

FACTORES ASSOCIADOS À EVOLUÇÃO DA LESÃO RENAL AGUDA PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS COM MALÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

FACTORS ASSOCIATED WITH THE PROGRESSION OF ACUTE KIDNEY INJURY TO CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH MALARIA: A LITERATURE REVIEW

Hortência Martins¹, Joaquina Magalhães², Emanuel Catumbela³

1. Serviço de Pediatria, Clínica Sagrada Esperança, Luanda, Angola

2. Hospital Pediátrico David Bernardino, Luanda, Angola

3. Departamento de Microbiologia, Patologia e Meios de Diagnóstico, Faculdade de Medicina, Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola

Recebido: 17/03/2025 - Aceite: 19/05/2025 - Publicado: 27/02/2026

Resumo

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente da malária em crianças. Nos casos mais severos esta pode evoluir para doença renal crônica (DRC). Nesta revisão procuramos analisar os factores de risco que contribuem para a progressão da lesão renal aguda à doença renal crônica em crianças com malária.

Metodologia: Estudo de síntese com revisão bibliográfica; a informação foi colhida nas principais bases de dados de acesso aberto em saúde: PubMed, BVS BIREME, Scopus, RCAAP e Google Académico, nas línguas inglesa e portuguesa com um horizonte temporal de 15 anos. Foi usada a estratégia de pesquisa por palavras simples e combinação de palavras usando operadores Booleanos, com os seguintes termos: malária, crianças, LRA, DRC e factores de evolução ou progressão. Os resultados foram analisados de forma descritiva.

Resultados: Foram identificados 13 artigos que abordaram a questão da malária em crianças e evolução da LRA para DRC ou apenas mecanismos de progressão. São apontados 3 mecanismos pelos quais o parasita da malária causa LRA como: factores mecânicos, imunológicos e metabólicos. E os factores de progressão de LRA para DRC apontados são: má reparação das células tubulares, reprogramação metabólica e memória epigenética.

Conclusão: O equilíbrio hidroelectrolítico e a perfusão renal são elementos fundamentais a considerar pelos pediatras na prevenção da evolução da LRA para DCR no contexto da malária.

Palavras-chave: Doença Malárica Criança, Injúria Renal Aguda, Insuficiência Renal Crônica.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common complication of malaria in children. In more severe cases, it can progress to chronic kidney disease (CKD). In this review, we aim to analyze the risk factors that contribute to the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease in children with malaria.

Methodology: This is a synthesis study, involving a literature review. Information was gathered from the main open-access health databases: PubMed, BVS BIREME, Scopus, RCAAP, and Google Scholar, in both English and Portuguese, with a period of 15 years. The search strategy involved simple words and word combinations using Boolean operators, with the following terms: malaria, children, AKI, CKD, and progression or evolution factors. The results were analyzed descriptively.

Results: Twelve articles were identified that addressed the issue of malaria in children and the progression of AKI to CKD or mechanisms of progression. Three mechanisms by which the malaria parasite causes AKI were identified: mechanical, immunological, and metabolic factors. The progression factors for AKI to CKD identified include poor repair of tubular cells, metabolic reprogramming, and epigenetic memory.

Conclusion: Hydro-electrolyte balance and renal perfusion are crucial elements for pediatricians to consider in preventing the progression of AKI to CKD in the context of malaria.

Keywords: Malaria Disease in Children, Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Failure

Correspondência

Hortência Martins

E-mail: melita65@live.com.pt

Como Citar: Martins, H., Magalhães, J., Catumbela, E., (2026). Factores associados à evolução da Lesão Renal Aguda para Doença Renal Crônica em Crianças com Malária: Revisão Bibliográfica. Rev.Cient. Clin. Sagrada Esperança, 18(14), 36-45. <https://doi.org/10.70360/rccse.v.162>



© 2026, [Martins, H., Magalhães, J., Catumbela, E.]. Este é um artigo de acesso aberto, distribuído sob os termos da licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0). (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por um parasita do género *Plasmodium*, é transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, por este motivo também é chamada de zoonose^[1]. Várias são as espécies de *Plasmodium*, mas as de importância clínica para o homem são 5 nomeadamente: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, e *P. knowlesi*^[2]. O *Plasmodium falciparum* é o principal agente de malária mundialmente, responsável por cerca de 94% dos casos, assim como o responsável pela maioria das mortes por malária em África^[3]. O *P. Vivax* é a segunda espécie com 3.3% de casos principalmente na região sudoeste asiático; sendo que 50% das infecções por malária são atribuídas ao *P. vivax*, e nas Américas representa 75% dos casos^[3].

A malária é um problema sério de saúde pública em todo mundo, em 2022 estimou-se cerca de 249 milhões de casos, excedendo o nível pré-pandémico de 233 milhões em 2019, com um aumento de mais de 16 milhões de casos. O Paquistão registou o maior aumento, com cerca de 2,6 milhões de casos em 2022, em comparação a 2021 com quinhentos mil. Aumentos expressivos também foram vistos na Etiópia, Nigéria, Papua Nova Guiné e Uganda^[3]. Em Angola nos últimos 3 anos antes da COVID-19, não foi diferente das outras regiões, foram registados cerca de 3.799.458 casos destes 5.573 foram a óbito, correspondendo a 0.1% da taxa de letalidade no primeiro trimestre de 2021 (RTP notícias 17.6.2021).

