em que foi avaliada a microscopia urinária como valor preditivo de alterações histológicas no rim foi descrito relação significativa entre o número de cilindros e severidade das alterações histológicas(44). Se nenhum cilindro for encontrado em duas amostras da manhã, a probabilidade de encontrar mais do que lesões mínimas na biópsia renal é virtualmente zero (44).

No presente estudo não observou-se diferença estatística na prevalência de cilindrúria entre os dois grupos (3,4 % x 4,7 % , $p= 1,000$). A baixa prevalência de cilindrúria encontrada provavelmente reflete a ausência de lesões renais significativas na amostra estudada.

4.2.4. Microalbuminúria

A microalbuminúria detectável através de ensaios sensíveis, pode representar uma manifestação mais precoce de pelo menos uma modalidade de glomerulopatia, a nefropatia secundária ao diabetes mérito. A medida de albumina urinária em pequenas quantidades requer especificidade e sensibilidade. Um dos métodos que atende estes requisitos é o imunoturbidimétrico, considerado como uma das metodologias de referência para dosagens de microalbuminúria, (valor de referência para urina de 24 horas ≤ 20 ug / min. ; amostra casual = abaixo de 17 mg/l) (40).

A urina de vinte quatro horas ou da noite tem sido utilizada e aceita como teste sensível para medir a taxa de excreção de albumina urinária (TEAU). A determinação de albumina em uma única amostra é mais prático e conveniente, conforme demonstrado por Zelmanovitz e colaboradores (103) em estudo avaliando a concentração de albumina urinária (CAU), e o índice albumina urinária / creatinina urina (AU/CR), medidos em uma amostra única de urina, em pacientes diabéticos. Estes testes demonstraram ser excelentes métodos para rastrear microalbuminúria e macroalbuminúria em pacientes diabéticos. Os pontos de corte para o rastreamento de microalbuminúria foram: CAU=16,9mg/l, AU/CR =15 mg/g; para

macroalbuminúria foram: CAU= 174 mg/l, AU/CR=116mg/g. Este estudo demonstrou que o coeficiente de correlação entre a TEAU (urina de 24 horas) X CAU e AU/CR (amostra única) foi de 0,91 e 0,92 respectivamente.

No estudo atual constatou-se que não houve diferença estatística entre os dois grupos VHC + e VHC- nas médias de microalbuminúria ($10,5 \pm 22,5$ x $8,7 \pm 12,2$ $p=0,560$), índice de microalbuminúria/creatininúria ($11,7 \pm 42,9$ x $11,4 \pm 26,3$ $p=0,058$) e índice elevado de microalbuminúria/ creatininúria ($8,7\%$ x $15,6\%$ $p=0,249$) respectivamente.

Não foram encontrados outros estudos na literatura que avaliem a microalbuminúria em pacientes anti VHC +, mas os dados do presente estudo também não sugerem qualquer associação entre anti VHC + e a microalbuminúria.

4.2.5. NAG

Alguns estudos sugerem que a atividade da NAG urinária é útil para o diagnóstico precoce de dano renal em pacientes cirróticos (4). Em uma avaliação de trinta e dois (32) pacientes em vários estágios de cirrose hepática, oito (08) desenvolveram insuficiência renal. A NAG urinária foi detectada marcadamente elevada na fase inicial da insuficiência renal, nos pacientes cirróticos (4).

Num trabalho controlado, estudou-se (23) vinte e três pacientes com cirrose hepática devido ao alcoolismo, destes, (15) quinze pacientes não compensados apresentaram NAG urinária significativamente aumentada. A NAG retornou ao

normal quando houve melhora clínica, permanecendo elevada nos casos em que este fato não aconteceu, principalmente com a associação de encefalopatia (77).

A atividade da NAG urinária tem sido utilizada no acompanhamento de transplantes para avaliar presença de doença do parênquima renal, rejeição e nefrotoxicidade por drogas (24, 102, 105).

Percebeu-se neste estudo que as médias da NAG diferiram entre os dois grupos, porém sem atingir significância estatística ($3,2 \pm 1,8$ x $10,9 \pm 3,3$, $p = 0,232$). A frequência da NAG elevada ($> 5,6$ U/g creatinina) também não foi diferente nos grupos VHC + e VHC- (12% x 18%, $p = 0,311$)

4.3. Associação entre as anormalidades urinárias

A hipótese diagnóstica de glomerulopatia deve sempre ser lembrada durante a investigação de hematúria quando existe a associação de hematúria e proteinúria (40).

O presente estudo visou analisar a prevalência de alterações urinárias principalmente hematúria e proteinúria em portadores do anti-VHC buscando uma provável associação etiológica entre nefropatia e VHC. Como a prevalência das alterações urinárias foram muito baixas, a associação entre as anormalidades não foram analisadas separadamente. Percebemos uma associação estatística muito significativa entre hematúria e proteinúria ($p = 0,001$), proteinúria e cilindrúria ($p < 0,001$), proteinúria e índice de microalbuminúria elevado ($p < 0,001$), NAG elevada e microalbuminúria ($p = 0,02$).

A hematúria isolada não estabelece a presença de nefropatia pois esta pode ser de origem renal ou extra renal, porém associada a proteinúria é considerada como um indicativo de nefropatia (40) assim como a cilindrúria associa-se com severidade de patologia e histologia renal (44). Estas associações de hematúria, proteinúria e microalbuminúria, proteinúria e cilindrúria sugerem a existência de nefropatia.

Na literatura são relatados vários trabalhos quanto proteinúria ser indicativo de nefropatia, e associar-se a glomerulopatia por hepatite C, seja em nível nefrótico ou não, porém não há citações da associação de microalbuminúria como indicativo de nefropatia associada a hepatite C. A microalbuminúria é citada como preditiva de comprometimento renal, isto é, na fase inicial da doença glomerular devido ao diabetes mérito e hipertensão arterial sistêmica. Na presente situação esta associação vem ao encontro de achados recentes, quando proteína urinária foi avaliada por fita reagente e método quantitativo constatamos correlação (21).

A validação epidemiológica de marcadores precoces de nefrotoxicidade utilizados tem sido pouco documentada.

Foi realizado um estudo em 1995 (89) com o objetivo de quantificar a variação destes marcadores intra e entre testes, avaliar as conseqüências e sua capacidade de reprodução. Foram avaliadas: creatinina sérica e urinária, Beta 2 microglobulina sérica e urinária, microalbuminúria, NAG e alanina aminopeptidase (AAP) na urina. Vários fatores foram associados aos marcadores: idade e Beta 2, Nag e Aap; fumo, álcool, PA com microalbuminúria e NAG; pH urinário e Beta 2. A

correlação entre as medidas foi alta para microalbuminúria ($r= 0,75$), moderada para NAG ($r= 0,71$) e baixa para Beta 2 ($r= 0,33$) e AAP ($r=0,17$) (89).