A região africana da OMS suporta uma parcela desproporcionalmente elevada do fardo mundial da malária, em 2022 registou 94% dos casos de malária (233 milhões) e 95% (608.000) das mortes por malária^[3]. Ela afecta todas as faixas etárias, tendo as crianças maior risco de adoecer por malária e consequentemente maior taxa de complicações bem como de mortalidade. As crianças com menos de 5 anos representaram cerca de 80% de todas as mortes por malária^[3].

As complicações da malária são várias e constituem a maior causa de morbimortalidade dentre elas destacam-se as complicações neurológicas, hepáticas, respiratórias, hematológicas e renais. É frequente o acometimento renal na malária grave e o *P. falciparum* é responsável pelo maior número de casos de lesão renal aguda (LRA), ao passo que o *p. malarie* está fortemente implicado na doença renal crónica (DRC)^[1].

Em 2012 o grupo de trabalho Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), definiu LRA como aumento maior ou igual a 0,3 mg/dL na creatinina sérica basal em um período de 48 horas, ou aumento de 1,5 vezes ou mais na creatinina sérica basal (se conhecida ou que se presume ser aquela dos últimos sete dias) ou redução do débito urinário menor que 0,5 mL/kg por mais de 6 horas, que pode ser multifactorial e associada a diversos mecanismos fisiopatológicos^[4]. A LRA foi classificada em 3 estádios: **Estádio 1** aumento de 1,5-1,9 vezes ao valor da creatinina basal, **estádio 2** aumento de 2-2,9 vezes ao valor da creatinina basal e **estádio 3** valor igual ou superior a 3 vezes em relação a creatinina basal. E DRC foi definida como uma taxa de

filtração glomerular (TFG) <90ml/min/1.73m² usando a equação de Bedside Schwartz e categorizada utilizando as directrizes do KDIGO ou alterações estruturais e funcionais com duração superior a 3 meses^[4].

A lesão renal aguda (LRA), apresenta-se como um diagnóstico comum; com incidência que varia entre 5 a 7,5% em pacientes hospitalizados e que atinge 60% em pacientes críticos^[5].

Na infecção por malária a necrose tubular aguda é a principal causa de LRA e com menor frequência a nefrite intersticial e a glomerulonefrite. Os eritrócitos parasitados, a hipoperfusão tecidual, a deposição de imunocomplexos e as alterações metabólicas, são mecanismos subjacentes para o desenvolvimento de LRA em indivíduos com malária grave^[2]. Conroy, A. L., et al, apontam alguns achados clínicos da malária como factores de risco para a LRA como hiperpirexia, hiperparasitémia, idades mais jovens bem como o estado de acidose metabólica^[5].

Um estudo feito no Uganda observou 652 crianças com malária grave, e nestas foi constatada uma prevalência de 35,1% de LRA. Nesta amostra as crianças com malária cerebral desenvolveram LRA em estádios mais avançados 2 e 3 de KDIGO, e crianças com LRA foram seguidas durante 1 ano e 9 (7,6%) evoluíram para DRC^[5].

Segundo os investigadores Patel, H, Dunican, C, & Cunningham, A. J, a LRA poderá ser um dos factores de risco para o desenvolvimento de DRC. (OR 1,02-7,73), como também para doenças neurológicas a longo prazo^[6].

Em 2012, Mammen C et al, avaliaram 126 crianças que sobreviveram a LRA (segundo critérios AKIN), com um seguimento durante 1, 2 ou 3 anos após o episódio^[7]. A proporção de doentes com DRC após LRA foi de 10,3% existindo correlação com o estágio de LRA prévia (4,5% em LRA estágio 1, 10,6% em estágio 2 e 17,1% em estágio 3). A idade pediátrica é uma população alvo de estudo importante na causalidade entre LRA e DRC, uma vez que não possuem as comorbilidades presentes nos adultos. Crianças que sobrevivem a episódio de LRA podem apresentar a longo prazo DRC evidenciado pelo desenvolvimento de hipertensão, microalbuminúria e TFG reduzida, sublinhando-se assim, a necessidade de detectar doença subclínica de modo a impedir a sua progressão^{[8][9]}.

Uma revisão feita por Aguiar APS em 2010, relata que insultos repetidos de malária pelas espécies supracitadas podem estar na base do desenvolvimento de doença renal. São precisos mais estudos a confirmar esta suposição^[2].

Pelo fardo económico, social e psicológico que a doença renal crónica impõe às pessoas acometidas, suas famílias e ao Estado, devido ao número elevado de casos de malária em crianças em Angola e a necessidade de se estabelecer uma estratégia de abordagem clínico-terapêutica destes doentes que possa prevenir a evolução da LRA para DRC, os autores se propuseram fazer uma revisão bibliográfica sobre as causas de DRC secundária a LRA por malária em crianças. Esta revisão tem como objectivo analisar os factores de risco podem contribuir para a progressão da lesão renal aguda à doença renal crónica em crianças com malária.

ARTIGO DE REVISÃO

Factores associados à evolução da Lesão Renal Aguda para Doença Renal Crónica em crianças com Malária:
Revisão Bibliográfica

Metodologia

Tipologia de estudo

Foi feito um estudo de revisão bibliográfica simples, a informação foi colhida nas bases de dados de saúde, tais como: PubMed, BVS BIREME, Scopus, RCAAP e Google Académico e em sites institucionais.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa, dentro de um horizonte temporal de até 15 anos que abordam a evolução da lesão renal aguda para doença renal crónica no contexto de crianças infectadas por malária.

Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos cujos textos completos estiveram inacessíveis de forma gratuita, e aqueles que estavam fora do período.

Estratégia de pesquisa

Para a pesquisa no google académico foram usados os seguintes termos: Malária, Crianças, LRA, DRC e Factores de Evolução.

Para pesquisa nas bases de dados específicas da saúde a estratégia de busca foi a combinação de palavras simples com operadores booleanos OR e AND, assim apresentada: "*Malária OR Plasmodium falciparum AND injúria renal aguda OR Falência Renal Crônica OR diálise*". Foram ainda identificados artigos à

partir da referência de outros artigos.

Variáveis

Foram consideradas as seguintes variáveis relacionadas ao artigo: autor, ano de publicação, título, objectivo, tipo de estudo e resultados. Sobre o conteúdo, foram consideradas as descrições e referências aos processos, fenómenos evolutivos da lesão renal aguda para a doença renal crónica no contexto da malária. Os dados obtidos foram tratados qualitativamente, através da descrição.

Processamento e análise dos dados

Os artigos identificados foram analisados por dois autores. Os casos de diferença de opinião foram solucionados a consenso. Os autores entenderam ser pertinente, nalguns casos, incluir artigos que mesmo não estando relacionados com a malária, fazem uma descrição pormenorizada dos fenómenos associados à evolução da LRA à DRC.

Resultados

Foram identificados 145 artigos, e para a elaboração do nosso trabalho retirou-se a informação de 13 artigos que foram relevantes para o tema, fizemos levantamento de dados lendo o resumo numa primeira fase, e nos casos em que o artigo tinha a informação necessária foi lido todo o artigo. As variáveis foram: mecanismo de lesão subjacente para a DRC em crianças com malária e LRA. Os dados foram processados no Excel.