Hultberg (51) e Ring e colaboradores (82) relataram o aumento da atividade da NAG em estados proteinúricos. Foi constatado que houve correlação fortemente positiva entre proteinúria e atividade da NAG urinária ($r= 0,79$). A elevação da atividade da NAG em estados proteinúricos retornou ao normal durante a remissão da doença. Crianças com síndrome nefrótica por lesão mínima e outros tipos de glomerulonefrites não diferiram significativamente e tiveram curvas de correlação quase idênticas. Estes resultados parecem indicar que alterações funcionais das células tubulares renais provavelmente causadas pela reabsorção proteica são responsáveis por esta associação. A atividade aumentada da NAG em proteinúricos reflete a atividade desta doença, porém não podem distinguir pacientes com lesão mínima com síndrome nefrótica e outras glomerulonefrites (82).

Como seria de se esperar, a NAG elevada ocorre como sinal de comprometimento tubular renal. Verifica-se no trabalho mencionado (77) que este achado pode ser encontrado em pacientes com cirrose hepática alcóolica, retornando a níveis normais após a compensação hepática. A associação entre NAG elevada e microalbuminúria está de acordo com os trabalhos já citados, sugerindo que a elevação da NAG possa estar relacionada a lesão renal.

4.4. Dados demográficos, clínico-laboratoriais e presença de alterações urinárias

Neste estudo procurou-se avaliar se além de anti VHC + haveriam outros elementos associados a presença de anormalidades urinárias que pudessem confundir a resposta da pesquisa .

Constatou-se uma associação significativa entre a presença de hematúria e o sexo feminino ($p < 0,001$). Esta hematúria microscópica isolada em amostra única de urina predominantemente em mulheres, provavelmente seja uma hematúria transitória. A mulher apresenta mais frequentemente hematúria devido às alterações ginecológicas e hormonais (6).

Conforme citação anterior, na literatura são relatados vários trabalhos com referência de proteinúria ser indicativo de nefropatia e associar-se a glomerulopatia por hepatite C, seja à nível nefrótico ou não. Várias referências (18,22,84,86) citam que os níveis das enzimas hepáticas, principalmente a ALT encontram-se elevadas. No caso específico observou-se que os níveis de gama GT é que se encontravam elevados nos indivíduos com proteinúria ($p = 0,038$). Novamente não temos condições de atribuir causa e consequência de hepatite C e nefropatia, em virtude dos dois grupos não terem sido separados e mesmo porque, a frequência destes indivíduos nos dois grupos não estarem diferentes ($p = 0,074$).

Houve uma tendência de associação de microalbuminúria elevada e sexo feminino ($p = 0,055$), que poderia se justificada pelos mesmos argumentos de hematúria: amostra única, em mulheres que estão mais sujeitas a alterações hormonais e problemas ginecológicos (21).

É de conhecimento que a NAG foi utilizada como marcador de comprometimento renal em pacientes com doença reumática, principalmente naqueles que utilizaram ouro e aspirina (79). Foi realizado um trabalho para avaliar a dose terapêutica de aspirina, ibuprofeno, indometacina e acetaminofen em voluntários saudáveis, não sendo constatado enzimúria (79). A NAG elevou-se somente com a utilização de grandes doses de medicamentos sugerindo que a mesma identifica alteração devido a drogas potencialmente tóxicas, dependente de doses(79). Talvez isto explique não ter ocorrido diferença estatisticamente significativamente no presente estudo quanto ao uso de drogas em geral , incluindo AINE.

A excreção de Beta hexosaminidase urinária em duzentos e três (203) voluntários saudáveis demonstrou associação com o uso de tabaco ($r= 0,26$; $p= 0,001$). Aqueles que fumavam mais do que 10 g /dia, excretaram significativamente mais beta hexosaminidase na urina do que os não fumantes, indicando a presença de alterações urinárias leves em fumantes (50).

Em outra revisão (58), foram avaliados os efeitos renais pela baixa exposição ao cádmio causado pelo tabaco, sendo correlacionados com a concentração sanguínea e urinária de cádmio a excreção urinária de NAG, Beta 2 microglobulina e metalotioneina em (94) noventa e quatro homens. Os níveis sanguíneos e urinários de cádmio estavam elevados e indicaram uma exposição excessiva ao cádmio provocado pelo tabaco. Foi constatado que nos fumantes, o cádmio e metalotioneina correlacionaram-se fortemente com a NAG urinária. Este resultado pode refletir um efeito precoce do cádmio nas funções lisossômicas dos túbulos renais. Um efeito

inibitório do cádmio na atividade da degradação lisossômica foi discutido como possível causa que explicaria a relação fortemente positiva com o cádmio urinário, metalotioneína e NAG urinária (58).

No presente estudo constatou-se uma associação significativa entre NAG elevada e tabagismo, $p= 0,004$.

4.5. Hepatite C e Nefropatia

O delineamento do presente estudo pretendia testar a hipótese de que portadores assintomáticos de VHC têm uma prevalência aumentada de anormalidades urinárias assintomáticas, principalmente hematuria e proteinúria. Esta hipótese deriva de dados de literatura, que existe uma relação causal entre hepatite e o desenvolvimento de glomerulopatia, principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa (19,27,28,46,53,54). Como a manifestação clínica inicial mais freqüente de glomerulopatia é o aparecimento de hematuria ou proteinúria buscou-se neste trabalho testar a associação de hematuria ou proteinúria com o estado de anti VHC +.

A patogênese da hepatite C associada a doença renal permanece definida de forma incompleta, mas a maioria das evidências sugere que o comprometimento renal resulta do depósito de imunocomplexos no subendotélio e mesângio. Proteínas específicas relacionadas ao VHC foram recentemente detectadas, em estruturas tanto glomerular quanto túbulo intersticial, em pacientes com crioglobulinemia mista tipo II com VHC-RNA (84). As glomerulonefrites membranoproliferativas, com ou

sem crioglobulinemias, seriam as lesões mais comuns (19). A hepatite C associada a doença renal pode progredir para a insuficiência renal em estágio final com necessidade de diálise em cerca de 10 % dos casos (19).

Estudos recentes demonstram a associação de atividade inflamatória hepática atribuída a hepatite C e glomerulopatia como o de Lopes (64), onde hepatite C está associada a glomerulonefrite membranoproliferativa em três pacientes e glomerulonefrite mesangial em um paciente. A ocorrência de doença hepática ativa nestes casos e viremia com alterações urinárias que melhoraram após a terapêutica para hepatite C sugeriram envolvimento viral na doença renal (64). Também no estudo de Johnson (54) no qual pacientes anti VHC + apresentavam proteinúria nefrótica e não nefrótica, com infrequentes sinais clínicos de doença hepática (18%) e testes de função hepática alterados (66%) foi demonstrado alta prevalência de hepatite crônica ativa pela biópsia hepática (16/18 pacientes). Neste mesmo estudo, nos pacientes que receberam alfa interferon houve redução da proteinúria, porém sem melhora da função renal. A biópsia renal revelou glomerulonefrite membranoproliferativa ou proliferativa aguda. Após a suspensão do alfa interferon houve casos de recidiva da viremia e da proteinúria.

O presente trabalho não comprovou associação de alterações urinárias e presença de anti VHC +. Estes resultados suscitam algumas indagações que serão discutidas a seguir.

1- Existe associação entre VHC e glomerulopatia?

Com os estudos já citados acima (19, 53, 54) juntamente com outros como o estudo multicêntrico realizado na Itália (28), no período de 1992-1995, onde foram analisados 284 pacientes por biópsia renal, com glomerulonefrite e outras doenças renais foi constatada uma prevalência de anti VHC + de 13 % (38/284) e uma frequência significativamente maior nos pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinêmica 14/14 (100%) x 24/270 (9%), $p=0,0002$). A análise multivariada por modelo de regressão logística mostrou que idade ($p=0,0017$) e tipo de doença renal ($p=0,0007$) foram independentes e significativamente associados ao anti VHC. Fica evidente uma grande associação entre infecção pelo VHC e glomerulonefrite crioglobulinêmica, sem haver associação entre VHC e glomerulonefrite não crioglobulinêmica (28). Alguns trabalhos demonstram esta associação com depósitos de imunocomplexos nos glomérulos (3) associados a proteínas de VHC nos glomérulos (84) e o antígeno VHC (core) detectado por imunofluorescência em glomérulos (101) . No grupo de Yamabe 60 % (6/10) dos pacientes apresentavam VHC + e GNMP(100). A presença de depósitos de imunocomplexos com partículas virais de VHC e melhora das alterações renais com tratamento com anti-viral demonstra a existência desta associação.

2- A associação é causal?

Conforme relatos nos parágrafos anteriores, fortes argumentos com achados clínicos, laboratoriais, histológicos com ensaios terapêuticos sugerem esta associação causa e efeito (3,19,28,53,54,63,64,69,80). Encontraram-se relatos controversos quanto a esta associação, como por exemplo, no estudo de Wang e

colaboradores (103), o mais extenso encontrado nesta revisão, realizado na China onde a hepatite C é uma das causas mais freqüentes de hepatite crônica. Na tentativa de avaliar a associação de infecção pelo vírus da hepatite C e glomerulonefrite, 570 amostras de sangue de pacientes com glomerulonefrite e 100 de voluntários foram analisadas a procura do anti VHC pelo método Elisa e o VHC-RNA pelo PCR. As prevalências de anti VHC + encontradas foram de 6% (34/570) para os portadores de glomerulopatias e de 2% (2/100) para os voluntários. As prevalências de VHC –RNA encontradas foram de 3,7 % (21/570) nos portadores de glomerulonefrites e de 0 no grupo voluntário. As principais manifestações clínicas destes portadores de glomerulonefrites foram proteinúria com ou sem síndrome nefrótica ou insuficiência renal e os achados histológicos naqueles com anti VHC + ou VHC – RNA positivos variaram. Aqueles autores concluíram haver coincidência entre doenças glomerulares e infecção pelo vírus da hepatite C e não causa e consequência.

Outras séries de estudos avaliaram as prevalências de anti VHC associadas a GESF (16,27) , GNM , nefropatia por IgA e GNMP, porém estas prevalências de anti VHC + não foram elevadas, sendo que esta associação não foi demonstrada (16,61,83). Stehman –Breen e colaboradores (86) analisaram quatro pacientes com GNM e infecção pelo VHC (diferem daqueles com infecção pelo VHC e GNMP) sendo que nenhum apresentava crioglobulinemia e diminuição de complemento, sendo que a patogênese não ficou definida. No estudo de Fabrizzi (28) a prevalência de anti VHC + nos pacientes com glomerulopatia e outras doenças renais foi de 13 %. Caso não haja uma relação causal, qual ou quais outros fatores poderiam estar

associados ao vírus da hepatite C e interferir no resultado e comprometimento renal: tabagismo, uso de drogas, bebida, crioglobulinemia?

No grupo de pacientes estudados por Cosio (16), não ficou demonstrada a associação entre GNMP ou GNM (idiopáticas) e infecção pelo VHC . Na série de Johnson (53) 5/6 pacientes que apresentavam GNMP e infecção pelo VHC tinham crioglobulinemia no sôro, não podendo ser incluídos na GNMP idiopática (16). Contudo há uma grande associação entre VHC e crioglobulinemia que pode complicar-se por GNMP. A prevalência de anti VHC nos pacientes com GESF(13%) foi maior do que no grupo controle (16). Todos que tinham glomerulopatia e VHC+ apresentavam história de uso de drogas e, nenhum do grupo controle foi portador de anti VHC. A prevalência aumentada refletiria provavelmente o fato de que GESF desenvolver-se frequentemente em pacientes com história de uso de drogas e, que os anticorpos nestes pacientes estariam mais associados ao uso de drogas do que propriamente à infecção pelo VHC (16),(88). No estudo de Stehman-Breen (88) ficou constatado uma alta prevalência de VHC em pacientes com GESF sendo que nestes 83% apresentavam uso de drogas com enzimas normais. Como já foi mencionado anteriormente, 60-70 % dos pacientes com história de uso de drogas têm sorologia positiva para hepatite C (39). Então, a presença de anti VHC+, história de uso de drogas e glomerulopatia poderão simplesmente ser um reflexo da relação de VHC e consumo de drogas do que a associação de VHC e glomerulopatia.

No presente estudo encontrou-se uma maior prevalência de usuários de drogas no grupo VHC, porém sem alterações urinárias assintomáticas. Como observou-se acima , alguma referências sugerem a existência da associação entre

hepatite C e glomerulopatia especialmente a GNMP resultante da crioglobulinemia (55) mais do que o efeito direto da infecção viral, sendo até mencionado que passe a denominar-se glomerulonefrite crioglobulinêmica (55).

3- Porque no presente trabalho a associação entre anti VHC + e alterações urinárias assintomáticas não ocorre?

Nas revisões que geraram todas as discussões em foco, os delineamentos dos estudos partiram de grupos de pacientes portadores de nefropatia e a partir de então foram selecionados quanto a presença de marcadores virais para infecção, pelo vírus da hepatite C, ou portadores de doença hepática crônica atribuída ao vírus C com presença de doença renal, como proteinúria nefrótica ou não nefrótica e insuficiência renal. Estes estudos já mencionados utilizaram pacientes portadores de anti VHC +, com cirrose, insuficiência renal e síndrome nefrótica, cujas biópsias renais revelavam glomerulonefrite membranoproliferativa.

No presente estudo partiu-se do sentido inverso, foram utilizados doadores de sangue, pessoas consideradas saudáveis, sem história de nefropatia ou hepatopatia, considerados fatores de exclusão do trabalho e desta forma selecionados os dois grupos VHC + e VHC-. Procurou-se avaliar uma possível manifestação inicial de doença renal, alterações urinárias assintomáticas sejam por proteinúria, microalbuminúria e/ou hematúria. Observou-se que não houve diferença com significância estatística na análise destas prevalências entre os grupos VHC + e VHC -. É desconhecida a fase evolutiva da doença, seja pela ausência de sintomas e sinais, e principalmente sem dados histológicos, podendo encontrar-se numa fase

inicial, sem manifestações clínicas, para o desenvolvimento de hepatopatia como nefropatia.