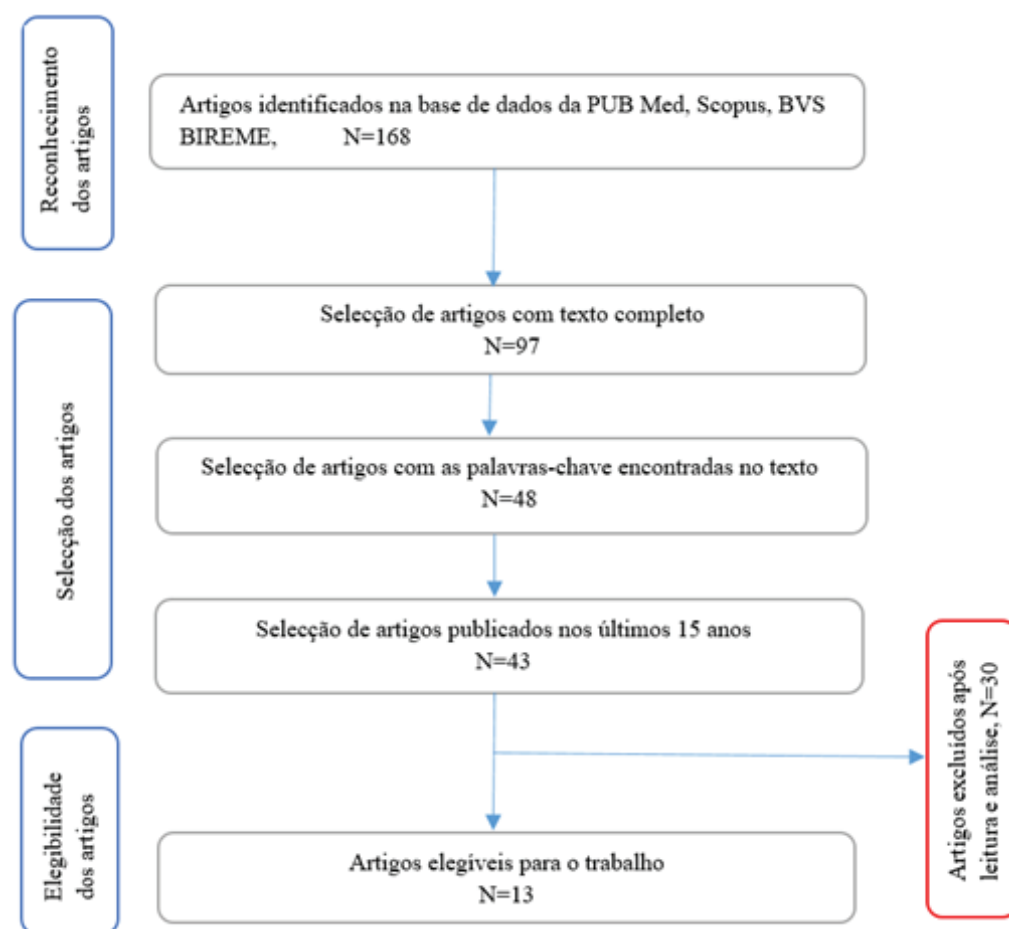


Fig. 1. Fluxograma de processo de identificação e selecção de artigos

A tabela que se segue apresenta a síntese dos estudos realizados por vários autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos sobre evolução da lesão renal aguda para doença renal crónica no contexto de malária em crianças

Autor	Ano	Título	Objectivo	Tipo de estudo	Resultados Principais
Aguiar APS ^[2]	2010	Doença Renal na Malária. Mestrado Integrado em Medicina	Rever os aspectos relevantes da malária com envolvimento renal	Revisão bibliográfica	A malária severa frequentemente cursa com LRA e as espécies implicadas são falciparum e vivax, ao passo que o malarie está mais implicado na DRC
Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL ^[8]	2014	Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes	Abordar a lesão Renal Aguda e Doença Renal Crónica como Síndromes Interligados.	Revisão bibliográfica	A lesão renal aguda e a doença renal crónica compartilham factores de risco e modificadores da doença comuns. A HTA, hipertrofia e atrofia tubular, fibrose túbulo intersticial, esclerose glomerular progressiva, arteriosclerose, suscetibilidade genética e respostas humorais desordenadas são mecanismos de progressão da LRA a DRC
Plewes K, Turner GDH, and Dondorpa AM ^[11]	2018	Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum	Apresentar avanços recentes na compreensão da fisiopatologia, características clínicas e gestão destas complicações da malária grave, e discutir futuras áreas de investigação	Revisão bibliográfica	A obstrução microvascular, disfunção endotelial, bem como desequilíbrio nas respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como a ativação de IL, estão implicados na gênese da LRA
Soares ABGC ^[1]	2018	Malária Grave em Cuidados Intensivos Pediátricos: Revisão Casuística	Caracterizar os internamentos por malária grave na UCIPed do Hospital de Santa Marta/ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte	Estudo retrospectivo	Os principais critérios de gravidade foram a presença de choque, hiperparasitemia, lesão renal aguda, acidose metabólica e icterícia
Conroy, A. L., Opoka, R. O., et al. ^[5]	2019	Acute kidney injury is associated with impaired cognition and chronic kidney disease in a prospective cohort of children with severe malaria.	Avaliar a prevalência de LRA em criança com malária grave na admissão e investigar a relação entre LRA e recuperação clínica e renal, bem como o funcionamento neuro cognitivo à longo prazo.	Estudo de coorte prospectivo	A prevalência da LRA de 35.1% e destes 7.6% evoluíram com DRC
Brown DD, Solomon S, Lerner D e Del Rio M ^[12]	2019	Malaria and acute kidney injury	Revisar a LRA induzida pela malária, a fim de fornecer uma melhor compreensão do efeito desta infecção no sistema renal.	Revisão bibliográfica	Três mecanismos estão implicados na patogénese da LRA como: Perturbações hemodinâmicas (mecânicas), lesão glomerular imunomediada e distúrbios metabólicos.
Patel, H., Dunican, C., & Cunningham, A. J ^[6]	2020	Predictors of outcome in childhood Plasmodium falciparum malaria. Virulence	Avaliar criticamente a utilidade das características clínicas e laboratoriais da malária grave bem como preditores de mortalidade e complicações de longo prazo na malária infantil por P. falciparum	Revisão bibliográfica	Os preditores de morte mais consistentes e importantes parecem ser o coma, marcadores de distúrbio metabólico (acidose e hipoglicemia) e insuficiência renal.
Katsoulis O, Georgiadou A and Cunningham AJ ^[13]	2021	Immunopathology of Acute Kidney Injury in Severe Malaria	Descrever como diferentes aspectos da patologia da malária, contribuem para o desenvolvimento de IRA.	Mini revisão	O sequestro de parasitas, disfunção microvascular, activação endotelial, stress oxidativo e danos imunomediados são mecanismos comuns que contribuem para o dano renal na malária.
Tembo D, Mwanza S, Mwaba C, Dallah I, wa Somwe S, Seydel KB and Birbeck GL ^[14]	2022	Risk factors for acute kidney, injury at presentation among children with CNS malaria: a case control study	Identificar a prevalência e os factores de risco para LRA na apresentação entre crianças com malária no sistema nervoso central no contexto de um ensaio clínico neuroprotetor em andamento	Dados de inscrição de um ensaio clínico em crianças com malária grave	Os fatores de risco para LRA em modelos de regressão logística e multivariados incluíram: hiperpirexia e idade mais jovens.