5- CONCLUSÕES

5.1. Não se encontrou diferença significativa nas prevalências das anormalidades urinárias nos grupos VHC + e VHC -: hematuria (12% x 9,4%), proteinúria (5,2% x 5,5 %).

5.2. Percebeu-se uma associação estatisticamente significativa entre as anormalidades urinárias hematuria e proteinúria, $p= 0,001$; proteinúria e cilindrúria, $p< 0,001$; proteinúria e índice de microalbuminúria elevado, $p< 0,001$ e NAG elevada e microalbuminúria, $p= 0,02$, levantando a possibilidade da existência de nefropatia .

5.3. Encontrou-se associação estatisticamente significativa, entre a presença de hematuria e o sexo feminino, $p< 0,001$; níveis de gama GT elevados nos indivíduos com proteinúria, $p= 0,038$; e uma associação significativa entre NAG e tabagismo, $p= 0,004$.

6- BIBLIOGRAFIA

1- ALTER, H. J. Inapparent transmission of hepatitis C : footprints in the sand .
Hepatology 14:389-391, 1991.

2- _____ Descartes before the horse - I clone , therefore I am : the
hepatitis C virus in current perspective .**Ann Int Med** 115(8) :644-699,1991

3- ALTRAIF, I. H.; ABDULLA ,A. S. ; AL SEBAYEL ,M. I. ; SAID R. A. , AL
SUHAIBANI, M. O. ;JONES ,A. A. Hepatitis C associated glomerulonephritis. **Am
J. Nephrol.** 15(5) :407-10, 1995.

4- AMAKASU, H.; KANNO, A.; ABE, M. ;SATO, K. ; GOTO, Y. Urinary N-acetyl-
beta-D-glucosaminidase activity in liver cirrhosis with renal impairment. **Nippon
Shokakibyo Gakkai Zesshi** 88 (1): 51-56 ,1991.

5- ARASE,Y.;IKEDA , K.; MURASHIMA, N.; CHAYAMA , K.;TSUBOTA , A ;
KOIDA , I.; SUZUKI , Y.; SAITOH , S.; KOBAYASHI , M.; KUMADA, H.
Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. **Intern .Med**
37(10):836-40,1998.

6- BARROS, E.; MANFRO, R.C.; THOMÉ, F.S.; GONÇALVES, L.F.S. Infecção
urinária em adultos in BARROS, E.; MANFRO, R.C.; THOMÉ, F.S.; GONÇALVES,
L.F.S. **Nefrologia Rotinas, Diagnóstico e Tratamento**, 2^a-edição, Editora Artes
Médicas Sul, Brasil, 1999, p.211-224.

7- BENDHACK, D.A Hematúria inexplicável . **Rev. Ass Med Brasil** 38(1):7-9,
1990.

8- BONE, R.C.; PETTY, T.L. Smoking and smoking cessation in: **Year Book of
Pulmonary Disease**, Mosby –Year Book, Inc, 1996, p 67.

- 9- BORDIN, J.O; COSTELO, A.; SILVA , A E.B. ;DI BISCEGHE, A ;CARREIRA, O.J.; MARHERE ,E. Impact of surrogate markers, Elisa anti HCV and HCV –RNA detected by PCR blood screening in Brazil .**Rev Paul.Med.** 110:38-39,1992.
- 10- BRITTON,J.P. ;DOWELL, A C.; WHELAN, P;HARRIS, C.M. A community study of bladder cancer screening by the deteccion of occult urinary bleeding . **J.Urol** 148:788-790,1992.
- 11- BRODY,L.H.;SALLADAY,J.R.; ARMBRUSTER, K. Urinalysis and the urinary sediment. **Med. Clin. North Am.** 55:243-266.1971.
- 12- BRUIX,J.; BARRERA,J.M.; CALVET, X. Anti-hepatitis C virus antibodies in hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in Spain . **Lancet** 2:1001-1006, 1989.
- 13- BRUNO,S. ;ROSSI ,S; PETRONI, M.L.; VILLA, E.; ZUISI, M.; PODDA ,M. Normal aminotransferases concentration in patients with antibodies to hepatitis C virus .**Brit. Med. J.** 308: 697,1994.
- 14- BUCKH, J.; MILLER ,R.H.; PURCELL ,R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus : Quasispecies and genotypes . **Semin. Liver Dis.**15 (1) :41-63,1995.
- 15- CHOO, Q.;KUO ,G.; WEINER , A.J.;OVERBY, BRADLEY,D.W.; HOUGHTON,M. Isolation of c DNA clone derived from a blood borne non A , non B viral hepatitis genome. **Science** 244:359-362 , 1989.
- 16- COSIO, F.;ROCHE, Z.; AGARWAL, A.; FALKENHAIN, M.; SEDMAK, D.; FERGUNSON, R. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidney . **Am J. Kid. Dis** 28 ;752-758,1996 .

- 17- COSTA M. G. **Citologia hepática em transplantados renais com infecção crônica pelo vírus da hepatite C** (tese de mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul , RS , 1995.
- 18- CRISTIANO, K.; DI BISCEGLIE ,A .M ; HOOFNAGLE , J.H. et alli- Hepatitis C viral RNA in serum in patients with chronic non A , non B hepatitis: detectation using multiple primer sets . **Hepatology** 14:51-55, 1991.
- 19- DAGHESTANI,L.; POMEROY, C. Renal manifestations of hepatitis C infection. **Am J. Med.**106(3):347-354 ,1999.
- 20- DANTAS ,W .; DANTAS, E. B. Vírus da hepatite e seus marcadores : A ótica do clínico in: MENDES FIGUEIREDO E PITELLA A. M. **Recentes avanços em hepatites** , SP : Fundação BIK , 1993 , p 11-16.
- 21- DAVIDSON, M.B.; SMILEY, J.F.Relationship between dipstick positive proteinuria and albumin-creatinine ratio .**J.Diabetes Complications** 13 (1) :52-55, 1999.
- 22- DIENSTAG, J.L. Hepatitis non A non B :C at last. **Gastroenterology** 99:1177-1180, 1990.
- 23- DODGE, W.F.; WEST, E.F. ; SMITH ,E.H.; BRUCE, H.B. Proteinuria and Hematuria in schoolchildren: Epidemiology and early natural history .**J.Pediatr** 88:327-347,1976.
- 24- DONADIO, C.;TRAMONTINI, G.; LUCHESI, A .; GIORDANI ,R.; LUCCHETTI, A.; BIANCHI , C. Tubulat toxicity is the main renal effect of contrast media . **Ren Fail** 18 (4): 647-656, 1996 .