ARTIGO DE REVISÃO

Factores associados à evolução da Lesão Renal Aguda para Doença Renal Crónica em crianças com Malária: Revisão Bibliográfica

Autor	Ano	Título	Objectivo	Tipo de estudo	Resultados Principais
Tanemoto F, Nangaku M e Mimura ^[15]	2022	Epigenetic memory contributing to the pathogenesis of AKI-to-CKD transition	Descrever as descobertas mais recentes sobre a base molecular da memória epigenética e a fisiopatologia da transição de IRA para DRC.	Revisão bibliográfica	Os processos patológicos subjacentes incluem perda de néfrons, reparo epitelial mal adaptativo, inflamação e lesão endotelial com rarefação vascular. Além disso, alterações epigenéticas também podem contribuir para a fisiopatologia dessa transição de LRA para DRC.
Costa EGL, MartinsGJD, et al ^[4]	2023	Abordagem terapêutica da lesão renal aguda (LRA): avanços e actualizações	Avaliar novos avanços e atualizações na abordagem terapêutica da lesão renal aguda, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados.	Pesquisa de revisão integrativa	O presente estudo de revisão buscou avaliar novos avanços e actualizações na abordagem terapêutica da lesão renal aguda, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados. A administração profilática de curcuminóides reduziu a incidência de LRA pós-contraste em pacientes com DRC.
Qu Le e Jiao BH ^[16]	2023	The interplay between immune and metabolic pathways in kidney disease	Fornecer uma visão abrangente das alterações imunometabólicas na doença renal, destacando suas implicações clínicas e possíveis intervenções terapêuticas	Revisão bibliográfica	A desregulação das respostas imunes nas doenças renais inclui uma interação complexa entre vários tipos de células imunes, incluindo células imunes residentes e infiltrantes, citocinas, quimiocinas e factores do complemento. Esses factores imunológicos podem desencadear e perpetuar a inflamação renal, causando lesão no tecido renal e fibrose progressiva. Além disso, as vias metabólicas desempenham papéis críticos na patogénese das doenças renais, incluindo metabolismo de glicose e lipídios, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alteração na detecção de nutrientes.

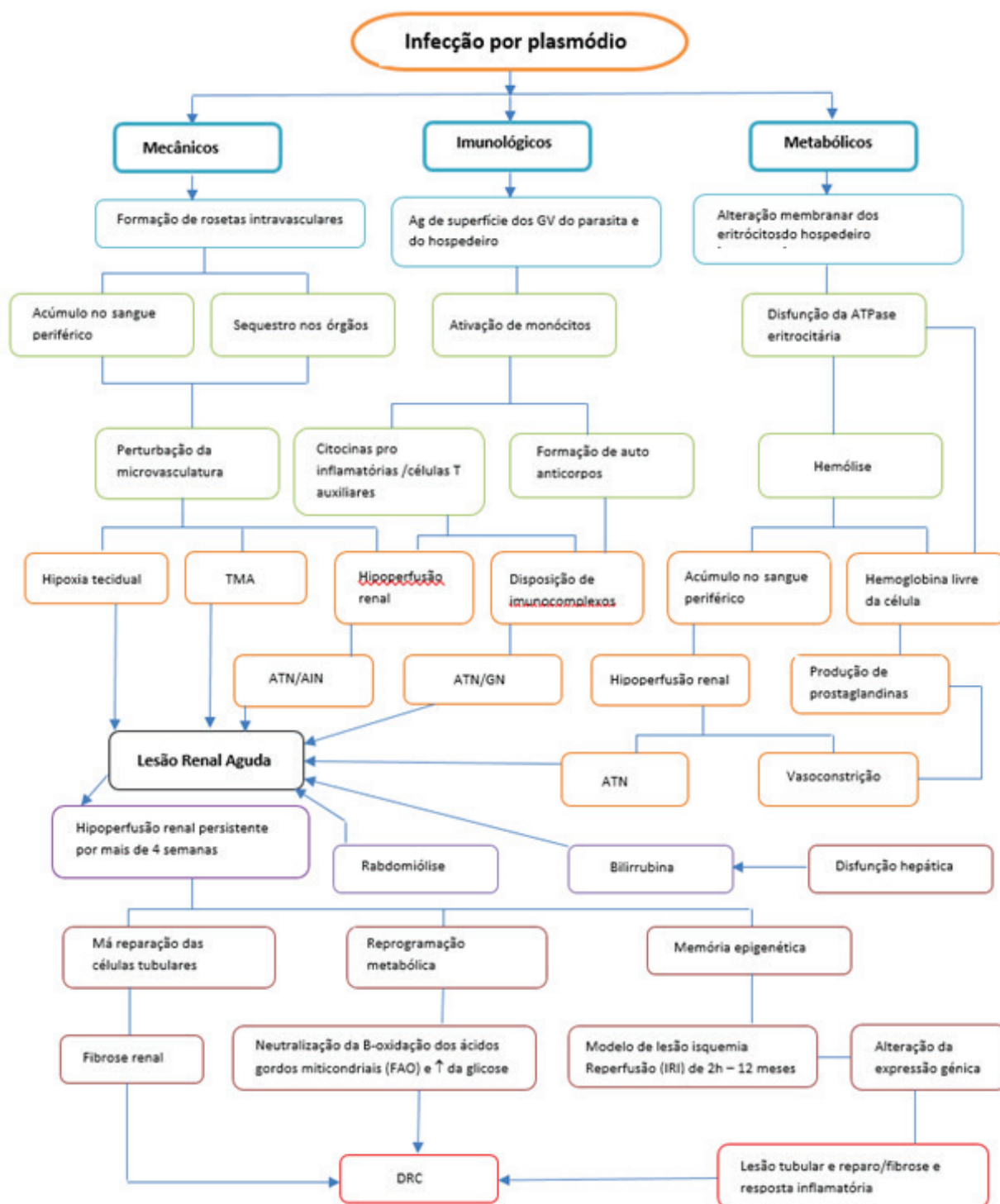
A síntese dos estudos realizados apresentada na tabela 1 é o resultado das principais referências bibliográficas que foram usadas para a elaboração deste trabalho de revisão, nela apresentamos o esboço dos artigos desde os autores, ano de publicação, títulos, objectivos de cada artigo, tipologia de estudo e um trecho dos principais resultados de cada artigo que consta na tabela. Da revisão feita, foram identificados 13 artigos que abordam a questão levantada nos objectivos deste trabalho. Sendo a hipóxia o gatilho principal para desencadear mecanismos como; má reparação das células tubulares, a reprogramação metabólica e o desenvolvimento da memória epigénica celular sendo os principais factores de progressão de LRA para a DRC identificados nesta revisão de literatura. Os anos de publicação variaram desde os anos de 2007 a 2023. Os artigos discriminados na tabela a principal área de actuação foram nas ciências de saúde.