25- ESTEBAN ,J.I.;GONZALEZ, A ;HERNÁNDEZ, V.J.M.; VILADOMIU, L.; SÀNCHEZ, C.; LÓPEZ –TALAVERA, J.C.;LUCEA, D.,;MATIN VERGA, C.;VIDAL X.;ESTEBAN, R.;GUARDIA, J. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis . **N.Engl. J.Med.**323:1107-1102,1990.

26- EVERHART,J.E.; DI BISCEGLIE, A.M.; MURRAY, L.M.; ALTER, H.J.; MELPOLDER ,J.J.; KUO, G.; HOOFNAGLE ,J.F. Risk for non A , non B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers .**Ann.Intern.Med.** 112:544-545,1990.

27- EZAKI ,Y ;TANAKA, U.; MINOSHIMA, S.; ENDOU ,M.; KUWAKI ,K.,;ARIMURA, Y.; NAKABAYASHI ,K.; NAGASAWA, T. Focal segmental glomerulosclerosis associated with type C virus hepatitis and decrement of proteinuria by interferon-alpha therapy . **Nippon Jinzo Gakkai Shi** 41(2)83-8,1999.

28- FABRIZI, F.; POZZI, C.; FARINA, M.; DATTOLO, P.; LUNGHI, G. ; BADALAMENTI, S.; PAGANO ,A.;LOCATELLI, F. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis : an epidemiological and clinical appraisal. **Nephrol.Dial Transplant**;13(8) :1991-7,1998 .

29- FAY, O; SCHATZMAYER , H.; VISONA ,C.; BRAHN, J; GARRASSINI,N.; RUSSI , C.; REY ,J. and CHIERA. Prevalence of HCV antibodies in Latin America, **Hepatology** 19:601-603,1984.

30- FLYNN, F.V. Assessment of renal function : selected developments **Clin. Biochem.** 23 (1) : 49-54 , 1990 .

31- FOGAZZI, G.B. and PONTICELLI, C. Microscopic hematuria diagnosis and management. **Nephron** 72:125-134,1996.

- 32- FONG, T.L.; DI BISCEGLIE, A. M.; WAGONER, J.G.; BANKS, S.M.; HOOFNAGLE, J.H. The significance of antibody to hepatitis C. **Hepatology**, 14:64-67, 1991.
- 33- FREE, A.H.; FREE, H.M. - **Urodynamics: concepts relating to urinalysis**. Elkhart, in: Ames Company, Division Miles Laboratories, Inc.; 1974.
- 34- FRIEDMAN, L.S. Liver, biliary tract and pancreas in TIERNEY, M., Mc PHEE, S.J., PAPADAKIS, M.A. - **Current Medical Diagnosis and treatment**, 34^a edição. Prentice Hall International Inc. USA 1995, p 555-592.
- 35- FROMM, P.; RIBAK, K.; BENBASSAT, J. Significance of microhematuria in young adults. **Brit. Med. J.** 288:20-22, 1984.
- 36- GADEHOLT, H. Quantitative estimation of urinary sediment with special regard to sources of error. **Brit. Med. J.** 1:1154-49, 1964.
- 37- GANEM, D. Extrahepatic hepatitis B virus DNA: What does it mean? (Editorial) **Gastroenterology** 89:1429-1430, 1985.
- 38- GARCIA-VALDECASAS, J.; BERNAL, C.; GARCIA, F.; CEREZO, S.; UMANA, W.O.; VON ALBERTINI, B.; KIMMEL, P.L. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. **J. Am. Soc. Nephrol.** 5(2):186-192, 1994.
- 39 - GENESCA, J. ; ESTEBAN, J. I. ; ALTER, H. J. Blood borne non A, non B hepatitis C. **Semin Liver Dis.** 11: 147-164, 1991.

- 40- GLASSOCK, R. J. Glomerular diseases , in MASSRY AND GLASSOCK **Textbook of Nephrology** , third edition , Williams and Wilkins , Baltimore, USA, 1995 , p 684.
- 41- GONÇALVES, L.F. **Morfologia das hemácias no sedimento urinário (técnica de detecção de hematuria glomerular)** , Dissertação de Mestrado Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1985.
- 42- GONÇALVES, L.F.;BARROS ,E.;MANFRO , R.C. **Exame de urina e provas de função renal** in BARROS, E.; MANFRO, R.C.; THOMÉ, F.S.; GONÇALVES, L.F.S. **Nefrologia Rotinas , Diagnóstico e Tratamento** , 2^a-edição , Editora Artes Médicas Sul , Brasil ,1999, p.68-80.
- 43- GRAFF, L. **A Handbook of routine urinalysis** . J.B.Lippincott Company Philadelphia,USA 1983, p 10-65.
- 44- GYORY, A .Z.; HADFIELD, C.;LANER ,C.S.Value of urinary microscopy in predicting histological changes in the kidney : double blind comparison : **Brit.Med.J.**(Clin.Res.Ed) ; 288(6420),819-22, 1984.
- .
- 45- HASAN ,F.; JEFFERS, L.J.; MEDINA ,M.; REDDY ,K.R.; PARKER, T.; SCHIFFER ,E.R.; HOUGHTON ,M.; KUO ,G. Hepatitis C associated hepatocellular carcinoma . **Hepatology**, 12;589-591, 1990.
- 46- HIRANAKA K., MIZUSHIMA M., TSUJI O., MATSUKI T., MATSUDA M., MAKINO H. ,OTA Z. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with hepatitis C virus infection and IgA deficiency . **Nephron** 76:222-224,1997.

- 47- HISANO ,S ; KWANO ,M.; HATAE ,K.; KAKU ,Y ;YAMANE ,I; UEDA ,K.; URAGOH ,K.; HONDA ,S. Asymptomatic isolated microhematuria: Natural history of 136 children. **Ped. Nephrol** 5:578-581,1991.
- 48- HORAK, E. Spectrophotometric assay for urinary N acetyl glucosaminidase- **Clin. Chem.** 27:1180-1185, 1984.
- 49- HOUGHTON, M.; WEINER ,A ; HAN , J. et alii Molecular biology of the hepatitis C viruses : implications for diagnosis , development and control of viral diseases . **Hepatology** 14 : 381-388, 1991.
- 50- HULTBERG, B.; ISAKSSON ,A; BRATTSTROM, L.; ISRAELSSON ,B. Elevated urinary excretion of beta-hexosaminidase in smokers **Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem.**30 (3):131-3,1992.
- 51- HULTBERG, B.; REVNSKOW, U. The excretion of N-acetyl-beta – glucosaminidase in glomerulonephritis . **Clin.Nephrol.**15(1) ;33-38,1981.
- 52- JAMES,G. P.;BEE,D.E.; FULLER,J.B. Proteinuria : accuracy and precision of laboratory diagnosis by dipstick analysis. **Clin. Chem.**, 24:1934-1939, 1978.
- 53- JONHSON, R.J.; GRETCH, D.R.; YAMABE, H.; HART, J.; BACCHI, C..E.; HARTWELL, P.; COUSER ,W.G.; COREY, L.; WENER, M.H.; ALPERS, C.E.;WILLSON ,R. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection . **N.Engl.J.Med.** 328 (7): 465-70,1993.
- 54- JONHSON, R.J.; GRETCH ,D.R. ;COUSER ,W.G.; ALPERS, C.E.; WILSON,J.; CHUNG, M.; HART ,J.;WILLSON ,R. Hepatitis C virus –associated glomerulonephritis .Effect of alpha – interferon therapy . **Kidney Int** 46(6):1700-1704 , 1994.

55- KENDRICK ,E.A; MCVICAR ,J.P.; KOWDLEY ,K.V.;BRONNER ,M.P.;EMOND , M.J.;ALPERS ,C..E.; GRETCH, D.R.;CARITHERS ,R.L.JR; PERKINS ,J..D.; DAVIS, C.L. Renal disease in hepatitis C-positive liver transplant recipients **Transplantation** 15,63(9)1287-1293,1997.

56- KEW, M. C. ; HOUGHTON ,M. ;CHOO Q,. L. ; KUO ,G. : Hepatitis C virus antibodies in Southern African Blacks with hepatocellular carcinoma . **Lancet** 335: 873-874 , 1990.

57- KOFF.R.S. & GALAMBOS, J. – Viral hepatitis in: SCHIFF , E.R.& SCHIFF E.R., eds . **Diseases of the liver** , 5 th edition , J B Lippincott Comp., Philadelphia,USA : p 461-610, 1982.

58- KOYAMA, H.;SATO, H.;SUZUKI, S. ; TOHYAMA, C. Increased urinary cadmium excretion and its relationship to N-acetyl-beta D –glucosaminidase activity in smokers. **Arch Toxicol** 66(8) :598-601,1992.

59- KRISTZ, W.; SAMAN, G.L.; LEBERRE,C.; DEMELIER,J.F.; BIOU,D. Semi-automated fluorometric assay for urinary total and B-N- acetyl-beta-D- glucosaminidase : analytical investigation . **J Clin Lab Anal** 5 (1):1-2 , 1991.

60- KUO,G.;CHOO,Q.L.;ALTER,H..J.; GITNICK,G.L.;REDECKER,A G.; PURCELL R.H.;MIYAMURA,T.;DIENSTAG,J.L.;ALTER,M.J.;STEVENS,C.E.;TEGMEIER,G.E.; BONINO,F.;COLOMBO,M.;LEE,W.S.;KUO,C.;BERGER,K.;SHUSTER,J.R.;OVERB Y,L .R.;BRADLEY,D.W.;HOUGHTON,M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis .**Science** 244:362-364, 1989.

- 61- LAI F, M.; TAM ,J..S. .L.; LIEW ,C.T.; IP ,M.; LAI K.N. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies with primary membranous nephropathy and membrano proliferative glomerulonephritis in Hong Kong. **Nephron** 70:367-368, 1995.
- 62- LARCOM, R. C.;CARTER ,G.H. Erythrocytes in urinary sediment ; identification and normal limits .and a note on the nature of granular casts . **J.Lab.Clin.Med.** 33:875-880, 1948.
- 63- LOPES, L..M.;LOPES ,E.P.; SILVA ,E.; KIRSZTAJN ,G.M.; PEREIRA ,A .B.; SESSO ,R.C.; FERRAZ ,M.L. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in primary glomerulonephritis in Brasil . **Am. J. Nephrol.**18(6) :195-7,1998.
- 64- LOPES, L..M.; LOPES, E..P.; SILVA,A. E.; ABREU ,P.F. ; KIRSZTAJN ,G..M.; PEREIRA, A B.; FERRAZ,M. L. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. **Rev.Soc.Bras. Med Trop** ;32 (1):1-6,1999.
- 65- LOPES, L.V.; LOPES,E.P.A; FERRAZ,M.L.; SILVA A E.;KIRSZTAJN,G; SESSO,R.; PEREIRA,A B. Urinary abnormalities in chronic hepatitis C – a follow – up study: (letter) **Nephron** 78:237,1998.
- 66- LUKE ,R.G. Drugs and the Kidney in Coe F.L. et alli - **Year Book of Nephrology , Hypertension, and Mineral Metabolism** , Mosby –Year Book Inc,1996, Chicago, USA , p 365-376.
- 67- MARHUM, D. Rapid colorimetric assay of B-galactosidase and N-acetyl-B-glucosaminidase in human urine . **Clin. Chim. Acta** 732 :473-491, 1976.
- 68- MAST, A. B. Jewish Hospital Laboratory Reference Values in : CAREY CF, LEE HH ,WOELTJE KF -**The Washington Manual of Medical Therapeutics** , 29 th Edition Lippincott-Raven,USA 1998 p 578-580 .

69- MAZZARO, C.; POZZATO ,G.;ZORAT ,F.; PANARELLO ,G.; SILVESTRI, F.; BARILLARI, G.; MAZZORAN, L.; BARACETTI, S.; CROVATTO, M.; SANTINI, G.F.; DONADON, V.; FACCINI, L.; CAMPANACCI, L, Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection . **Ital. J.Gastroenterol. Hepatol.** 31(1) ;45-53,1999.

70- MOHR, D.N. ; OFFORD ,K.P. ; OWEN ,R.A; MELTON ,L.J. Asyntomatic microhematuria and urologic disease .A population- based study .**JAMA** 256:224-229 1986.

71- MORALES, J. V. Glomerulopatias primárias in: BARROS, E,; MANFRO, R.; THOMÉ,F ;GONÇALVES, L.F. – **Nefrologia, Rotinas, Diagnóstico e Tratamento** 1ª edição , Artes Médicas , Porto Alegre,Brasil ,1994 p 67-77.

72- NOE, H.N.; STAPLETON, F.B.; JERKINS,G.R. and ROY,S ,III- Clinical experience with pediatric urolithiasis . **J.Urol**, 129:1166-1167,1983.

73- NOE ,H. N.; STAPLETON, F.B.; & ROY III,S.Potential surgical implications of unexplained hematuria in children.**J.Urol**, 132:737-738, 1984.

74- NORMAN , M. E. An office approach to hematuria and proteinuria. **Pediat Clin. North.Amer.** 34(3): 545-560,1987.

75- O REILLY, P.H. Hematuria of unknown origin. **Postgrad. Med.J.** 50:746-749,1974.

76- PARÉS, A.; BARRERA, J.M; CABALLERIA,J . Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients : association with severity of liver injury: **Hepatology** 12: 1295-1299,1990.

77- PINTO,C.; GALVÃO –TELES ,A ; MONTEIRO ,E.; MARQUES, C.; AZEVEDO, M.; MANSO, C. Activity of beta –N- acetyl-glucosaminidase in chronic alcoholic liver disease . **Acta Med Port** 3 (2) :75-79, 1999.

78- PRICE,R. G. The role of NAG (N – acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity . **Clin Nephrol.**38, Suppl.1:S14-S19,1992.