Factores de evolução da Lesão Renal Aguda para Doença Renal Crónica em Crianças com Malária.

Esta revisão bibliográfica procurou esclarecer os factores que podem estar na base da evolução da LRA para DRC, em crianças com malária. Pareceu-nos importante compreender, antes mesmo deste processo evolutivo, os mecanismos que estão na base da LRA por malária.

Uma criança com malária tem factores associados a infecção sistémica que podem complicar com afectação de múltiplos órgãos, e o rim é frequentemente afectado.

O mecanismo pelo qual o parasita da malária causa LRA não está totalmente esclarecido, porém Brown DD et al., apontam 3 mecanismos principais como: factores mecânicos, imunológicos e metabólicos ^[12].



Adaptado de: Brown DD, Solomon S, Lerner D e Del Rio M 2019

Fig. 2. Patogénese da LRA na malária e factores de progressão para a DRC.

Legenda

ATN – (acute tubular necrosis) Necrose tubular aguda
 TMA – (thrombotic microangiopathy) Microangiopatia trombótica
 AIN – (acute interstitial nephritis) Nefrite intersticial aguda
 GN – glomerulonefrite
 DRC – doença renal crónica

Infecção por malária e LRA**Mecanismo mecânico**

Este modelo é fundamentalmente por causa do mecanismo de citoaderência com consequentes aglomerados celulares na microcirculação bem como formação de rosetas, levando a obstrução do fluxo sanguíneo nos capilares renais e outros órgãos vitais com consequente hipóxia tecidual. A proteína eritrócitária do plasmódio falciparum (pfEMP) é a principal proteína, responsável pelo mecanismo de citoaderência que provoca o sequestro celular e do endotélio vascular causando trombocitopenia, anemia bem como outros distúrbios hemodinâmicos na microvasculatura renal resultando em necrose tubular aguda (NTA), a causa mais comum de LRA por malária. A hipovolemia resultante das perdas insensíveis de líquidos (febre, polipneia) também é um dos factores que contribui para os distúrbios hemodinâmicos, e estes, para NTA. A hemoglobínúria resultante da hemólise dos eritrócitos pode causar lesão tubular directamente. A “febre da água negra” é uma condição que descreve a hemólise que libera hemoglobina directamente nos vasos sanguíneos e na urina, resultando em lesão renal e, potencialmente insuficiência renal.

O estímulo da ruptura microvascular pela citoadesão desempenha um papel importante da microangiopatia trombótica em doentes com LRA malárica, principalmente em casos de infecção com o *P. vivax* [17].

Mecanismo imunológico

O desequilíbrio entre a resposta imunológica e inflamatória é outro dos mecanismos responsáveis pela LRA na malária. Segundo Brown DD *et al.*, as células do parasita bem como os antigénios de superfície das hemácias do hospedeiro activam os monócitos do sangue periférico e estes liberam citocinas pró-inflamatórias como: TNF- α e interleucinas (ILs) 1, 6, 8 e γ . A libertação de ILs resulta na proliferação de células T auxiliares (Th 1 e Th 2). A proliferação Th1 induz nefrite intersticial aguda (NIA) e glomerulonefrite (GN); A activação Th2 impulsiona a activação do complemento com subsequente glomerulonefrite induzida por deposição de imunocomplexo e nefrite intersticial. Estudos histológicos demonstram que quando o glomérulo é afectado provoca expansão e proliferação mesangial com consequente inflamação do glomérulo [17].

Mecanismo metabólico

A alteração da membrana dos eritrócitos parasitados leva a alteração da enzima ATPase, activada pelo magnésio nos eritrócitos, prejudicando o funcionamento da bomba de sódio levando a hiponatremia. O influxo secundário de cálcio altera a estrutura do eritrócito reduzindo a deformidade eritrocitária, com consequente encurtamento da meia-vida do eritrócito levando à hemólise das hemácias infectadas e saudáveis que liberam hemoglobina livre das células (CFH). Este processo desencadeia o stress oxidativo levando à peroxidação dos fosfolípidos da membrana com consequente deformidade dos eritrócitos e produção de isómeros de prostaglandinas (F2-IsoP e IsoFs). Estes isómeros actuam como potentes vasoconstritores renais, levando

a hipoperfusão renal e consequentemente à redução da função renal [17].

Evolução da lesão renal aguda para DRC em crianças com malária

Os investigadores Tanemoto F, Nangaku M e Mimura I, afirmam que a LRA persistente por mais de 4 semanas, pode levar a desenvolver mecanismos que lesionam o rim de forma permanente [15]. Porém, Tanaka S, Tanaka T e Nangaku M, reforçam que embora os mecanismos pelos quais a transição da LRA para DRC em humanos ainda sejam pouco claros, eles apontam factores como: a perda de néfrons seguida de hipertrofia glomerular, inflamação, lesão endotelial com rarefação vascular e hipóxia, bem como alterações epigenéticas e paragem do ciclo celular nas células epiteliais [18].

Hipóxia como factor chave para DRC

A alta demanda metabólica e a estrutura vascular característica do rim o tornam um órgão fisiologicamente propenso a hipóxia e vulnerável a mais estresse hipóxico. As células tubulares proximais são muito vulneráveis à lesão isquémica, que é a principal causa de LRA. A interacção entre células epiteliais tubulares, células endoteliais, pericitos, células inflamatórias e miofibroblastos medeiam a transição da LRA para DRC.

A Lesão tubular que leva à perda de néfrons e reparo tubular mal adaptado, disfunção endotelial com rarefação vascular, inflamação intersticial e fibrose representam as principais alterações que contribuem para a transição de LRA para DRC; e a hipóxia renal, que coexiste com essas alterações, é um factor importante para a progressão da doença [15].

Segundo Basile *et al.*, a capacidade limitada de proliferação de células tubulares, o aumento da gravidade da LRA leva ao reparo tubular mal adaptativo, que predispõe à fibrose e à DRC [19]. As alterações epigenéticas, bem como o reparo tubular mal adaptado contribuem para DRC por meio do modelo de lesão de isquemia-reperusão (IRI) conforme explicado em modelos murinos que uma duração mais longa de isquemia inflige danos tubulares iniciais graves e aumento da fibrose 4 semanas após a reperusão. As células epiteliais tubulares lesionadas sofrem alterações fenotípicas para produzir substâncias pró-inflamatórias e pró-fibróticas [19].

Os investigadores Ullah e Basile, afirmaram que a LRA induz a redução do número dos capilares renais pela pobre capacidade regenerativa da microvasculatura renal causando a chamada “rarefacção capilar”, resultando em hipóxia crónica [20]. Segundo Guzzi *et al.*, a hipóxia renal subsequente induz a expressão do gene pró-inflamatório e profibrótico das células epiteliais tubulares através de alterações epigenéticas, o que é chamado de “memória hipóxica”. A hipóxia também activa células inflamatórias, incluindo células imunes residentes e infiltrantes, como macrófagos e neutrófilos, que contribuem para a regeneração tecidual e formação de cicatrizes, levando à fibrose túbulo intersticial [21]. Ao passo que Tanemoto e Mimura, dizem que a fibrose tubulointersticial agrava a hipóxia renal através da perda adicional de capilares e do aumento da distância física entre

as células tubulares residentes e os capilares. Este ciclo vicioso de hipóxia renal e fibrose tubulointersticial acelera a progressão subsequente da DRC^[15].

Um estudo feito por Friederich-Persson *et al.*, em ratos, induziu a hipóxia renal por dinitrofenol (um desacoplador mitocondrial que aumenta o consumo de oxigénio) por 30 dias sugeriu que a hipóxia do tecido renal por si só pode servir como um gatilho eficiente do desenvolvimento de nefropatia. Esse estudo confirma a contribuição patologicamente significativa da hipóxia renal para o desenvolvimento da DRC^[22].

Reprogramação metabólica

As células epiteliais tubulares apresentam alta demanda energética, para compensar a falta de produção de energia resultante da hipóxia e da disfunção mitocondrial durante a LRA, as células epiteliais tubulares sofrem reprogramação metabólica, mudando as fontes de energia da β -oxidação dos ácidos graxos mitocondriais (FAO) para a glicólise, conforme as células cancerígenas. Este processo é considerado um processo protector para as células epiteliais tubulares sobreviventes durante a fase de reparo da LRA; além de restaurar a produção de ATP, o aumento da glicólise após lesão aguda contribui para a ativação de fibroblastos ao gerar lactato (o produto final da glicólise), que pode promover a cicatrização de feridas e a regeneração tubular como uma resposta inflamatória protectora^[22].

Os investigadores Zhu *et al.*, referem que esta reprogramação metabólica “é uma faca de dois gumes” no que concerne ao prognóstico renal; a diminuição persistente da FAO e o aumento da glicólise nas células epiteliais tubulares contribuem para a transição de LRA para DRC acompanhada de inflamação crónica e acúmulo de lípidos^[23].

O acúmulo de lípidos no tecido não adiposo resulta em lipotoxicidade, incluindo disfunção celular e necrose. A diminuição da FAO reduz a utilização de ácidos gordos livres nas células epiteliais tubulares, promovendo acúmulo de lípidos e fibrose túbulo intersticial^[23].

Má reparação das células tubulares

As células epiteliais dos túbulos renais são a principal população celular do rim e as mais susceptíveis ao estresse hipóxico e contribuem para a transição da LRA para DRC por meio de alterações fenotípicas transicionais induzidas pela LRA, associado às alterações epigenéticas persistentes induzidas pelo episódio de LRA anterior, tudo isto é explicado pelo modelo de lesão-isquemia-reperfusão (LRI), conforme explica Mimura *et al.*, 2018^[24].

A limitada capacidade regenerativa das células tubulares renais garante o sucesso ou fracasso do reparo tubular dependendo da intensidade da lesão. A lesão aguda nos túbulos proximais (TPs) atinge o pico 48 horas após a lesão, seguida de proliferação tubular^[20]. Segundo Chang-Panesso *et al.*, existem evidências fortes que dizem que as células epiteliais tubulares residentes servem como a fonte celular primária que repõe as células

tubulares perdidas, as células epiteliais tubulares proximais sobreviventes se diferenciam e reentram no ciclo celular, passando pela expansão proliferativa necessária para a reconstrução dos túbulos danificados, seguida de proliferação e rediferenciação^[25].

Após um episódio de LRA algumas células apresentam um novo fenótipo celular denominado de “reparo celular falhado” que estão presentes em cerca de 5-10% da população celular dos túbulos renais dos humanos. Essas células expressam NF- κ B ativado e secretam citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, sugerindo que elas medeiam a transição de LRA para DRC^[26].

Segundo Tanemoto *et al.*, a maioria dos modelos de alterações epigenéticas utiliza o modelo de lesão-reperfusão-isquemia (LRI) durante a transição de LRA para DRC^[15].

Um estudo feito por Zager *et al.*, em camundongos, descobriram que um único modelo de IRI induz a regulação positiva de enzimas modificadoras de histonas (SET1 e BRG1) e elevação de modificações de histonas activadoras de genes (H3K4me3 e variante de histonas H2AZ) nos promotores dos genes que codificam a proteína quimioatraente de monócitos pró-inflamatórios 1 (MCP1), o TFF β 1 pró-fibrótico e o colagénio tipo III. Estes eventos induzem a regulação positiva e transcrição desses genes, bem como a fibrose renal. Essa regulação positiva transcricional mantida por 3 semanas, acompanha modificações persistentes de histonas activadoras de genes nos promotores desses genes, sugere “memória” epigenética persistente de lesão isquémica^[27].

Vários exemplos de memória epigenéticos contribuem para a transição de LRA para DRC, dentre estes destaca-se: 1- O estresse oxidativo induzido pelo IRI causa lesões no DNA, o que afecta a ligação de DNA metiltransferases (DNMTs) e proteínas de ligação a metila; 2-. As enzimas de translocação dez-onze (TET) (responsáveis pela desmetilação activa do DNA) são interrompidas durante a isquemia devido à depleção de oxigénio; e 3-. A hipóxia durante a isquemia modula directamente a expressão de DNMTs e enzimas TET, são os mecanismos subjacentes os quais o LRI afeta a metilação do DNA, contribuindo para DRC^[27].

Memória epigénica na transição da LRA para DRC

Segundo Fontecha-Barriuso *et al.*, as células armazenam informações resultantes a estímulos anteriores induzidos, como memória epigenética^[28]. Os estímulos hipóxicos adquiridos durante a fase inicial de LRA, são retidos nas células e exercem efeito à longo prazo, construindo a memória hipóxica como factor importante para DRC, através das alterações epigenéticas^[28].

O factor induzível por hipóxia (HIF) é um factor de transcrição (TF) mestre que medeia a resposta adaptativa à hipóxia através da activação de genes alvo que abrigam elementos responsivos à hipóxia (HREs) dentro de seus domínios regulatórios. A sinalização induzida por HIF tem como alvo >100 genes, incluindo aqueles que regulam a hematopoiese, a angiogénese e o metabolismo anaeróbico^[15]. Semelhante às funções de outros TFs, o HIF modula os estados da cromatina dos domínios reguladores de seus genes