79- PROCTOR, R.A.; KUNIN, C.M. Salicylate –induced enzymuria : comparison with other anti inflammatory agents .**Am.J.Med.**65(6); 987-93,1998.

80- PUCILLO, L.P.; AGNELLO ,V. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis B and C viral infections from viruslike particles in the cryoprecipitate to viral localization in para mesangial deposits ,problematic investigations prone to artefacts .**Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.** 3(4): 465-70 , 1994.

81- RIELLA, M.C.Avaliação clínica e laboratorial da função renal in RIELLA M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**,3^A edição Editora Guanabara Koogan , Brasil, 1996, p 179-199.

82- RING, E. ; ZOBEL, G.; ERWA ,W.;HAIM-KUTTNIG, M. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in proteinuric states . **Child Nephrol.** 12 (1) :15-18,1992.

83-ROSTOCKER ,G.; DEFORGES ,L. ; MAADI, A B.; RÈMY ,P. ; BOURGEON, B.; LANG ,P.; WEIL, B. Low prevalence of hepatitis C virus antibodies among adult patients with primary glomerulonephritis in France .**Nephron** 63:367-368, 1993.

- 84- SANSONNO, D.; GESUALDO ,I.;MANNO,C.;SCHENA,F.P.;DAMMACO,F. Hepatitis C virus-related in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis .**Hepatology** 25(5):1237-1244,1999.
- 85- SILVA, L. C. Epidemiologia in: SILVA ,L.C. **Hepatites agudas e crônicas** , 2^a edição : Sarvier SP ,Brasil, 1995, p73-87.
- 86- STEHMAN-BREEN, C.; ALPERS ,C.E.; COUSER, W.G.; WILSON ,R.; JOHNSON ,R.J. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis .**Clin Nephrol.** 44,(3) :141-147,1995.
- 87- STEHMAN –BREEN, C. ;WILSON ,R. ;ALPERS, C. E. ;GRETCH ,D.;JONHSON, R. J. Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. **Curr.Opin Nephrol. Hypertens** May; 4 (3) :28-94,1995.
- 88- STEHMAN –BREEN,C.;ALPERS, C.E.; FLEET, W.P.; JOHNSON ,R.J. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus . **Nephron** 81 (1) :37-40,1999.
- 89- STENGEL ,B.; CHOUQUET, C.; CENE, S. ; PHILIPPON, C.; MICHARD ,D. ; HEMON ,D. Early markers of nephrotoxicity variation factors and reproducibility. **Rev .Epidemiol.Sante Publique** 43(5) : 494-563,1995.
- 90- STURGILL, M. G.; LAMBERT, G.H. Xenobiotic – induced hepatotoxicity : mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function.**Clinic. Chem.** 43:8 (B) ; 1521-1526 , 1997.
- 91- SUTTON, J.M. Evaluation of hematuria in adults. **JAMA** 263 (18):2475-2480,1990.

92- TAKAHASHI. M.; YAMADA, G.; MIYAMOTO, R. Natural course of chronic hepatitis C . **Am. J. Gastroenterol.**88:240-243,1993.

93- TAKASE,S.; TAKADA,N. ; SAWADA , M . Relationship between alcoholic liver disease and HCV infection . **Alcohol & alcoholism** ,28:77-84,1993.

94-TAKASE, A ; TSUTSUMI, M. ; KAWAHARA ,H.; TAKADA, N.; TAKADA ,A The alcohol –altered liver membrane antibody and hepatic C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. **Hepatology** 17 :9-13,1993.

95- THOMPSON, I.M. The evaluation of microscopic hematuria: A population – based study . **J Urol** 138:1189-1190 ,1987;.

96- TOBLER , L.H.;BUSCH ,M.P. History of posttransfusion hepatitis **Clin Chem** 43 (8)(B) :1487-97,1997.

97- VAN DER POEL, C..L. ;LUYPERS , H.T.M. ; REESINK ,H. W. Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay . **Lancet** 337:317-319,1991.

98- XIMENES , S.;CLARO ,J.A. Hematúria .**Rev Bras.Med.**55 (8):556-566.

99- VEHASKARI, V. M. ;RAPOLA, J.; KOSKIMIES, O ;SAVILHAT,I E.; VILSKA, J.; HALMAN, N. Microscopic hematuria in schoolchildren : Epidemiology and clinicopathologic evaluation .**J. Pediatr** 95:676-684,1979.

100- YAMABE, H.; JOHNSON ,R.J.; GRETCH ,D.R.; FUKUSHI, K.; OSAWA ,H.; MIYATA, M.; INUMA ,H.; SASAKI, T.; KAIZUKA ,M.; TAMURA ,N. Hepatitis C virus

infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan .
J.Am.Soc.Nephrol. 6(2) :220-3,1995.

101 YAMABE, H.; INUMA, H.; OSAWA, H.; KAIZUMA, M.; TAMURA, N.; TSUNODA, S.; FUJITA, Y.; SHIROTO, K.; ONODERA, K. Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis . **Nephron** 72,741-743,1996.

102- YAQOOB, M.; MCCLELLAND ,P.; PATRICK ,A W.; STEVENSON, A ;MASON, H.; BEEL ,G.M. Tubular damage in microalbuminuria patients with primary glomerulonephritis and diabetic nephropathy . **Ren.Fail.** 17 (1) :43-9,1995.

103- YOSHITO, N.; ATSUSHI, M.; YOKO, K.; KAZUNORI, S. ; NOZOMU ,T.; KIYOHISA ,U. :New sandwich ELISA for human urinary N- acetyl- B-D- glucosaminidase isoenzyme B as a useful clinical test . **Clin . Chem.** 43(4): 569-574 ,1997.

104- ZELMANOVITZ , T.; GROSS ,J.L.; OLIVEIRA, J.R.; PAGGI , A ;TATSCH,M.; AZEVEDO M.J. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 20 (4) : 516 –519,1997.

105- WANG, H.Y.; WANG ,L.; ZHANG ,G.Q. Is there hepatitis C virus associated glomerulonephritis? .**Chung Hua Nei Tsa Chih** 33(6):402-4,1994.

106- WHITING, P.H. ;BROWN, P.A . The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity. **Ren Fail** 18 (6): 899-909 , 1996.

107- WRIGHT, W.T. Cell counts in urine .**Arch.Intern.Med.** 103:76-78, 1959.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Grupo VHC +

Nome do paciente: _____

Registro:

Título da pesquisa: Avaliação das alterações urinárias assintomáticas nos portadores do anticorpo do vírus da hepatite C

Investigador principal: Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves

Colaboradora: Dra Cinthia Vieira

Objetivo do estudo: estudar prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do anticorpo do vírus da hepatite C.

Procedimento: (explicação ao doador de sangue com VHC reagente)

Ao chegar no Banco de sangue para a doação de sangue, rotineiramente são feitos exames nos doadores para avaliação da presença de doenças virais transmissíveis pelo sangue, assim como o preenchimento de um questionário abordando o estado de saúde do doador. Se o doador preencher todos os critérios, isto é, não tiver história de hipertensão arterial sistêmica, anemia, diabete mérito, hepatite e outras doenças, o seu sangue será retirado e encaminhado para exames. Somente após a confirmação de normalidade dos resultados é que o mesmo será utilizado pela pessoa que necessita esta transfusão. São feitos de rotina os testes para hepatite B, hepatite C, Chagas, AIDS, entre outros.

Você foi encaminhado para este ambulatório de Nefrologia pelo Banco de Sangue onde foi doar sangue, após ter tomado conhecimento de ter VHC reagente isto é : ter tido contato com o vírus da hepatite C.

Você será avaliado clinicamente. Será preenchida uma ficha médica de rotina para avaliação do seu estado clínico.

Neste estudo nos propomos a analisar a sua função renal. Todo doador de sangue com VHC reagente realizará exames de sangue: ALT, AST, Gama GT (função hepática) e creatinina para avaliar o rim; assim como um amostra de urina para a realização de sedimento urinário, microalbuminúria, e NAG (N acetil glucosaminidase).

O objetivo principal é a avaliação de alterações urinárias que possam estar acontecendo de forma não identificada pelo doador, isto é, de forma assintomática.

Se os resultados da função hepática forem normais, você será orientado para controles periódicos ; caso estejam alterados você será encaminhado para um gastroenterologista.

Se demonstrarem anormalidades urinárias ou seja, sangue ou proteína na urina você continuará com a investigação complementar no ambulatório de Nefrologia .

Riscos e desconforto: o único desconforto esperado é o da picada da agulha para a retirada do sangue, semelhante a coleta de exame laboratorial, sem apresentar risco adicional. Poderá ficar dolorido o local da punção, com pequeno hematoma (arroxeadado).

O benefício esperado é o de identificar precocemente alterações existentes que poderão ser acompanhadas a nível ambulatorial.

Custo / pagamento : na opção por participar deste estudo, não existirá custo ou pagamento de qualquer espécie por sua participação.

Confidencialidade: os seus exames serão identificados por um código (número de registro) e o seu nome nunca será citado em nenhum registro ou publicação deste estudo.

Pelo presente termo de consentimento informado, declaro ter recebido as informações de forma clara e detalhada dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos riscos desconforto e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui igualmente informado :

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar deste estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento ambulatorial, na situação de ter havido necessidade de investigação complementar.
- do compromisso dos autores de me proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é o Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves, cujo telefone é 9814954, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Científica desta instituição de atenção à saúde. Este documento está baseado na resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

DATA : __/__/__

CONCORDO EM PARTICIPAR: _____

Nome e assinatura do voluntário ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Grupo VHC-

Nome do paciente: _____

Registro:

Título da pesquisa: Avaliação das alterações urinárias assintomáticas nos portadores do anticorpo do vírus da hepatite C .

Investigador principal: Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves

Colaboradora: Dra Cinthia Vieira

Objetivo do estudo: estudar prevalência de alterações urinárias assintomáticas em portadores do anticorpo do vírus da hepatite C.

Procedimento: (explicação ao doador de sangue)

Ao chegar no Banco de sangue para a doação de sangue, rotineiramente são feitos exames nos doadores para avaliação da presença de doenças virais transmissíveis pelo sangue, assim como o preenchimento de um questionário abordando o estado de saúde do doador. Se o doador preencher todos os critérios, isto é, não tiver história de hipertensão arterial sistêmica, anemia, diabetes mellitus, hepatite e outras doenças o seu sangue será retirado e encaminhado para exames. Somente após a confirmação de normalidade dos resultados é que o mesmo será utilizado pela pessoa que necessita esta transfusão. São feitos de rotina os testes para hepatite B, hepatite C, Chagas, AIDS, entre outros.

A rotina, neste estudo, será a mesma, porém vamos nos deter na avaliação do seu rim.

Todo doador que chegar no Banco de Sangue é informado que uma amostra de sangue será retirada para os exames de rotina acrescentados de creatinina para avaliar o rim, assim como um amostra de urina para a realização de sedimento urinário, microalbuminúria, e NAG (N acetil glucosaminidase).

O objetivo principal é a avaliação de alterações urinárias que possam estar acontecendo de forma não identificada pelo doador, isto é de forma assintomática.

Se os resultados forem normais não haverá necessidade de nenhum exame adicional.

Se estes exames estiverem alterados os doadores serão informados.

O doador receberá os resultados dos exames em casa.

Riscos e desconforto: o único desconforto esperado é o da picada da agulha para a retirada do sangue, semelhante a coleta de exame laboratorial, sem apresentar risco adicional. Poderá ficar dolorido o local da punção, com pequeno hematoma (arroxeados).

O benefício esperado é o de identificar precocemente alterações existentes que poderão ser acompanhadas a nível ambulatorial.

Custo / pagamento : na opção por participar deste estudo, não existirá custo ou pagamento de qualquer espécie por sua participação.

Confidencialidade : os seus exames serão identificados por um código (número de registro) e o seu nome nunca será citado em nenhum registro ou publicação deste estudo;

Pelo presente termo de consentimento informado, declaro ter recebido as informações de forma clara e detalhada dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos riscos desconforto e benefícios do presente projeto de pesquisa. Fui igualmente informado :

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados a pesquisa;

- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar deste estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento ambulatorial, na situação de ter havido necessidade de investigação complementar.

- do compromisso dos autores de me proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é o Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves, cujo telefone é 9814954, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Científica desta instituição de atenção à saúde. Este documento está baseado na resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

DATA : __/__/__

CONCORDO EM PARTICIPAR: _____

Nome do voluntário ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

Assinatura da colaboradora

ANEXO 3**PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO**

Data do preenchimento:

Nome:

Idade: sexo: F, M cor: B;P;A

Data de nascimento:

Endereço:

Tel. para contato:

HISTÓRIA

Data do HCV + ou -:

Data da provável infecção :

Meio de infecção provável :

Litíase: S (), N ()

I.U. S (), N ()

Uso de AINE : S (), N ()

HAS :S (), N ()

Tabagismo : S (), N ()

Alcoolismo : S (), N ()

Uso de drogas : S (), N () EV: S (), N () Quais?

Diabete mérito: S (), N ()

História de hepatite : S (), N ()

Quanto tempo?

Transusão: S (), N ()

Quanto tempo?

Doação : S (), N ()

Quanto tempo?

Acupuntura : S (), N ()

Tatuagem : S (), N ()

Cirurgia : S (), N ()

Quanto tempo?

Odonto : S (), N ()

EXAME FÍSICO:

Peso:

Altura:

FV:

PA:

Outros:

EXAMES SOLICITADOS:

anti VHC

HBS :

anti HBC:

anti HTLV:

creatinina:

Gama GT:

TGO:

TGP:

EQU:

Microalbuminúria:

Creatininúria:

NAG: