



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA

ANAÍARA LUCENA QUEIROZ

**AVALIAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO
SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA**

Fortaleza - Ceará

2012

ANAÍARA LUCENA QUEIROZ

**AVALIAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO
SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof Paulo Roberto Carvalho de Almeida

Co-orientadora: Dra Régia Vidal Patrocínio

FORTALEZA

2012

ANAIRARA LUCENA QUEIROZ

AVALIAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO
SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em
Patologia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida (Orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dra. Cláudia Maria Costa de Oliveira
Faculdade Christus

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góis Cavalcanti
Universidade Federal do Ceará - UFC

Suplente: _____

Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas
Universidade Federal do Ceará - UFC

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida, pela sua orientação nesse projeto, sempre disposto e entusiasmado com a pesquisa clínica.

À Dra Régia Vidal Patrocínio, por sua dedicação e disposição a ensinar sobre a patologia das Doenças Glomerulares.

Dra Dulce Maria de Sousa Barreto, médica nefrologista do ambulatório de Doenças Glomerulares do Hospital Geral de Fortaleza, pelo apoio, carinho, e estímulo ao estudo. Por sua amizade e pela honra de trabalharmos juntas.

Ao Dr. Alexandre Libório, médico nefrologista do ambulatório de Doenças Glomerulares do Hospital Geral de Fortaleza, pelos ensinamentos passados ao longo destes anos no ambulatório de Doenças Glomerulares do Hospital Geral de Fortaleza.

À Dra Elisabeth Daher, que durante a residência médica me incentivou a dar início a uma carreira acadêmica.

Aos meus pais, pelo apoio de sempre em tudo e durante toda a minha vida.

Ao meu esposo, Anderson Queiroz, meu companheiro e amigo, agradeço o suporte e o carinho.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFC, Edísio Neto e Israel Costa, que com muita dedicação me auxiliaram na coleta de dados.

*“O homem distingue-se dos demais seres por ser o único que
compreende, pois todos os demais percebem, mas não
compreendem”.*

Alcméon de Crotona, Século VI a.c

(Avô da Medicina)

RESUMO

INTRODUÇÃO: as glomerulopatias ainda são uma das principais causas de insuficiência renal crônica no mundo. É crescente o surgimento de registros de glomerulopatias em diversos países, inclusive no Brasil. Os dados sobre incidência e prevalência das glomerulopatias no Brasil são escassos. As conseqüências da lesão glomerular são basicamente: proteinúria, hematúria, queda de filtração glomerular, podendo evoluir para oligo-anúria e hipertensão arterial decorrente da retenção de sódio. **OBJETIVOS:** determinar o perfil clínico, patológico e epidemiológico dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza. **MÉTODOS:** a população do estudo consistiu de pacientes portadores de doença glomerular, submetidos à biópsia renal que foram atendidos no ambulatório do serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, durante o período de fevereiro de 2010 e setembro de 2011. **RESULTADOS:** foram incluídos no estudo um total de 168 pacientes. A idade média foi de 37 ± 14 anos, variando de 14-77 anos. Desse total 84 pacientes (50%) eram do sexo feminino. Na avaliação dos resultados das amostras biopsiadas obteve-se uma média de 20 ± 12 glomérulos por amostra. Um total de 154 biópsias (92,2%) apresentaram um número maior ou igual a 8 glomérulos por amostra. Síndrome nefrótica, foi a principal apresentação clínica, correspondendo a um total de 113 pacientes (67,3%). As glomerulopatias mais prevalentes foram a GESF (19,6%), a Lesão Mínima (17,9%), a Glomerulopatia Membranosa (16,7%) e a Glomerulonefrite Lúpica (11,9%). As glomerulopatias primárias foram mais prevalentes, total de 124 casos (74,7%). Em relação a resposta ao tratamento medicamentoso instituído, 81 pacientes (68,6%) responderam ao tratamento. **CONCLUSÃO:** a GESF foi a glomerulopatia primária mais freqüente e síndrome nefrótica a forma clínica de apresentação mais comum na admissão. As amostras das biópsias renais colhidas foram satisfatórias em 92,2% dos casos.

Palavras-chave: Epidemiologia. Glomerulopatias. Síndrome Nefrótica. Biópsia Renal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: glomerulonephritis still are one of the main causes of Chronic Renal Failure (CRF). The number of cases is increasing, especially in Brazil. There are few data regarding the incidence and prevalence of glomerulonephritis in our country. Glomerular damage results in proteinuria, hematuria, decrease in glomerular filtration rate (GFR), oliguria, anuria and hypertension due to sodium overload. **OBJECTIVES:** the aim of this study is to determine the clinical, pathological and epidemiological features of the patients with glomerular diseases followed at the General Hospital of Fortaleza. **METHODS:** the study population consisted of patients with biopsy proven glomerular disease followed at the Nephrology Department of the General Hospital of Fortaleza, Ceará, in the period between February 2010 and July 2011. **RESULTS:** a total of 168 patients were included. The mean age was 37 ± 14 years. The mean number of glomeruli in each renal biopsy was 20 ± 12 . A total of 154 biopsies (92,2%) had at least 8 glomeruli per sample. Half of them were women, 84 patients (50%). The most common clinical presentation at admission was nephrotic syndrome, observed in 113 patients (67,3%). The most prevalent glomerulonephritis were Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) (19,6%), Minimal Change Disease (17,9%), Membranous Nephropathy (16,7%), and Lupus Nephritis (11,9%). Primary glomerulopathies were more common, 124 cases (74,7%). A total of 81 patients (68.6%) presented a good response to therapy, and 37 patients (31,4%) did not respond well to treatment. **CONCLUSION:** FSGS was the most frequent glomerulonephritis in the present study, and nephrotic syndrome was the most common clinical presentation at admission. Renal biopsies had an adequate sample size in 92,2%.

Key-words: Epidemiology. Glomerulonephritis. Nephrotic Syndrome. Renal Biopsy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADM	Admissão
ARA	Antagonista do Receptor da Angiotensina
CSA	Ciclosporina
FEM	Feminino
FDA	Food and Drug Administration
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GNM	Glomerulonefrite Membranosa
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIVAN	<i>HIV associated Nephropathy-Nefropatia Associada ao HIV</i>
iECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IgA	Imunoglobulina A
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ml/min	mililitros/min
MAS	Masculino
NKF	National Kidney Foundation
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
Prot24h	Proteinúria de 24 horas
SIH	Sistema de Informação de Hospitalização
SRAA	Sistema Renina Angiotensina e Aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE FIGURAS

01	Glomerulopatias primárias e secundárias: distribuição por sexo.....	39
02	Evolução da Proteinúria de 24 hs dos pacientes portadores de Doenças Glomerulares no primeiro ano de tratamento clínico.....	43
03	Evolução do clearance de creatinina dos pacientes portadores de Doenças Glomerulares no primeiro ano de tratamento clínico.....	44
04	Resposta ao tratamento das principais glomerulopatias.....	48
05	Relação entre fibrose intersticial e resposta ao tratamento dos pacientes portadores de glomerulopatias.....	49

LISTA DE TABELAS

01	Distribuição da faixa etária dos pacientes portadores de glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará 2011.....	36
02	Prevalência das glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, 2011.....	37
03	Distribuição das glomerulopatias primárias por sexo, Hospital Geral de Fortaleza, 2011.....	37
04	Distribuição das glomerulopatias secundárias por sexo, Hospital Geral de Fortaleza, 2011.....	38
05	Prevalência de fibrose/atrofia túbulo-intersticiais de 168 biópsias renais, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2011.....	40
06	Apresentação clínica inicial das glomerulopatias, Fortaleza, Ceará, 2011.....	41
07	Valores Laboratoriais da proteinúria de 24 horas na admissão e após o tratamento, Fortaleza, Ceará, 2011.....	42
08	Avaliação Laboratorial da função Renal e proteinúria de 24 horas dos pacientes portadores de glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.....	43
09	Comparação entre a média de idade e proteinúria de 24 hs dos pacientes com e sem insuficiência renal na admissão.....	45
10	Comparação entre a média de idade e proteinúria de 24hs dos pacientes com resposta ou não resposta ao tratamento.....	46

11	Tratamento inicial utilizado para as Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.....	46
12	Terapia de resgate utilizada para as Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.....	47
13	Resposta ao tratamento de 118 pacientes acompanhados no ambulatório de Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, 2011.....	47
14	Resposta ao tratamento das principais glomerulopatias estudadas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2011.....	48
15	Relação entre a presença de alterações intersticiais e resposta ao tratamento dos pacientes portadores de Glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, 2011.....	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Classificação das Doenças Glomerulares	13
1.2	Fisiopatologia das Doenças Glomerulares.....	14
1.3	Epidemiologia das Doenças Glomerulares	16
1.4	Manifestações Clínicas.....	19
1.5	Diagnóstico das Doenças Glomerulares.....	22
1.6	Tratamento das Doenças Glomerulares.....	24
1.6.1	Introdução.....	24
1.6.2	Bloqueio do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.....	25
1.6.3	Tratamento Imunosupressor.....	27
2	OBJETIVOS.....	30
2.1	Objetivo Geral.....	30
2.2	Objetivos Específicos.....	30
3	METODOLOGIA	31
3.1	Definição da População do Estudo.....	31
3.2	Natureza e Tipo do Estudo.....	31
3.3	Local do Estudo.....	31
3.4	Métodos.....	31
3.5	Definições Clínico-laboratoriais.....	32
3.6	Biópsia Renal Percutânea.....	33
3.7	Seguimento Clínico e Laboratorial.....	34
3.8	Análise Estatística.....	34
3.9	Aspectos Éticos.....	34
4	RESULTADOS.....	35
4.1	Características Epidemiológicas.....	35
4.2	Prevalência e Classificação das Glomerulopatias.....	36
4.3	Descrições dos Achados Histopatológicos das Biópsias Renais.....	39
4.4	Manifestações Clínicas na Admissão.....	40

4.5	Exames Laboratoriais.....	42
4.6	Avaliação da Resposta ao Tratamento.....	45
5	DISCUSSÃO.....	50
5.1	Características Epidemiológicas.....	50
5.2	Prevalência e Classificação das Glomerulopatias.....	52
5.3	Avaliação Descritiva dos Achados Histopatológicos.....	55
5.4	Manifestações Clínicas.....	55
5.5	Fatores Prognósticos.....	57
5.6	Comentários Finais.....	58
6	CONCLUSÕES.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	ANEXO.....	69

INTRODUÇÃO

1.1 Classificação das Doenças Glomerulares

Doenças glomerulares podem ser classificadas como doença glomerular primária, aquela que envolve primariamente o rim e como doença glomerular secundária, aquela na qual o envolvimento renal faz parte de uma desordem sistêmica (PHILIBERT; CATTRAN, 2006). Na maioria dos estudos recentemente publicados, a glomerulopatia primária é mais freqüente que a glomerulopatia secundária. São classificadas como glomerulopatias primárias a Glomerulopatia por Lesão Mínima, a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, a Glomerulopatia Membranosa, a Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa e a Nefropatia por IgA. As principais glomerulopatias secundárias são a Nefropatia Diabética, a Glomerulonefrite Lúpica, a Amiloidose sistêmica, as doenças glomerulares secundárias a infecções como Hepatite B, C, HIV e a glomerulonefrite pós estreptocócica (RIELLA, 2010).

Doença renal progressiva, em pacientes diabéticos, em especial os diabéticos tipo II é uma das principais causas de transplante renal e hemodiálise. Em diabéticos tipo I, o desenvolvimento de microalbuminúria, está fortemente associado ao risco de desenvolvimento de nefropatia diabética. Apesar de o mesmo ser verdade para o diabetes tipo II, esta associação é menos clara. O aumento da excreção de albumina acima do normal (normal ≤ 5 mg /dia) está associado ao aumento do risco para complicações cardio-vasculares e aumento da incidência de hipertensão arterial na população em geral, incluindo indivíduos diabéticos (PERKINS et al., 2007).

O envolvimento renal é uma das manifestações mais sérias do Lúpus Eritematoso Sistêmico. A sobrevida dos pacientes com Nefrite Lúpica tem aumentado nos últimos quarenta anos graças a mudanças no tratamento do Lúpus e melhora da assistência médica em geral (SCHIEPPATI; REMUZZI, 2008).

Infecção crônica por Hepatite B pode causar uma variedade de doenças renais, mais notavelmente Nefropatia Membranosa, e Poliarterite Nodosa clássica, porém Nefropatia por IgA, GESF e Glomerulonefrite proliferativa aguda podem ocorrer. Remissão da proteinúria está associado a normalização da antigenemia Be (NACHMAN; GLASSOCK, 2008). Hepatite C crônica está fortemente associada com

glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, com ou sem o achado de crioglobulinas mistas IgG/IgM (NACHMAN; GLASSOCK, 2008).

Infecção por HIV está relacionada a uma forma específica de doença glomerular chamada Nefropatia associada ao HIV, porém muitas outras formas de doença renal podem se desenvolver nestes pacientes, incluindo nefrite túbulo intersticial por drogas, nefrotoxicidade direta por drogas, insuficiência renal aguda secundária a sepse, amiloidose, crioglobulinemia (com hepatite C concomitante) e glomerulonefrite por imunocomplexos (semelhante ao lúpus). A biópsia renal é a única maneira de diferenciar a Nefropatia associada ao HIV destas outras lesões renais (NACHMAN; GLASSOCK, 2008).

A prevalência da Glomerulonefrite pós-estreptocócica vem diminuindo em países desenvolvidos, porém ainda permanece uma importante causa de glomerulonefrite em países em desenvolvimento nos quais a população tem higiene pobre (CARAPETIS et al., 2005; KANJANABUCH; KITTIKOWIT; EIAM-ONG, 2009). Em países subdesenvolvidos, a doença é mais freqüente em crianças e adolescentes, sendo a principal causa de hipertensão transitória na infância (RODRIGUEZ; MEZZANO, 2008). Nos últimos anos, em países desenvolvidos, especialmente na Europa e Estados Unidos, a prevalência tende a ser maior em adultos (NASR et al., 2008).

1.2 Fisiopatologia das Doenças Glomerulares

Dentre os mecanismos que conduzem ao desenvolvimento das glomerulopatias progressivas, destacam-se os de natureza imunológica. Ocorre, durante o mecanismo imune, deposição nas paredes glomerulares e/ou no mesângio, de elementos da resposta imune humoral, principalmente imunoglobulinas e componentes do sistema de complemento (BRENNER, 1986).

Outro mecanismo, não imunológico, é o de agressão mecânica às paredes glomerulares. Além da hipertensão intracapilar, a hipertrofia glomerular pode contribuir para a lesão mecânica das paredes glomerulares. A conseqüente perda de néfrons imporia então uma sobrecarga adicional às unidades remanescentes, exacerbando a agressão hemodinâmica ao glomérulo e estabelecendo um círculo vicioso que levaria a completa destruição do parênquima renal (BRENNER, 1986).

O caráter genético também exerce grande importância na gênese das doenças glomerulares. Nas últimas décadas, mutações em aproximadamente 20 diferentes genes que afetam múltiplas funções dos podócitos têm sido relacionadas à gênese da Glomeruloesclerose Segmentar e Focal. São mutações em genes protéicos pertencentes ao complexo da fenda diafragmática podocitária (NPHS1, que codifica a Nefrina, NPHS2, que codifica a podocina e CD2AP, que codifica a proteína CD2), em genes que codificam proteínas associadas a membrana celular podocitária (TRPC6, LAMB2, ITGB4, CD151, PLCE1) e em genes que codificam proteínas pertencentes ao citoesqueleto podocitário (ACTN 4, MYH9 e INF2), (ILGELFINGER, 2011; MELE et al., 2011). Mais recentemente, foram identificadas em duas famílias portadoras de GESF familiar mutações distintas no gene MYOIE, que codifica a miosina 1E (ILGELFINGER, 2011; MELE et al., 2011; MORIGI et al., 2011).

Crianças com síndrome nefrótica idiopática e HLA DR3/DR7 ou DQ2 têm maior risco de recidivas freqüentes, dependência ao corticóide e resistência ao corticóide, enquanto crianças portadoras de HLA DR2, DR6 ou DQ1 parecem ter menos riscos de desenvolverem recidivas (BOUISSOU et al., 1995).

A nefropatia membranosa é considerada uma doença mediada por imunocomplexos, caracterizada por acúmulo de depósitos imunes no espaço subepitelial. Oitenta por cento dos casos são idiopáticos e os outros vinte por cento são classificados como secundários, incluindo doença como o lúpus, cânceres e exposição a drogas. A nefropatia membranosa idiopática é considerada uma doença autoimune enquanto as formas secundárias envolvem antígenos exógenos como os virais e tumorais (PONTICELLI; GLASSOCK, 2010).

A identificação do antígeno alvo da nefropatia membranosa não havia acontecido até recentemente. Foi então descoberto o primeiro antígeno podocitário em adultos associado a nefropatia membranosa idiopática, o receptor da fosfolipase A2 tipo M (PRLA₂R), (BECK et al., 2010; RONCO; DEBIEC, 2010).

A Nefropatia por IgA parece ser uma doença auto-imune envolvendo a formação de imunocomplexos patogênicos contra um antígeno endógeno (IgA1 glicosilada aberrante). A influência genética é observada em muitos casos. Uma tendência familiar é vista de 10% até 50% dos casos dependendo da área geográfica estudada (BEERMAN et al., 2007; GHARAVI et al., 2008).

1.3 Epidemiologia das Doenças Glomerulares

As glomerulopatias ainda são uma das principais causas de insuficiência renal crônica no mundo. Estatísticas brasileiras do Censo Brasileiro de Diálise do ano de 2010 mostram que as glomerulonefrites são, no momento, a terceira causa de insuficiência renal crônica terminal, correspondendo a um total de 12,6% dos pacientes dialíticos, perdendo apenas para a hipertensão (35,2%) e o diabetes (27,5%), (SESSO et al., 2011). Estatísticas americanas demonstram que as glomerulonefrites são também a terceira causa de doença renal crônica terminal, após o diabetes e a hipertensão (USRDS annual data report, 2011).

É crescente o surgimento de registros de glomerulopatias em diversos países, inclusive no Brasil (RIVERA; LÓPEZ-GÓMEZ; PÉREZ-GARCÍA, 2004; LI; LIU, 2004; GESUALDO, 2004; MALAFRONTTE et al., 2006).

A nefropatia por IgA é a glomerulopatia mais diagnosticada em províncias européias, com incidência de 2,7 pacientes/ano/100.000 na França. A glomerulopatia membranosa foi a segunda mais prevalente nessa população (SIMON et al., 2004). Resultado semelhante foi encontrado em um estudo de Portugal, com a doença de Berger correspondente à maioria dos casos biopsiados (CASTRO et al., 2004).

Na China, dentre um total de 13.594 biópsias renais, o achado histopatológico mais freqüente também foi Nefropatia por IgA, correspondendo a um total de 45,26% das glomerulopatias primárias biopsiadas. Nefropatia membranosa e Doença por lesão mínima tiveram uma frequência muito baixa neste estudo, o que difere bastante da prevalência destas três glomerulopatias em países ocidentais (LI ; LIU, 2004).

A variação da prevalência das glomerulopatias pode estar relacionada a indicação da biópsia renal. Na Espanha observou-se uma maior prevalência de glomerulonefrite membranosa em pacientes adultos entre 15 e 65 anos, biopsiados por apresentarem síndrome nefrótica. Em pacientes com alterações urinárias mínimas houve maior prevalência de Nefropatia por IgA (RIVERA; LÓPEZ-GÓMEZ; PÉREZ-GARCÍA, 2004).

Estudos de epidemiologia das glomerulopatias primárias, nos últimos anos, têm mostrado um aumento na incidência dos casos de GESF (KITIAYAKARA; EGGERS; KOOP, 2004; DRAGOVIC; ROSENSTOCK, 2005; NACHMAN;

GLASSOCK, 2008). Dragovic et al avaliaram 132 biópsias renais, com diagnóstico de glomerulonefrite primária que foram realizadas durante o período de 1986 a 2002, no Hospital Lenox Hill, em Nova York, nos Estados Unidos. GESF foi a glomerulonefrite mais prevalente representando 37,8% dos casos, seguidos pela Nefropatia por IgA com 27,3% dos casos e em terceiro lugar a Glomerulopatia Membranosa com 16.6% dos casos (DRAGOVIC; ROSENSTOCK, 2005). A GESF tem se tornado a principal causa de síndrome nefrótica idiopática nos Estados Unidos, com maior incidência na população negra, e é também a principal causa de doença renal terminal dentre as glomerulopatias primárias (KITIAYAKARA; EGGERS; KOOP, 2004).

Freqüências elevadas de GESF e Nefrite Lúpica apontam para a predominância dessas duas formas histológicas entre as glomerulopatias biopsiadas no Brasil. Em São Paulo, a GESF e a Glomerulonefrite Membranosa foram as principais glomerulopatias primárias biopsiadas, e a Nefrite Lúpica a causa mais comum dentre as glomerulopatias secundárias (MALAFRONTTE et al., 2006). Um estudo das biópsias renais em hospital de referência de Manaus encontrou resultados semelhantes aos de São Paulo (CARDOSO; KIRSZTAJN, 2006).

A distribuição das doenças glomerulares associadas a síndrome nefrótica no Brasil em adultos (acima de 15 anos) tem se modificado nos últimos anos. Estudos da década de 70 demonstraram que a glomerulonefrite membrano-proliferativa era uma das doenças glomerulares mais prevalentes naquela época (QUEIROZ et al, 1973). A redução na prevalência deste padrão de doença glomerular pode estar relacionado a uma grande diminuição da prevalência da Esquistossomose mansônica devido ao uso rotineiro na atualidade de antiparasitários orais (CORREIA et al.,1997; SANTOS et al, 2011).

O Brasil já apresenta algumas características encontradas em países desenvolvidos, porém ainda sofre problemas de países pobres como a severa deteriorização de algumas áreas urbanas, pobres índices educacionais e altos índices de mortalidade infantil (CARAPETES et al., 2005). A glomerulonefrite pós-infecciosa é um problema de saúde pública importante em países em desenvolvimento. A incidência desta doença é difícil de determinar por ser uma doença subnotificada, já que é na maioria dos casos transitória e muitas vezes obscurecida pelas manifestações sistêmicas da infecção subjacente (CARAPETIS et al., 2005; KANJANABUCH; KITTIKOWIT; EIAM-ONG, 2009).

Um estudo publicado recentemente abrangendo as cinco regiões do Brasil e um número significativo de biópsias renais (9.617), evidenciou a GESF como a glomerulonefrite primária mais prevalente no Brasil. Nos estados do nordeste, sudeste e região central do Brasil, a GESF foi a mais prevalente, enquanto na região sul do Brasil prevaleceu a Nefropatia por IgA, e no norte do país a Glomerulonefrite membranosa. Esta variabilidade pode ser explicada pela grande extensão territorial do Brasil, diversidade cultural e econômica e a presença de maiores taxas de doenças infecciosas endêmicas, como a malária e infecções pelo vírus B e C, na região norte do país (POLITO; MOURA; KIRZTAJN, 2010).

Avaliação dos registros do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/DATASUS dentre os residentes do município de Salvador, Bahia, em 1998, revelou que foram internados 2.722 pacientes com afecções do aparelho urinário (excluindo tumores e transplante). Dentre esses, 688 casos (25%) correspondiam a doença glomerular. De acordo com a mesma base de dados, em Recife/PE e Fortaleza/CE houve 2.940 e 4.149 internações de nefro-uropatias, respectivamente. Em Recife, 318 (11%) casos foram registrados como glomerulopatias e, em Fortaleza, 419 (10%) casos tiveram o mesmo diagnóstico. Os dados foram obtidos a partir do número CID-10 registrado na internação e estão sujeitos a vieses de registro e de diagnóstico, limitando a sua acurácia (BAHIENSE; MOTA, 2000).

Até o momento existem poucos dados na literatura sobre a distribuição das glomerulopatias no Estado do Ceará. Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo de 51 casos biopsiados no período de 2000 a 2007 no Serviço de Nefrologia do Hospital Geral César Cals, na cidade de Fortaleza. Foi observado que a GESF foi a glomerulopatia primária mais freqüente, ocorrendo em 10 pacientes (19%), seguida pela Glomerulopatia Membranosa em 7 pacientes (13%) e pela Glomerulonefrite por Lesão Mínima em 4 pacientes (7,8%). Entre as glomerulopatias secundárias, predominaram os casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), com 19 casos (37%). Já entre as doenças vasculares com comprometimento glomerular, predominaram as vasculites, a doença de Behçet foi diagnosticada em 1 caso (1,9%) e a poliarterite nodosa em 1 caso (1,9%). A Amiloidose foi a doença metabólica mais freqüente com 2 casos (3,9%), seguida pela Nefropatia diabética em 1 caso (1,9%), (QUEIROZ et al., 2009).

1.4 Manifestações Clínicas

As conseqüências da agressão glomerular são basicamente: proteinúria, hematúria, queda de filtração glomerular, podendo evoluir para oligo-anúria e hipertensão arterial decorrente da retenção de sódio. Dependendo principalmente da intensidade e do tipo da agressão, pode haver predomínio de um sinal sobre outro, dando origem a diferentes apresentações clínicas: síndrome nefrítica, síndrome nefrótica, e não-nefrítica e não-nefrótica (RIELLA, 2010).

A síndrome nefrótica idiopática, que comumente é a principal apresentação clínica das glomerulopatias, é caracterizada por proteinúria importante ($> 3.5\text{g}/\text{dia}$ em adultos e $> 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ ou $> 1\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ em crianças), hipoalbuminemia ($<3.0\text{g}/\text{dl}$ em adultos e $<2.5\text{g}/\text{dl}$ em crianças), edema generalizado e hiperlipidemia. Corticosteróides e agentes citotóxicos podem produzir remissão da proteinúria e proteger a função renal. O manejo da síndrome nefrótica idiopática pode apresentar dificuldade terapêutica. Alguns pacientes são esteróides dependentes podendo haver recaída da doença, assim que a dose do corticóide é reduzida ou retirada completamente (CATTRAN et al., 2007).

Uma porção significativa de pacientes com síndrome nefrótica permaneceu com proteinúria maciça apesar de tentativas vigorosas de regimes imunossupressores terapêuticos específicos. Nos adultos, por exemplo, duas das principais causas de proteinúria nefrótica maciça, a Nefropatia Diabética e a Glomerulopatia membranosa, são ainda um desafio em termos de tratamento. A persistência de proteinúria maciça apresenta vários riscos ao paciente. A depleção de proteína *per se* influencia em uma grande variedade de funções metabólicas e imunológicas (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

GESF é mais freqüentemente de natureza idiopática. Porém, várias condições podem se manifestar como GESF secundária. As formas secundárias estão associadas a uma menor freqüência de hipoalbuminemia. Edema também é raramente encontrado, talvez devido ao apagamento podocitário ser mais comumente segmentar e menos difuso, nestes casos (PONTICELLI; GLASSOCK, 2010).

Apesar de haver variação na incidência de complicações tromboembólicas na síndrome nefrótica, é reconhecido que este problema afeta aproximadamente 35% dos pacientes (RABELINK et al., 1994; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL,

2008). Complicações venosas são mais comuns que as arteriais, porém complicações com artérias coronárias e artérias periféricas podem ocorrer. As complicações venosas incluem trombose venosa profunda, trombose de veia renal e tromboembolismo pulmonar. Estes eventos são mais prevalentes em pacientes com Glomerulopatia Membranosa, com frequência estimada de 20-40% (CREW; RADHAKRISHAN; APPEL, 2004; TEITELBAUM; KOOIENGA, 2009). O desenvolvimento de complicações tromboembólicas em pacientes nefróticos resulta da perda de fatores antitrombóticos na urina. Anticoagulação deve ser recomendada para pacientes com alto risco para eventos tromboticos (RABELINK et al., 1994; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Outra complicação importante da síndrome nefrótica descompensada é o risco aumentado para infecções. Antes do advento do uso de antibióticos e uso de corticoesteróides, a sepse era responsável pela morte de aproximadamente um terço dos pacientes, incluindo crianças. Sepse pneumocócica, em particular, é bastante freqüente, particularmente em crianças, e estes pacientes têm demonstrado menores níveis de anticorpos antipneumocócicos comparados com indivíduos normais, com a mesma faixa etária (FUCHSHUBER et al., 1996; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Numerosos estudos têm documentado anormalidades imunológicas em pacientes nefróticos. Concentração sérica de IgG, por exemplo, é significativamente reduzida durante exacerbação e também pode persistir após remissão da doença (GIANGIACOMO et al., 1975; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008). Pacientes nefróticos também tem distúrbios do complemento, particularmente do fator B da via alternativa, responsável pela proteção contra organismos encapsulados como o pneumococo (MCLEAN et al., 1977; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008). Alguns pacientes com diminuição dos níveis de IgG, terão também níveis reduzidos de C1q. Distúrbios da fagocitose e função de células T *in vitro* têm sido documentados durante exacerbações da síndrome nefrótica (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

A introdução de esteróides, associado ou não a agentes citotóxicos, aumenta o risco de infecção. Apesar da finalidade desta terapia ser atingir a remissão da doença, a duração prolongada desta terapia pode ser suficiente para induzir uma maior susceptibilidade a infecções. Em todos os pacientes que permanecem nefróticos deve-se manter a vigilância constante de possível infecção subjacente e é

também recomendada nestes casos a vacinação antipneumocócica para todos. Antibioticoterapia profilática não é recomendada (POLLAK, 2008; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Hiperlipidemia é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares na população geral, e em muitos pacientes nefróticos, o perfil lipídico pode ser comparado aos pacientes com doença vascular primária. Portanto, sem redução efetiva na proteinúria, alguns pacientes nefróticos podem ser expostos a estes fatores de risco de forma prolongada. Estas alterações no perfil lipídico decorrem do aumento da síntese e diminuição do catabolismo de frações lipídicas individuais. Estes distúrbios incluem hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento da lipoproteína de baixo peso molecular (LDL) e da lipoproteína de muito baixo peso molecular (VLDL). Estas alterações contribuem para a aceleração da aterosclerose (POLLAK, 2008; CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Pacientes nefróticos têm vários fatores de risco para o aumento da incidência de eventos coronarianos como a dislipidemia, hipertensão, uremia e hipercoagulabilidade (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Antes do desenvolvimento dos inibidores da HMG-CoA redutase, o tratamento da hiperlipidemia em pacientes nefróticos era pobremente tolerado. Contudo, a terapia atual oferece oportunidade para correção do perfil lipídico e esta terapia parece apropriada em casos no qual o estado nefrótico é sustentado. A segurança e eficácia do uso da estatina para hipercolesterolemia em pacientes com proteinúria intensa têm sido demonstradas (CREW; RADHAKRISHAN; APPEL, 2004).

Nefropatia membranosa, Glomeruloesclerose segmentar e Focal e Nefropatia por IgA são as glomerulonefrites primárias que reconhecidamente mais progridem para insuficiência renal crônica terminal. Proteinúria persistente é o fator mais determinante para esta progressão. Redução da proteinúria diminui a progressão da doença renal e melhora a sobrevida renal, porém a maioria dos agentes usados para reduzir a proteinúria tem um considerável risco de toxicidade. Por isto, é extremamente importante acompanhar rigorosamente o perfil de cada paciente e levar em consideração fatores como: idade, comorbidades, e exposição cumulativa a drogas. O acompanhamento rigoroso e a longo prazo dos pacientes que são tratados com drogas imunossupressoras por doença glomerular, se faz necessário, pelo possível desenvolvimento de efeitos adversos ao longo do tratamento (PHILIBERT; CATTRAN, 2006).

1.5 Diagnóstico das Doenças Glomerulares

A introdução da biópsia renal percutânea na prática clínica tem levado a revolução no nosso entendimento de patologia e patogênese das doenças glomerulares. É atualmente um elemento essencial na investigação das glomerulonefrites e determina a base para o estabelecimento do diagnóstico, tratamento e prognóstico da glomerulonefrite (ALEXOPOULOS, 2001; KORBET, 2002; PÉREZ et al., 2004; LASMAR, 2007).

A informação resultante de uma biópsia renal deve identificar o diagnóstico específico da doença renal e sua severidade, a extensão da atividade da doença, e ajudar na decisão do tratamento específico. Infelizmente, os achados patológicos são usualmente inespecíficos e o diagnóstico definitivo pode não ser obtido com certeza (ALEXOPOULOS, 2001).

A biópsia renal percutânea é um procedimento seguro e livre de complicações na maioria dos casos. Em uma revisão de 9.595 biópsias realizadas nos últimos 50 anos, apenas 0,3 % dos pacientes necessitaram intervenção cirúrgica ou radiológica, e morte decorrente do procedimento ocorreu em menos de 0,1 % dos casos. Em média, complicações clínicas significantes são vistas em 7,4% das biópsias renais, porém taxa de complicações de até 19,5% foram relatadas (KORBET, 2002; WHITTIER; KORBET, 2004a).

Sangramentos de maior porte relacionados a biópsia renal, tipicamente definidos como a necessidade de transfusão sanguínea, intervenção para controle do sangramento (angiografia ou cirurgia), ou hipotensão arterial podem chegar no máximo a 6% dos pacientes submetidos a biópsia renal (WHITTIER; KORBET, 2004a).

A rotina de avaliação da biópsia renal percutânea envolve o exame do tecido através da microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica. Cada componente desta avaliação pode prover informação diagnóstica importante. A rotina do exame de imunofluorescência deve incluir avaliação de IgG, IgM, IgA, C3, C1q, albumina, fibrina, e cadeias de imunoglobulinas kappa e lambda. Estudos especiais, incluem avaliação de depósitos de Amilóide A, subclasses de IgG (IgG1), e cadeias de colágeno (alfa 3, 4 e 5), que podem ser importante em alguns casos, quando disponíveis (WHITTIER; KORBET, 2009).

O bom ou mau prognóstico da função renal irá depender da severidade das lesões, da reversibilidade ou irreversibilidade das lesões, das características patológicas individuais da doença renal e da resposta ao tratamento. Lesões como glomeruloesclerose, arterioloesclerose e fibrose intersticial, se severas e difusas, indicam mau prognóstico porque elas são irreversíveis, lentamente progressivas e não respondem ao tratamento. Por outro lado, hiper celularidade glomerular, proliferativa intracapilar e exsudativa, mesmo se pronunciada, é geralmente reversível, e não necessariamente indica mau prognóstico (WHITTIER; KORBET, 2004b).

Crescentes celulares em mais de 50% dos glomérulos que frequentemente estão presentes em glomerulonefrites rapidamente progressivas, geralmente não resolvem, podendo, ao contrário, tornar-se fibróticas, e eventualmente destruir o tufo glomerular (ALEXOPOULOS, 2001).

A biópsia renal percutânea constitui um método propedêutico fundamental na prática diária do Nefrologista, sendo essencial no diagnóstico das doenças glomerulares, vasculares e túbulo-intersticiais, proporcionando, também, prognóstico e orientando o manuseio das doenças renais (LASMAR, 2007).

Dentre as principais indicações de biópsia renal temos: a) síndrome nefrótica em pacientes <1 ano e > 10 anos, b) insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida, c) hematuria e proteinúria persistentes e d) insuficiência renal crônica com rins de dimensões conservadas (CASTRO; SEQUEIRA, 2004). Dentre as contra-indicações estão proteinúria não-nefrótica isolada, hematuria isolada, rins de tamanho reduzido e hipertensão não-controlada (MOTA, 2005). As principais complicações desse procedimento são hematuria macroscópica, hematoma renal, fístulas arterio-venosas e punção de outros órgãos (CASTRO; SEQUEIRA, 2004, LASMAR, 2007).

A indicação de biópsia renal, em pacientes adultos com glomerulopatia, depende da expressão clínico-laboratorial da doença. Tal indicação pode ser classificada de acordo com a urgência para a condução diagnóstica e terapêutica do caso (WHITTIER; KORBET, 2009).

Nas formas associadas de Síndrome Nefrótica, exceto nos casos de nefropatia diabética, a biópsia renal além do diagnóstico permite também a avaliação dos fatores histológicos de risco para perda da função renal.

Em pacientes com glomerulopatias expressas por alterações urinárias assintomáticas (microhematúria e, ou proteinúria glomerular não nefrótica), em geral, a conduta de terapia imunossupressora não está indicada. Dessa forma a indicação da biópsia renal pode não contribuir para o tratamento (WHITTIER; KORBET, 2009).

1.6 Tratamento das Doenças Glomerulares

1.6.1 Introdução

O objetivo do tratamento baseia-se na redução da proteinúria e normalização da creatinina sérica. Apesar da importância da redução da proteinúria no manejo dos pacientes com glomerulonefrite ser bem conhecido, o uso do valor semiquantitativo para prever a resposta ao tratamento e a evolução da doença é uma idéia mais recente. A importância prognóstica da redução da proteinúria tem sido mais bem estudada na população diabética, na qual a diminuição se traduz em progressão mais lenta da doença e melhor sobrevida renal. O valor absoluto de redução da proteinúria no manejo das glomerulonefrites ainda não está definido.

A definição de remissão completa é bem estabelecida como proteinúria menor que 0,3 gramas por dia associado ao nível sérico de creatinina considerado normal para a idade e sexo do paciente em avaliação. A definição de remissão parcial é motivo de controvérsia. Antigamente, considerava-se remissão parcial atingir o valor de proteinúria entre 0,21 a 2.0 gramas por dia associado ao nível sérico de creatinina normal (PONTICELLI; ZUCHELLI; IMBASCIATI, 2004; PHILIBERT; CATTRAN, 2006). Em revisão mais atualizada, utiliza-se a definição de remissão parcial como a redução da proteinúria para menos que 3.5 gramas por dia associado a uma redução de pelo menos 50% da proteinúria inicial (TROYANOV et al., 2004; PHILIBERT; CATTRAN, 2006).

Estudo recente mostrou que em pacientes com GESF secundária a obesidade, a perda de peso reduziu os níveis de proteinúria em 35% dos pacientes estudados após 6 meses e de 51% após 24 meses de acompanhamento, respectivamente (SHEN et al, 2010).

1.6.2 Bloqueio do Sistema Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Métodos seguros para reduzir a proteinúria são fundamentais para o tratamento efetivo da síndrome nefrótica. Dado o sucesso limitado dos regimes imunossupressores, foi necessária a busca de outras estratégias, principalmente, em pacientes resistentes a terapias vigentes (RYAN; TUTTLE, 2008).

Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são amplamente utilizados na doença renal proteinúrica. As duas abordagens farmacológicas mais importantes para inibir o SRAA incluem os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs) e os antagonistas do receptor da angiotensina (ARA), que afetam a ação da angiotensina II nas células (RYAN; TUTTLE, 2008).

O Aliskireno é uma medicação promissora, também bloqueadora do SRAA, e o primeiro inibidor da renina disponível no mercado. Estudos futuros para determinar o efeito renoprotetor do Aliskireno, em comparação com os inibidores da ECA e os antagonistas do receptor da angiotensina ainda são necessários (WIGGINS; KELLY, 2009). Esta medicação foi recentemente aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da hipertensão (JENSEN; HEROLD; BRUNNER, 2008; RYAN; TUTTLE, 2008).

Controle da hipertensão diminui a taxa de progressão da nefropatia em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) de etiologia diabética e não diabética, independentemente da classe de droga anti-hipertensiva instituída, porém agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona alteram também a hemodinâmica, reduzem a pressão intraglomerular e hiperfiltração e, portanto, reduzem a proteinúria, o que leva a diminuição da progressão da IRC além do efeito produzido apenas pela redução da pressão arterial (PALMER, 2007; BAKRIS, 2008; RYAN; TUTTLE, 2008).

Os benefícios da terapia com iECA e ARA em diabéticos e não diabéticos nefropatas é maior em pacientes com um grau maior de proteinúria, e o efeito está presente em todos os níveis de taxa de filtração glomerular (PALMER, 2007; BAKRIS, 2008; RYAN; TUTTLE, 2008).

O efeito antiproteinúrico dos bloqueadores do SRAA é potencializado com dieta pobre em sal e proteína (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008; RYAN; TUTTLE, 2008). O efeito independente destas medicações na pressão

arterial é também importante na renoproteção, particularmente para pacientes com doença renal proteinúrica e com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1.73 m². A recente atualização do guideline do National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) recomenda uma pressão arterial menor que 130/80 mmHg, e que os iECA e ARA sejam usados como terapia de primeira linha em pacientes com hipertensão e doença renal acompanhada por proteinúria (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSELL, 2008).

Os benefícios da inibição da ação da angiotensina II, pelo uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) ou antagonista do receptor da angiotensina (ARA) na doença renal proteinúrica é bem conhecido, porém o efeito da associação dos iECA e ARA são menos conhecidos. O efeito do bloqueio sinérgico do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido proposto utilizando a combinação dupla ou tripla da associação de inibidores da ECA, antagonistas do receptor da angiotensina e antagonistas do receptor da aldosterona. A maioria dos estudos mostra que a terapia dupla é melhor em reduzir a proteinúria que a terapia com uma única droga (MANN et al., 2008; BERNS, 2009; MESSERLI, 2009). Mackinnon et al conduziram uma revisão sistemática e uma metanálise de 21 estudos randomizados e controlados que envolveu 654 pacientes. Este estudo evidenciou que a associação das duas medicações resultou em redução significativa da excreção urinária de proteínas (- 440mg/dia) em pacientes portadores de doença renal proteinúrica de etiologia diabética e não- diabética (MACKINNON et al., 2006).

Estudo publicado este ano, randomizado e controlado, propõe que a restrição dietética de sódio (50mmol/Na⁺/dia, aproximadamente 1200mg/Na⁺/dia) associada a dose máxima do inibidor de ECA (lisinopril 40mg/dia) foi mais efetiva que o bloqueio duplo (lisinopril 40 mg/dia associado ao valsartan 320 mg/dia) na redução da proteinúria e da pressão arterial em pacientes com doença glomerular não diabética. Este estudo mostra a importância da restrição de sódio nestes pacientes (SLAGMAN et al., 2011).

Atualmente, a segurança da terapia combinada tem sido questionada. O estudo ONTARGET mostrou que a associação de inibidor da ECA (iECA) e o antagonista do receptor da angiotensina (ARA) obteve maiores efeitos colaterais, e a maior frequência de redução da dose ou suspensão da medicação devido à hipotensão, quando comparado ao uso do inibidor da ECA isoladamente em pacientes com doença cardiovascular (BERNS, 2009). O estudo ONTARGET

também evidenciou que a progressão da albuminúria foi reduzida com a associação de Telmisartan e Ramipril quando comparado com a monoterapia. Porém, houve maior elevação da creatinina e diálise na terapia combinada (MANN et al., 2008; BERNS, 2009; MESSERLI, 2009). Portanto, diante destes novos estudos, a segurança da terapia dupla ou tripla para o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, fora de estudos clínicos, no qual os pacientes são cuidadosamente selecionados e monitorizados, permanecem incertos.

1.6.3 Tratamento Imunosupressor

Em relação ao tratamento das glomerulopatias ainda existem muitas controvérsias quanto ao melhor tratamento a ser utilizado para cada grupo de glomerulopatia primária em questão. Em relação à glomerulopatia por lesão mínima ainda existem dúvidas terapêuticas para o tratamento de pacientes cortico-resistentes ou cortico-dependentes. Na perspectiva de Cattran et al, a maioria dos pacientes com lesão mínima resistentes ao corticóide são na verdade portadores de GESF que provavelmente não tiveram o diagnóstico correto na biópsia renal por provável amostra inadequada (CATTRAN, 2008).

Atualmente, não existe protocolo uniforme totalmente aceito para o tratamento da glomerulonefrite por lesão mínima, porém glicocorticóides orais parece ser o tratamento inicial mais aceito para adultos e crianças com este diagnóstico. Pacientes que apresentam recidivas freqüentes e que se tornaram dependentes de corticóides são comumente tratados com curso de ciclofosfamida oral (2mg/kg/dia) por até 10 a 12 semanas. Ciclosporina (CsA) é considerada uma alternativa à ciclofosfamida nestes pacientes (NAKAHATA et al., 2005; IYENGAR et al., 2006; CATTRAN, 2008). Infelizmente, efeitos adversos como hipertricose, hiperplasia gengival e aumento da creatinina sérica são comuns. Recidiva da doença após suspensão da CsA são comuns. Hipertensão persistente e insuficiência renal progressiva devido à nefrotoxicidade por CsA podem ocorrer (CATTRAN, 2008).

Monitorização dos níveis séricos de CsA é necessário, apesar dos níveis séricos de CsA não se correlacionarem diretamente com o desenvolvimento de evidencia histológica de nefrotoxicidade. O melhor método de monitorização da CsA não está determinado, podendo ser dosada após 1 a 2 horas da dose matinal (C1 ou

C2). A menor dose de CsA que é capaz de manter a remissão deve ser usada. Retirada precoce da terapia com CsA após assegurar a remissão invariavelmente leva a recaída. Terapia prolongada é geralmente requerida para manter a remissão (RINALDI et al., 2005; NACHMAN; GLASSOCK, 2008).

A maioria dos pacientes com Glomerulonefrite por lesão mínima são responsivos a terapia com corticóide, sendo apenas menos de 7% das crianças e 12% dos adultos resistentes a dose e duração convencional (< 4 semanas) da terapia. Muitos dos pacientes esteróides resistentes podem ser portadores, na verdade, de uma GESF não diagnosticada, que requerem longos cursos de corticoterapia, geralmente > 4 meses para atingir a remissão (NACHMAN; GLASSOCK, 2008).

Em relação a GESF, a terapia de primeira linha é a prednisona, sendo esta usada por um período mais prolongado, de até 6 meses, comparado com o curso de 6-8 semanas usado para a glomerulopatia por lesão mínima. A terapia de segunda linha é o inibidor de calcineurina, a ciclosporina. Sabe-se que é alta a taxa de recidiva após a retirada destas drogas, de primeira e segunda linha. Portanto, precisa-se iniciar estudos direcionados para a terapia de manutenção, visando a minimização do uso de corticóide e de inibidores de calcineurina (CATTRAN, 2008).

A glomerulopatia membranosa pode ser secundária a diversas condições, como hepatite B e outras infecções, terapia com diversas drogas (ouro, penicilamina), lúpus eritematoso sistêmico e neoplasias, entretanto em adultos a maior parte dos casos é idiopática. Apresenta-se mais freqüentemente como síndrome nefrótica, mas por vezes também como proteinúria assintomática, com ou sem hipertensão arterial.

Tem sido difícil estabelecer o papel de estratégias de tratamento para Glomerulonefrite Membranosa idiopática devido ao curso variável da doença e, particularmente por causa do desenvolvimento de remissão espontânea, considerado como alto, e que pode vir a ocorrer meses ou anos após o início da síndrome nefrótica (PERNA; SCHIEPPATI; ZAMORA, 2004).

Estudo recentemente publicado evidenciou remissão espontânea em 22% dos pacientes estudados. A taxa de remissão espontânea na GNM idiopática foi mais freqüente em pacientes com menores níveis de proteinúria basal, porém a remissão também freqüentemente ocorreu em pacientes com proteinúria maciça. A proteinúria e creatinina basais, o tratamento com inibidores da enzima conversora de

angiotensina e/ou antagonistas do receptor da angiotensina e a redução de pelo menos 50% da proteinúria em relação a proteinúria basal no primeiro ano de acompanhamento foram fatores preditores independentes para remissão espontânea (POLANCO; GUTIERREZ; COVARSI, 2010).

A posição mais aceita atualmente é a de que os esquemas terapêuticos que incluem drogas citotóxicas não devem ser prescritos para todos os pacientes nefróticos com glomerulonefrite membranosa, mas estão indicados em caso de alto risco de progressão, com base em: idade, sexo, função renal, pressão arterial, severidade e persistência da síndrome nefrótica, assim como grau de severidade da lesão túbulo-intersticial, entre outros (PERNA; SCHIEPPATI; ZAMORA, 2004).

Menos de 10% dos pacientes portadores de Nefropatia por IgA terão resolução completa das anormalidades urinárias. Aproximadamente 20-25% dos pacientes necessitaram de terapia de substituição renal após 20 a 25 anos do início da doença. Alguns marcadores clínicos de mal prognóstico da doença são: idade avançada, hipertensão, disfunção renal, duração dos sintomas, aumento do índice de massa corpórea. O tratamento da Nefropatia por IgA restringe-se a pacientes com risco para desenvolver doença renal progressiva, hipertensão, proteinúria > 1g a 3g/24 horas, perda da função renal (BARRAT; FEEHALLY, 2005).

Micofenolato de Mofetil tem recentemente sido introduzido como opção no tratamento das doenças auto-imunes primárias e parece ser uma alternativa em potencial em relação ao uso de esteróides, inibidores de calcineurina, e agentes citotóxicos em glomerulopatias primárias, principalmente devido a ausência de nefrotoxicidade e efeitos colaterais mínimos. Contudo, sua efetividade nas glomerulopatias primárias não foi ainda estabelecida. Ainda é necessário que se esclareça, em termos de resposta e efeitos colaterais, se o Micofenolato é realmente superior a Azatioprina no tratamento das glomerulonefrites crônicas (CHOI et al., 2002).

Na terapia de manutenção da nefrite lúpica, Azatioprina ou Micofenolato podem ser utilizados para consolidar a remissão e prevenir a recidiva após o controle inicial do Lúpus. Estudo recente randomizado, duplo cego comparou estas duas medicações e mostrou que o Micofenolato foi superior a Azatioprina em relação a falha no tratamento (DOOLEY et al., 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar os pacientes com doença glomerular em acompanhamento no ambulatório de glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e patológico dos pacientes portadores de glomerulopatias do Serviço de Nefrologia do HGF.
- Avaliar a qualidade do material histológico retirado através de biópsias renais.
- Descrever as alterações histopatológicas identificadas nas biópsias renais
- Descrever as medicações adotadas para o tratamento das doenças glomerulares no serviço de Nefrologia do HGF.
- Avaliar a efetividade das medidas terapêuticas adotadas para as doenças glomerulares no serviço de Nefrologia do HGF

3 METODOLOGIA

3.1 Definição da População do Estudo

A população do estudo consistiu de pacientes com diagnóstico histopatológico de doença glomerular atendidos no ambulatório de Doenças Glomerulares do serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, durante o período de fevereiro de 2010 e setembro de 2011.

O critério de inclusão foi ter a idade superior a 14 anos e o diagnóstico clínico de doença glomerular e confirmação histopatológica através da realização de biópsia renal em rim nativo.

Foram excluídos do estudo os pacientes com proteinúria nefrótica ou não nefrótica de provável origem glomerular que não tinham realizado a biópsia renal até o mês de setembro de 2011. Pacientes transplantados renais que desenvolveram proteinúria após o transplante renal também foram excluídos do estudo. Pacientes portadores de proteinúria por doença não glomerular, inclusive com suspeita de neoplasia, foram excluídos.

3.2 Natureza e Tipo do Estudo

Estudo de coorte, retrospectivo.

3.3 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Geral de Fortaleza, da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, em Fortaleza.

3.4 Métodos

Foi utilizado como instrumento para a pesquisa de dados clínicos e laboratoriais, a Ficha Ambulatorial de Acompanhamento Individual (Anexo I) preenchida para cada paciente durante seu acompanhamento no ambulatório de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza apresentando tópicos referentes a:

1. Identificação: nome, idade, sexo, número do prontuário e procedência.

2. Data do início do acompanhamento
3. História clínica completa: presença de síndrome nefrótica, insuficiência renal.
4. Tratamento utilizado e medicações em uso.
5. Dados referentes ao resultado da biópsia renal: número de glomérulos e artérias e presença de fibrose intersticial.
5. Evolução dos exames laboratoriais: creatinina sérica e proteinúria de 24 horas colhidos na admissão, após 3 meses, 6 meses e 01 ano de tratamento, proteína total e frações, colesterol total e frações.
6. Fatores prognósticos: refratariedade ao tratamento imunossupressor e resposta a corticoterapia.

3.5 Definições Clínico-laboratoriais

Síndrome nefrótica foi definida como a presença de proteinúria de 24 horas > 3.5 g/24 horas, albumina sérica <3,5 g/dl, hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dl) associado a constatação clínica de edema (CHARLESWORTH; GRACEY; PUSSEL, 2008) .

A classificação da doença glomerular em primária foi considerada na época do diagnóstico, quando o paciente não apresentava nenhuma doença sistêmica associada ao quadro, tinha sorologias para Hepatite B, C, anti HIV, FAN negativas, e nenhuma história de hematúria familiar (SIMON et al., 2004). A presença de neoplasia primária foi excluída em todos os pacientes através de realização de ultrasonografia abdominal, mamografia, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e dosagem de PSA quando criteriosamente indicados.

A função excretória renal destes pacientes foi determinada baseando-se na creatinina sérica e no Clearance de Creatinina estimado. O cálculo do Clearance de Creatinina foi realizado utilizando-se a fórmula denominada MDRD-Modified Diet Renal Disease ($TFG = 186 \times (Cr)^{-1.154} \times (idade)^{-0,203} \times (0,742, \text{ se mulher}) \times (1,210, \text{ se afro-americano})$), utilizando a página eletrônica www.mdrd.com (MODIFIED diet renal disease, 2011).

Insuficiência renal na admissão foi definida como Clearance de Creatinina < 60 ml/min/1,73m² (KDOQI, 2002).

Resposta favorável da função renal após o término do tratamento incluía diminuição maior que 15 % da creatinina sérica inicial ou estabilização da creatinina em pacientes com níveis crescentes de creatinina antes do tratamento específico para a glomerulopatia em questão (CHOI et al., 2002).

A resposta do paciente ao tratamento foi classificada de acordo com as definições a seguir, quando o paciente tinha pelo menos 6 meses de tratamento (CHOI et al., 2002):

- Remissão completa foi definida como a redução da proteinúria para menor que 0.3 g/dia e creatinina sérica com variação máxima de 10% em comparação com a creatinina sérica inicial;
- Remissão parcial foi definida como uma redução de pelo menos 50% da proteinúria inicial e proteinúria < 3,0 g/ dia e creatinina sérica com variação máxima de 10% em comparação com a creatinina sérica inicial;
- Resistência foi definida como a redução na proteinúria < 50% ou qualquer redução associada a proteinúria > 3g/24 horas, associada a uma variação de creatinina sérica de no máximo de 10% em relação a creatinina basal;
- Deteriorização foi definida como aumento de proteinúria > 50 % do valor basal ou aumento da creatinina sérica > 10% em relação à creatinina basal.
- Resposta indefinida foi considerada quando não se pôde avaliar a resposta do paciente devido a um período curto de tratamento, menor que 6 meses ou quando o paciente perdeu o acompanhamento no ambulatório o que impossibilitava de definir a evolução do paciente.

3.6 Biópsia Renal Percutânea

As biópsias renais no serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza foram realizadas por residentes de nefrologia orientados por preceptores, seguindo a seguinte seqüência de eventos durante o procedimento:

- Localização ultrasonográfica prévia do pólo inferior do rim
- Anestesia local cutânea seguida de anestesia do trajeto até a cápsula renal com agulha
- Punção do pólo inferior renal com agulha de Silverman
- Coleta de amostras

- Envio do material para análise no laboratório de patologia Biomédica Pesquisas e Serviços, BIOPSE, conveniado ao Hospital Geral de Fortaleza.

3.7 Seguimento Clínico e Laboratorial

Parâmetros clínicos e laboratoriais foram monitorados no 1º, 3º e 6º meses, e posteriormente em intervalos variáveis dependendo da evolução de cada paciente.

3.8 Análise Estatística

O processamento e análise dos dados foram realizados mediante a utilização do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 19.0). Para o presente estudo foram utilizadas as medidas descritivas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão, respectivamente), tabelas e gráficos com o intuito de caracterizar a amostra. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram analisadas usando testes paramétricos (teste- t de student ou teste t pareado) quando apropriados. Variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se o teste qui-quadrado. O valor do nível de significância adotado no presente estudo foi 5% considerando testes bicaudais.

3.9 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi encaminhado para Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza e aprovado de acordo com as normas técnicas para a pesquisa clínica, sob protocolo número 020407/09.

Esta pesquisa deseja fornecer os resultados à equipe médica responsável pelos pacientes incluídos no estudo, sugerindo possíveis modificações na abordagem clínica para um melhor tratamento de cada caso.

4 RESULTADOS

4.1 Características Epidemiológicas da População Estudada

Dos 195 pacientes que estavam em acompanhamento, no ambulatório de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza, e faziam parte da amostra inicial da pesquisa, 168 pacientes permaneceram em acompanhamento até o final da pesquisa. Portanto, foram excluídos 27 (13,8%) pacientes. Todos os 168 pacientes da amostra final tinham efetivamente realizado a biópsia renal e o laudo estava disponível até a data de encerramento da coleta de dados.

Do total de pacientes estudados, 84 pacientes (50%) eram do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 37 ± 14 anos, variando de 14-77 anos. Dentre as glomerulopatias mais prevalentes, a média de idade na GESF foi 35 ± 15 anos, na Lesão Mínima foi 32 ± 12 anos, na Glomerulopatia Membranosa foi de 40 ± 14 anos, na Glomerulonefrite lúpica foi 34 ± 8 anos e na Nefropatia por IgA foi 40 ± 09 anos ($p=0,087$, one way, ANOVA). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade das principais glomerulopatias.

O tempo médio do início do acompanhamento clínico da doença glomerular foi $14,8 \pm 12$ meses, variando de 1-72 meses.

A freqüência de glomerulopatias no idoso, idade igual ou superior a sessenta anos, foi de 14 pacientes, o que corresponde a um total de 8,3 % do total de biópsias renais. A distribuição da faixa etária dos pacientes estudados está exposta na Tabela 01.

Tabela 1 - Distribuição da faixa etária dos pacientes portadores de glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Faixa etária	n	%
14 a 29 anos	64	38,1
30 a 44 anos	55	32,7
45 a 59 anos	30	17,9
Mais de 59 anos	14	8,3
Sem dados	05	3,0
Total	168	100,0

4.2 Prevalência e Classificação das Glomerulopatias

As glomerulopatias mais prevalentes foram a GESF com um total de 33 pacientes (19,6%), seguidas pela Glomerulopatia por Lesão Mínima com um total de 30 pacientes (17,9%), Glomerulopatia Membranosa com um total de 28 pacientes (16,7%), e Glomerulonefrite Lúpica com um total de 20 pacientes (11,9%). Estes quatro grupos de glomerulopatias corresponderam a um total de 111 pacientes (66,1%).

Os diagnósticos de menor freqüência foram a Nefropatia por IgA com um total de 12 pacientes (7,1%), a Glomerulonefrite membrano-proliferativa com um total de 11 pacientes (6,5%), Glomerulonefrite Mesangial com um total de 10 pacientes (6,0%), Glomerulonefrite pós-infecciosa com um total de 08 pacientes (4,8%), a Glomerulonefrite Crescêntica com um total de 06 pacientes (3,6%), a Amiloidose com um total de 03 pacientes (1,8%) e a Nefropatia Diabética com um total de 02 pacientes (1,2%). A Nefropatia por IgM, a Doença da membrana basal final, e o HIVAN foram os diagnósticos menos freqüentes com 01 paciente em cada grupo (0,6%). Estes dados estão expostos na Tabela 2.

Tabela 2 - Prevalência das glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Glomerulopatias	n	%
GESF	33	19,6
Lesão Mínima	30	17,9
Glomerulonefrite Membranosa	28	16,7
Glomerulonefrite Lúpica	20	11,9
Nefropatia por IgA	12	7,1
Membranoproliferativa	11	6,5
Glomerulonefrite Mesangial	10	6,0
Glomerulonefrite pós-infecciosa	08	4,8
Glomerulonefrite Crescêntica	06	3,6
Amiloidose	03	1,8
Outros	07	4,2
Total	168	100,0

Os resultados da distribuição dos padrões histopatológicos das 168 biópsias renais revelaram uma maior prevalência de lesões glomerulares primárias, que corresponderam a 124 casos (74,7%), em relação às glomerulopatias secundárias com um total de 42 pacientes (25,3%). Dentre as glomerulopatias secundárias tivemos 20 pacientes (47,7%) com diagnóstico de Glomerulonefrite Lúpica, que foi a glomerulopatia secundária mais freqüente. As Tabelas 3 e 4 mostram a distribuição por sexo das glomerulopatias primárias e secundárias.

Tabela 3 - Distribuição das glomerulopatias primárias por sexo, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Glomerulopatias Primárias	Feminino	Masculino	Total	%
GESF (n= 33)	15(27,2%)	18(26%)	33	26,6
Lesão Mínima (n=30)	14(25,4%)	16(23,2%)	30	24,1
Membranosa (n=28)	11(20%)	17(24,6%)	28	22,6
Nefropatia por IgA (n=12)	08(14,5%)	04(5,7%)	12	9,7
Membranoproliferativa (n=11)	02(3,6%)	09(13,1%)	11	8,9
Glomerulonefrite Mesangial (n=10)	05(9,3%)	05(7,4%)	10	8,1
Total n=100%	55	69	124	100

GESF- Glomeruloesclerose Segmentar e Focal. p=0,075.

Tabela 4 - Distribuição das glomerulopatias secundárias por sexo, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011

Glomerulopatias Secundárias	Feminino	Masculino	Total	%
Glomerulonefrite Lúpica (n=20)	18(62%)	02(15,3%)	20	47,6
Pós-infecciosa (n=8)	05(17,2%)	03(23%)	08	19,0
Glomerulonefrite Crescêntica (n=6)	03(10,3%)	03(23%)	06	14,3
Amiloidose (n=3)	02(6,9%)	01(7,8%)	03	7,1
Nefropatia Diabética (n=2)	01(3,6%)	01(7,8%)	02	4,8
HIVAN (n=1)	-	01(7,8%)	01	2,4
Outros (n=2)	-	02(15,3%)	02	4,8
Total n=100%	29	13	42	100

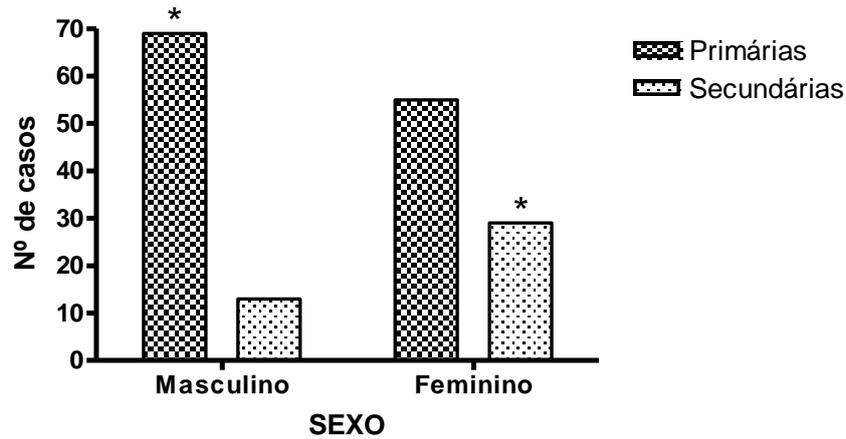
HIVAN- Nefropatia associada ao HIV. p=0,001.

Dos 20 pacientes com diagnóstico de Glomerulonefrite Lúpica, 12 pacientes (60%) foram classificados como Glomerulonefrite Lúpica classe IV, 06 pacientes (30%) como Glomerulonefrite lúpica classe V, e 02 pacientes (10%) como Glomerulonefrite Lúpica classe III.

Em relação ao sexo, a Glomerulonefrite Lúpica foi bem mais prevalente em mulheres, 18 pacientes (90%) eram do sexo feminino, enquanto apenas 02 pacientes (10%) eram do sexo masculino.

As glomerulopatias primárias foram mais freqüentes no sexo masculino com um total de 69 pacientes (69/124=55,6%) em relação ao sexo feminino (55/124=44,4%). As glomerulopatias secundárias foram mais freqüentes no sexo feminino com um total de 29 pacientes (29/42=69% & 13/42 nos homens=31%; p=0,0057). Ver Figura 1.

Figura 1 - Glomerulopatias primárias e secundárias: distribuição por sexo.



* $p=0,0057$, qui-quadrado.

4.3 Descrições dos Achados Histopatológicos das Biópsias renais

Na avaliação dos resultados histopatológicos das amostras biopsiadas obteve-se uma média de $20,4 \pm 12,5$ glomérulos por amostra, variando de 2-55 glomérulos. Um total de 154 biópsias renais (91,7%) apresentavam um número maior ou igual a 8 glomérulos por amostra. Em relação ao número de artérias por amostragem houve uma variação de 0 a 8 artérias analisáveis por biópsia renal, com uma média de 3 artérias por amostra.

Em relação às alterações intersticiais encontradas nas amostras de tecidos renais analisados, foi identificado presença de fibrose intersticial em 77 pacientes (45,8%), enquanto em 69 pacientes (41,1%) não houve alterações intersticiais, e em 22 pacientes (13,1%) não há dados sobre alterações intersticiais. Dos pacientes com fibrose, 48 (62,3%) apresentavam fibrose intersticial leve, 21 (27,2%) fibrose intersticial moderada e 8 (10,3%) apresentavam fibrose intersticial grave. Ver Tabela 5.

Tabela 5 - Prevalência de fibrose tubulo-intersticial em 168 biópsias renais, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011

Fibrose	n	%
Fibrose leve	48	28,6
Fibrose moderada	21	12,5
Fibrose grave	08	4,8
Sem alterações	69	41,1
Sem dados	22	13
Total	168	100,0

Do total de 168 biópsias renais analisadas, em 138 delas (82,1%) foram colhidas 02 amostras de tecido renal, e enviadas para análise de microscopia óptica e imunofluorescência. Nas outras 30 amostras (17,9%), foi realizado somente microscopia óptica. Em apenas 02 (1,2%) pacientes foi realizada microscopia eletrônica.

4.4 Manifestações Clínicas na Admissão

As principais apresentações clínicas dos pacientes no início da doença foram: Proteinúria nefrótica em 113 (67,3%) pacientes, insuficiência renal em 30 (17,9%), proteinúria não nefrótica em 11 (6,5%), síndrome nefrítica em 10 (6%), hematuria persistente em 02 (1,2%) e em 02 pacientes (1,2%), não havia informação suficiente sobre estes dados. A tabela 6 demonstra as principais manifestações clínicas de cada glomerulopatia na admissão.

Tabela 6 - Apresentação clínica das glomerulopatias na admissão, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará , 2011

Glomerulopatias	Apresentação Clínica Inicial*						Total
	Proteinúria nefrótica	Insuficiência renal	Prot. não-nefrótica	Síndrome Nefrítica	Hematuria recorrente	Sem dados	
Amiloidose	03 /2,7%*	-	-	-	-	-	03
Doença membrana basal fina	-	01 /3,4%	-	-	-	-	01
GESF	25 /22,1%	01 /3,4%	02/18,2%	03 /30%	01 (50%)	01	33
Glomerulonefrite Crescêntica	-	05 /16,5%	-	01 /10%	-	-	06
Glomerulonefrite Lúpica	09 /7,9%	08 /26,7%	03/27,2%	-	-	-	20
Glomerulonefrite Membranosa	25 /22,1%	01 /3,4%	02/18,2%	-	-	-	28
Glomerulonefrite Mesangial	06 /5,2%	02 /6,6%	01 /9,1%	-	01 (50%)	-	10
Glomerulonefrite pós-infecciosa	01 /0,9%	04 /13,3%	-	02 /20%	-	01	08
HIVAN	01 /0,9%	-	-	-	-	-	01
Lesão Mínima	29 /25,7%	-	01 /9,1%	-	-	-	30
GN Membranoproliferativa	07 /6,2%	01 /3,4%	01 /9,1%	02 /20%	-	-	11
Nefropatia Diabética	02 /1,8%	-	-	-	-	-	02
Nefropatia por IgA	02 /1,8%	07 /23,3%	01 /9,1%	02 /20%	-	-	12
Outros	03 /2,7%	-	-	-	-	-	03
Total n (100%)	113 /67,2%**	30 /17,9%**	11/6,5%**	10/ 6,0%**	02 / 1,2%**	02/1,2%	168

* % em relação ao total da coluna

** % em relação ao total geral

A insuficiência renal foi a apresentação clínica mais freqüente em pacientes com diagnóstico de Glomerulonefrite Crescêntica. Dos 06 pacientes com este diagnóstico, 05 (83,3%) apresentaram-se com insuficiência renal e apenas 01 paciente com diagnóstico de síndrome nefrótica 01(16,7%).

Dos 12 pacientes portadores de Nefropatia por IgA, 7 casos (58,3%) apresentaram insuficiência renal na admissão.

Dentre os 113 pacientes que apresentaram proteinúria nefrótica, 29 pacientes (17,3%) tinham diagnóstico de glomerulopatia por Lesão Mínima, 25 pacientes (14,9%) tinham Glomerulonefrite Membranosa, 25 pacientes (14,9%) tinham GESF. Portanto, Lesão Mínima, GESF e Glomerulopatia Membranosa foram as glomerulopatias responsáveis por 79 pacientes (47%) que se apresentaram Síndrome Nefrótica.

4.5 Exames Laboratoriais

Os valores médios da proteinúria de 24 horas, dos pacientes estudados na admissão, foi de 6.500 mg \pm 4.510 mg. Estes valores variaram entre 305 a 19.500 mg. A glomerulopatia que apresentou maior média de proteinúria foi a Glomerulopatia Membranosa com média de 8.640 mg /24 horas. A glomerulopatia que apresentou menor média de proteinúria na admissão foi a Nefropatia por IgA com média 2.470 mg/24hs. A Tabela 7 mostra a média e desvio padrão da proteinúria de 24 horas dos pacientes portadores de glomerulopatias na admissão e ao final do tratamento.

Tabela 7 - Valores Laboratoriais da proteinúria de 24 horas na admissão e após o tratamento, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011

Glomerulopatia	Proteinúria de 24 hs			
	Admissão		Final do tratamento	
	Média	DP	Média	DP
Glomerulonefrite Membranosa	8.640	5.150	4.730	5.190
GESF	7.580	5.230	2.950	3.900
Glomerulonefrite Mesangial	7.170	5.570	3.160	5.120
Lesão Mínima	7.000	3.550	1.080	2.090
Membranoproliferativa	6.420	4.350	2.400	2.960
Nefropatia Diabética	6.310	2.420	1.100	-
Glomerulonefrite pós-infecciosa	5.570	5.450	660	570
Glomerulonefrite Lúpica	4.540	2.690	1.930	1.850
Glomerulonefrite Crescêntica	2.540	990	660	-
Nefropatia por IgA	2.470	2.240	2.260	3.050
GERAL¹	6.500	4.510	2.530	3.660

(1) Teste t-pareado (**p-valor < 0,001**). DP- Desvio padrão.

Os valores médios da dosagem da proteinúria de 24 horas declinaram gradativamente após o início do tratamento específico para cada glomerulopatia. A média Reduziu para 4.940 mg após 3 meses de tratamento, 2.700 mg após 6 meses e para 3.320mg após 12 meses. A Tabela 8 e a Figura 2 mostram que esta redução

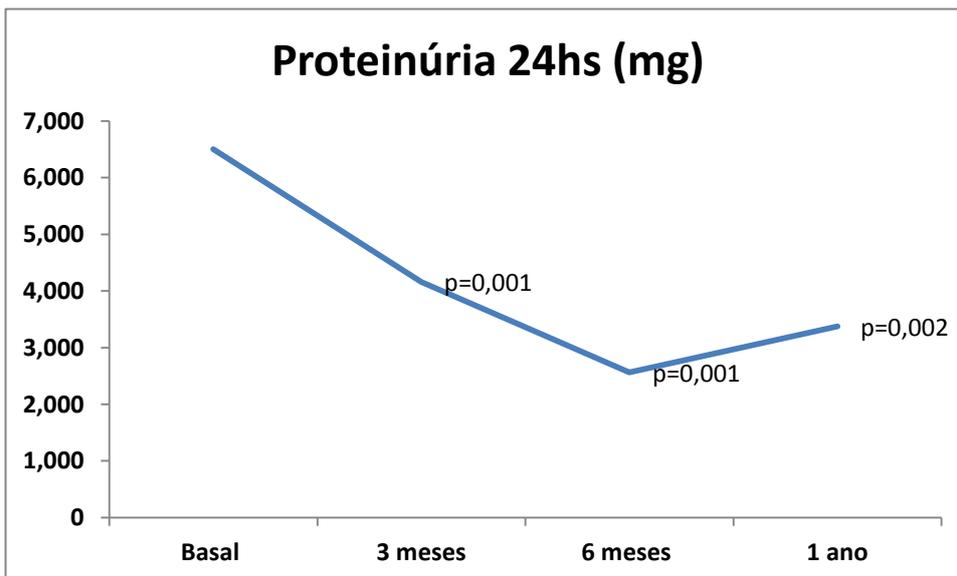
foi estatisticamente significativa para cada mês avaliado comparando-se com os valores basais.

Tabela 8 - Avaliação laboratorial da função renal e proteinúria de 24 horas dos pacientes portadores de glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011

	Clearance Cr (ml/min)	p	Proteinúria (mg)	p
Basal	65,6± 38,3	—	6.500± 4.510	—
3 meses	73,7±33,6	0,011	4.160± 4.072	0,001
6 meses	77,4± 31,8	0,006	2.563± 3.380	0,001
12 meses	72,3± 35,7	0,149	3.376± 7.842	0,002

Teste *t* pareado- comparando os meses 3, 6 e 1 ano com os valores basais.
Teste *t* pareado- comparando os meses 3, 6 e 1 ano com os valores basais.

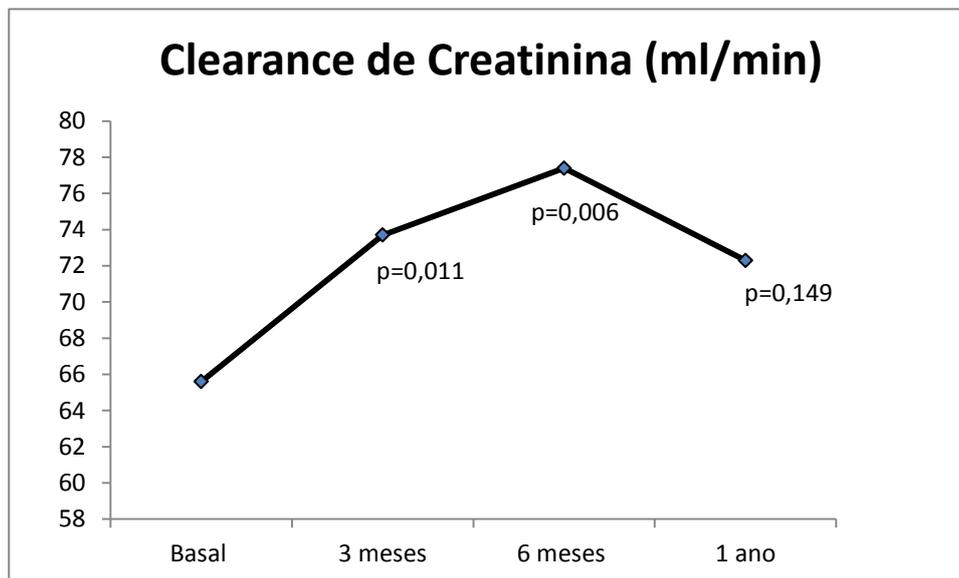
Figura 2- Evolução da Proteinúria de 24hs dos pacientes portadores de Doenças Glomerulares no primeiro ano de tratamento clínico.



O clearance de creatinina médio na admissão foi de 65,6 ml/min/m². Houve aumento do clearance de creatinina médio para 73,7±33,6 ml/min/m² nos primeiros 3 meses e 77,4 ± 31,8 ml/min/m² nos primeiros 6 meses de acompanhamento. Este aumento foi estatisticamente significativo até nos primeiros 3 e 6 meses quando comparado ao clearance de creatinina basal (p=0,011 & p=0,006, respectivamente).

Houve aumento do clearance de creatinina para $72,3 \pm 35,7$ após um ano de acompanhamento, em relação ao valor basal, inicial, porém este aumento não foi estatisticamente significativo ($p= 0,149$). A Tabela 8 e a Figura 3 mostram a evolução da média do clearance de creatinina no primeiro ano de tratamento.

Figura 3- Evolução do clearance de creatinina dos pacientes portadores de Doenças Glomerulares no primeiro ano de tratamento clínico.



Dos pacientes analisados, 77 (45,8%) apresentavam algum grau de insuficiência renal na admissão, ou seja, clearance menor ou igual a 60 ml/min/m^2 , enquanto 68 (40,5%) não apresentavam insuficiência renal. Dos outros 23 pacientes não se obteve dados em relação à creatinina inicial.

A glomerulopatia que apresentou maior clearance de creatinina no início do acompanhamento foi a Glomerulopatia por Lesão Mínima com clearance de $89,9 \text{ ml/min/m}^2$

A média de idade, dos pacientes com insuficiência renal na admissão (Clearance de Creatinina $< 60 \text{ ml/min}$) foi de $40,7 \pm 15,2$ anos, enquanto a média de idade nos pacientes com função renal normal foi de $33,1 \pm 13,1$ ($p=0,036$, teste t de student) o que revela associação entre estas variáveis clínicas. A média de proteinúria dos pacientes com insuficiência renal na admissão foi de 6.570 ± 4.830 mg, e a média de proteinúria dos pacientes com função renal normal foi de 6.563 ± 4.190 mg ($p=0,362$, teste t de student), ou seja, nesta comparação, não houve diferença estatisticamente significativa. A Tabela 09 evidencia os valores médios de

idade e proteinúria de 24 horas nos pacientes com e sem insuficiência renal na admissão.

Tabela 9- Comparação entre a média de idade e proteinúria de 24 horas dos pacientes com e sem insuficiência renal na admissão.

	Insuficiência Renal		p(1)
	Sim	Não	
N	77	68	—
Idade (anos)	40,7± 15,2	33,1 ± 13,1	0,036
Prot 24h (mg)	6.570 ± 4.830	6.563 ± 4.190	0,362

(1) Teste *t* de student

A média da dosagem de colesterol total na admissão foi de 316 ± 137 mg/dl, variando de 100 a 1014 mg/dl. A média de albumina sérica da admissão foi de 2,9± 0,9 g/dl, com variação de 1,3 a 4,7 g/dl.

As sorologias virais para Hepatite B, C, anti HIV e exame parasitológico de fezes foram realizadas em todos os casos, sendo encontrada hepatite B curada em um caso e sorologia anti HIV positiva também em apenas um caso.

4.6 Tratamento das glomerulopatias

Foi avaliado o tratamento inicial instituído em 149 pacientes (88,7%). A Corticoterapia representada pelo uso da Prednisona oral ou pulsoterapia EV com Metilprednisolona foi utilizada em 100 pacientes (70,4%). A prednisona isolada na dose de 1mg/kg/dia foi utilizada em 65 pacientes (43,6%), medicações antiproteinúricas como terapia única foi utilizada em 33 pacientes (22,1%), Ciclofosfamida associada a corticoterapia foi utilizado em 22 pacientes (14,7%), Ciclosporina associado a dose baixa de corticóide foi utilizado em 14 pacientes (9,4%), suporte clínico apenas, sem uso de imunossupressor foi utilizado em 11 pacientes (7,3%), Micofenolato de Mofetil foi utilizado em 04 pacientes (2,6%). A tabela 10 mostra os medicamentos utilizados no tratamento inicial das glomerulopatias

Tabela 10 - Tratamento inicial utilizado para as Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Esquema	n	%
Corticóide isolado	65	43,6
Antiproteinúricos	33	22,1
Ciclofosfamida + corticóide	22	14,8
Ciclosporina + corticóide	14	9,4
Suporte clínico	11	7,4
MMF + corticóide	04	2,7
Total	149	100,0

MMF-Micofenolato de Mofetil

Em 42 pacientes (28,2%) foi necessário um segundo esquema terapêutico por falha do tratamento inicial. Os imunossupressores mais utilizados como terapia de resgate foram a Ciclosporina e o Micofenolato de Mofetil. Na tabela 11 podem ser evidenciados os medicamentos que foram utilizados na terapia de resgate dessas patologias.

Tabela 11- Terapia de resgate utilizada para as Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Esquema	n	%
Ciclosporina	17	40,4
MMF	11	26,2
Azatioprina	06	14,3
Ciclosporina + MMF	05	11,9
Ciclosporina + Ciclofosfamida	02	4,8
AZA + MMF + Ciclosporina + Rituximab	01	2,4
Total	42	100,0

AZA- Azatioprina MMF- Micofenolato de Mofetil

4.7 Avaliação da resposta ao tratamento das glomerulopatias

Os pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento tinham uma média de idade semelhante àqueles que não responderam ao tratamento ($36,23 \pm 13,59$ vs $36,57 \pm 15,21$ anos, $p=0,910$, teste *t* de student). Em relação aos níveis de proteinúria de 24 horas da admissão, comparando os resultados dos pacientes com boa resposta ao tratamento aos que não responderam ao tratamento, não houve diferença estatística (7.448 ± 5.056 vs 6.448 ± 4.251 mg, $p=0,290$, teste *t* de

student). A Tabela 12 compara os valores médios de idade e proteinúria de 24 horas entre os pacientes que responderam ou não ao tratamento medicamentoso.

Tabela 12- Comparação entre a média de idade e proteinúria de 24 horas dos pacientes com resposta ou não resposta ao tratamento.

	Resposta ao tratamento		p
	Sim	Não	
N	81	37	—
Idade (anos)	36,2± 13,59	36,57 ± 15,2	0,910
Prot 24h (mg)	7.448 ± 5.056	6.448 ± 4.251	0,290

Teste *t* de student.

Em relação à resposta ao tratamento medicamentoso instituído, pudemos avaliar a resposta ao tratamento em 118 (70,2%) dos pacientes. Trinta e um pacientes (18,5%) não estavam mais em acompanhamento no ambulatório de glomerulopatias e em 19 (11,3%) a resposta não pôde ser definida até o término do trabalho. A tabela 13 demonstra a resposta ao tratamento de 118 pacientes acompanhados no ambulatório de Doenças Glomerulares.

Tabela 13 - Resposta ao tratamento de 168 pacientes acompanhados no ambulatório de Doenças Glomerulares, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Resposta ao Tratamento	n	%
Remissão completa	55	32,7
Remissão parcial	26	15,5
Resistência	27	16,1
Deteriorização	10	6,0
Resposta indefinida	50	29,7
Total	168	100,0

A glomerulopatia que teve maior taxa de remissão, parcial ou completa, foi a Lesão Mínima com um total de 23 pacientes (92,0%). Em apenas 02 pacientes (8%) houve resistência ao tratamento (ver tabela 14).

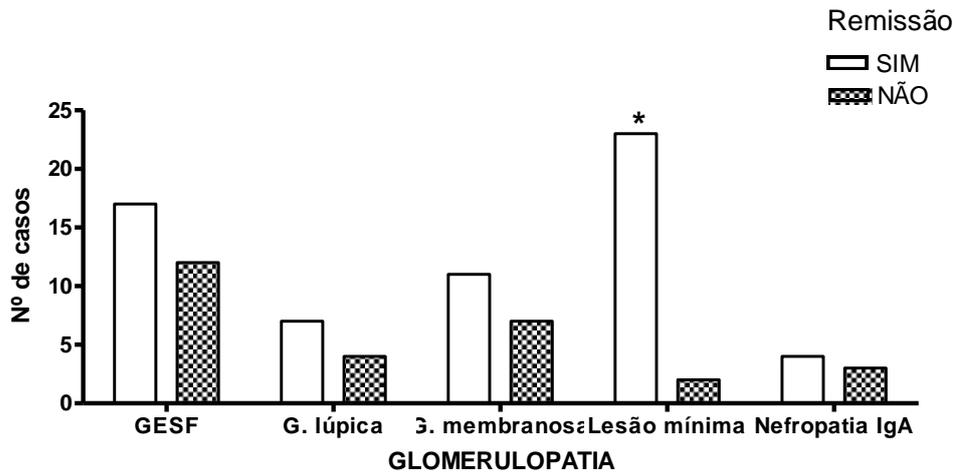
Tabela 14 - Resposta definida, ao tratamento das principais glomerulopatias estudadas, Fortaleza, Ceará, Brazil, 2011.

Glomerulopatia	Resposta ao Tratamento			
	Remissão Completa	Remissão Parcial	Resistência	Deteriorização
GESF (n=29)	10 (34,5%)*	07 (24,1%)	09 (31%)	03 (10,4%)
G. Lúpica (n=11)	04 (36,3%)	03 (27,2%)	01 (9%)	03 (27,2%)
G. Membranosa (n=18)	05 (27,9%)	06 (33,3%)	07 (38,8%)	-
Lesão Mínima (n=25)	20 (80%)	03 (12%)	02 (8%)	-
Nefropatia por IgA (n=7)	02 (28,6%)	02 (28,6%)	01 (14,2%)	02 (28,6%)
Totais	41	21	20	08

• % em relação às glomerulopatias

A figura seguinte representa a remissão parcial ou completa nestas glomerulopatias.

Figura 4 - Resposta ao tratamento das principais glomerulopatias.



* p= 0,004, teste exato de Fisher.

4.8 Fibrose intersticial

A ausência de fibrose apresentou forte correlação positiva com remissão, parcial ou completa (46/55=83,4% & 9/55=16,3% de presença de fibrose, sem remissão; p=0.001, qui-quadrado ; tabela 15 e figura 5).

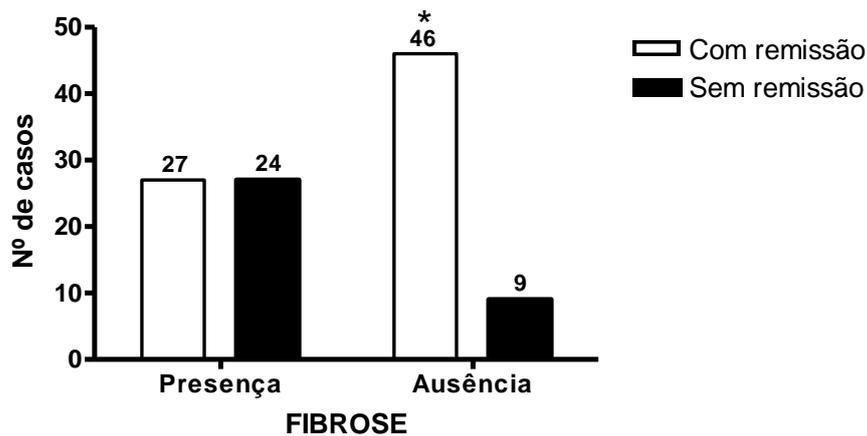
Tabela 15 - Relação entre a presença de fibrose intersticial e resposta ao tratamento dos pacientes portadores de glomerulopatias, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, 2011.

Fibrose	Resposta ao Tratamento				Total
	Remissão completa	Remissão Parcial	Resistência	Deteriorização	
Fibrose leve	08 (14,5%)*	12 (46,2%)	10 (37%)	04 (40%)	34
Fibrose moderada	03 (5,4%)	02 (7,7%)	06 (22,2%)	03 (30%)	14
Fibrose grave	01 (1,9%)	01 (3,8%)	-	01 (10%)	03
Sem alterações	38 (69,1%)	08 (30,7%)	08 (29,6%)	01 (10%)	55
Sem dados	05 (9,1%)	03 (11,6%)	03 (11,2%)	01 (10%)	12
Total n=100%	55 (46,6%)**	26 (22%)**	27 (22,9%)**	10 (8,5%)**	118

* % em relação ao total da coluna

** % em relação ao total geral

Figura 5 - Relação entre fibrose intersticial e resposta ao tratamento dos pacientes portadores de glomerulopatias.



* p=0,001, teste exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

5.1 Características Epidemiológicas

Em consonância com o empenho dos pesquisadores na compreensão da fisiopatologia e das relações anátomo-clínicas das doenças glomerulares, é crescente o interesse em nefrologia no que diz respeito a epidemiologia das glomerulopatias, haja vista o surgimento de registros nacionais de biópsias renais em diversos países. No Brasil são escassos os estudos epidemiológicos nesse particular, mas o tema tem sido cada vez mais abordado em nosso meio.

Este estudo foi realizado no Hospital Geral de Fortaleza, localizado no estado do Ceará, no nordeste do Brasil. Trata-se de um hospital público, financiado pelo Sistema Único de Saúde, de referência para todo o estado para o tratamento de pacientes portadores de Doenças Glomerulares. Dos 168 pacientes acompanhados no serviço de nefrologia por doença glomerular, durante o período da pesquisa, observamos que 31 pacientes (18,4%) não permaneceram em acompanhamento no ambulatório de Glomerulopatias.

Dentre este total, 02 pacientes desenvolveram IRC dialítica, um paciente foi a óbito por Lúpus grave e alguns destes pacientes perderam o seguimento ambulatorial. A perda de seguimento de alguns pacientes pode ser explicada por tratar-se de pacientes, na maioria, de baixa renda, já que o Hospital Geral de Fortaleza atende somente pacientes beneficiários do Sistema Único de Saúde (SUS). O nível de escolaridade de muitos pacientes era baixo e, além disso, muitos eram provenientes do interior do estado do Ceará, o que dificultava mais ainda seu deslocamento até o hospital. A possível remissão espontânea da doença glomerular, parcial ou completa, também pode justificar o não retorno às consultas ambulatoriais.

O tempo médio de acompanhamento destes pacientes foi de 14,8 meses. Este fato pode ser justificado por uma maior organização do serviço de Nefrologia do Hospital Geral com intuito de realizar um maior número de biópsias renais nos últimos 15 meses.

Não houve diferença na prevalência de glomerulopatias entre os sexos nesta pesquisa. Este dado difere um pouco do encontrado em um estudo de biópsias renais em hospital de referência do Amazonas, onde o sexo feminino correspondeu

a 222 pacientes (59%), (CARDOSO; KIRSZTAJN, 2006). O sexo feminino também foi mais prevalente em um estudo realizado no ambulatório de Glomerulopatias do Hospital Ophir Loyola, no estado do Pará, que evidenciou um total de 40 biópsias do sexo feminino, um total de 62,5% (FREITAS; RIBEIRO, 2006). Em estudo com grande número de biópsias renais compreendendo vários estados brasileiros (9.617), a prevalência dos sexos também foi bem balanceada com frequência de 51% das pacientes do sexo feminino (POLITO; MOURA; KIRZTAJN, 2010).

Neste estudo a média de idade variou de 14 a 77 anos. A ausência de idades menores é explicada pelo fato de que os casos pediátricos são encaminhados para outros hospitais de referência diversos do Hospital Geral de Fortaleza. O resultado deste estudo não pode ser extrapolado para as glomerulopatias de crianças, pois estas têm um perfil bem diferente do perfil de glomerulopatias em adolescentes e adultos. A idade média de apresentação das glomerulopatias biopsiadas foi de 37 anos, dado similar à idade média das glomerulopatias em adultos do Registro Paulista de Glomerulopatias que foi de 35,8 anos (MALAFRONTTE et al., 2006).

Dos pacientes biopsiados, 8,3% eram idosos, ou seja, acima de 60 anos. Esta prevalência foi muito similar à relatada em estudos prévios. Pacientes com idade superior a 60 anos com diagnóstico de glomerulopatias representam aproximadamente 10-20% do total, em várias séries estudadas em população de adultos (DAVIDSON, 1998; KIGSWOOD; BANKS; TRIBE, 1984; SHIN; PYO; KWON, 2001). Entre pacientes biopsiados por glomerulopatias primárias no Hospital das Clínicas da FMUSP de 1979 a 1999 (n=1156), 6,8% tinham 60 anos ou mais (BAHIENSE; SALDANHA; MOTA, 2004).

O baixo número de glomerulopatias no idoso neste estudo pode ser devido a uma baixa suspeita clínica de lesão glomerular passível de intervenção no idoso. Um trabalho avaliando os achados histopatológicos em idosos constatou que 53,5% dos idosos submetidos à biópsia renal eram passíveis de tratamento (CARMO et al., 2010). Daí surge à necessidade de reavaliar as indicações de biópsia renal neste grupo de tratamento.

5.2 Prevalência e Classificação das Glomerulopatias

As glomerulopatias mais prevalentes foram a GESF (19,6%), a Lesão Mínima (17,9%), e a Glomerulopatia Membranosa (16,7%). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo do Amazonas, com a GESF em 33% dos pacientes, seguida pela glomerulonefrite membranosa em 20,9% (CARDOSO; KIRSZTAJN, 2006). Estes dados foram semelhantes a um estudo envolvendo todas as regiões do Brasil que mostrou maior prevalência destas 03 glomerulopatias (POLITO; MOURA; KIRSZTAJN, 2010).

A prevalência das glomerulopatias apresenta grande variabilidade ao redor do mundo, dependendo dos países e regiões de origem dos diferentes estudos publicados (STRATT et al., 1996, CHOI et al., 2001; GESUALDO et al., 2004; SIMON et al, 2004; LI LEI et al, 2004 ; RIVERA et al., 2004; FREITAS et al, 2006; MALAFRONTTE et al., 2006; CUXART et al, 2007; POLITO; MOURA; KIRSZTAJN, 2010). Em adultos, similar ao que é fortemente estabelecido na literatura, GESF idiopática foi o diagnóstico mais freqüente em vários estudos (MALAFRONTTE et al., 2006, BAHIANSE; SALDANHA; MOTA, 2004; POLITO; MOURA; KIRSZTAJN, 2010). As razões para estas diferenças regionais na ocorrência das glomerulopatias não foram ainda totalmente elucidadas, embora sabe-se que a heterogeneidade das populações em suas características étnicas, socioeconômicas e geográficas possa explicar este fato.

Estudos de epidemiologia das glomerulopatias primárias, nos últimos anos, têm mostrado um aumento na incidência dos casos de GESF (CARDOSO; KIRSZTAJN, 2006; MALAFRONTTE et al., 2006; LASMAR, 2007). Em estudo realizado na Espanha, incluindo 115 pacientes, a principal glomerulopatia primária foi a nefropatia por IgA, seguido pela GESF (CUXART et al., 2007).

A baixa prevalência de Nefropatia de IgA (7,1%) neste estudo, deve ser relacionada ao fato de não biopsiarmos rotineiramente pacientes com hematúria assintomática, associada ou não a proteinúria de pequena monta (POLITO; MOURA; KIRSZTAJN, 2010). Pacientes com nefropatia por IgA apresentam-se frequentemente com hematúria microscópica assintomática, sem necessidade de intervenção terapêutica específica. A presença de proteinúria é o principal fator associado a necessidade de intervenção terapêutica na Nefropatia por IgA (HWANG et al., 2010).

A Nefropatia por IgA é a glomerulopatia primária mais prevalente em várias regiões do mundo, como no Japão, Coreia, China e França (D´ AMICO, 1987; CHOI et al., 2001; DONADIO; GRANDE, 2002; ISEKI et al., 2004; LI; LIU, 2004; SIMON et al., 2004). Nestes países há uma maior pesquisa para doença glomerular em pacientes com alterações urinárias mínimas, o que justifica a alta prevalência de Nefropatia por IgA nestes casos. No Japão, triagem para doença renal é feito em crianças em idade escolar e pacientes que são candidatos a seguro de saúde (ISEKI et al., 2004).

As glomerulopatias secundárias foram mais freqüentes no sexo feminino com um total de 29 pacientes (69%), provavelmente devido à elevada freqüência de glomerulonefrite lúpica dentre as glomerulopatias secundárias (20 pacientes: 47,7%; $p=0,001$). Para pesquisa de glomerulopatia secundária à doença infecciosa, sorologias para Hepatite B, C e anti HIV são rotineiramente solicitados no ambulatório de Doenças Glomerulares do Hospital Geral de Fortaleza, em todos os pacientes. Apesar deste procedimento, neste estudo não houve nenhum caso de Glomerulopatia associada ao vírus B e vírus C. Na China, a prevalência de doença glomerular associada ao vírus B também foi muito baixa, 1% dos casos, apesar de ser um país com altos índices de infecção por vírus B (LI; LIU, 2004).

Houve apenas 01 caso (0,6%) de glomerulopatia associada ao vírus HIV. Antes do advento da terapia antiretroviral, a nefropatia associada ao HIV tinha uma evolução abrupta para síndrome nefrótica, presença de uma glomerulopatia colapsante na biópsia renal e rápida progressão para falência renal e morte (NACHMAN et al., 2008; CHOI et al., 2007). Desde 1995, após a introdução dos inibidores de protease, a incidência de Doença Renal Crônica secundária ao HIV/AIDS declinou (CHOI, et al, 2007).

Não houve nenhum caso de Glomerulopatia associada à Esquistossome mansônica neste estudo. Padrões distintos de doença glomerular, incluindo glomerulonefrite membranoproliferativa e GESF, estão associadas à infecção por *Schistosoma mansoni* ou *Schistosoma japonicum*. Estudos recentes demonstram uma redução na ocorrência da forma hepato-esplênica da Esquistossomose após a introdução de medicações orais antiparasitárias (CORREIA et al., 1997; SANTOS et al, 2011).

Pode-se constatar-se uma baixa freqüência de glomerulopatias associadas às doenças infectocontagiosas, como a Hepatite B, C, o vírus do HIV e a

Esquistossomose Mansônica neste estudo. Isto pode ser justificado devido ao fato que o hospital estudado não é de referência para o tratamento de doenças infecciosas. Talvez se a pesquisa de doença glomerular fosse realizada em um hospital de referência para doenças infecciosas, o número de glomerulopatias secundárias fosse maior. Além disso, o estado do Ceará difere do sul do país por ainda apresentar alta prevalência de doenças infecciosas.

O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde evidencia as doenças cardiovasculares como a principal causa de morte no ano de 2009, com uma proporção de 31,25% dos óbitos naquele ano. Ao contrário, as doenças infecciosas que corresponderam a apenas 4,5% do total de óbitos no mesmo ano (DATASUS.gov.br). Estas informações mostram que houve grande redução do número de óbitos por doenças infecciosas, ao contrário de décadas passadas. Isto reflete um melhor controle dos casos de doenças infecciosas no Brasil.

A Glomerulonefrite Lúpica foi a glomerulopatia secundária mais freqüente dentre as biópsias renais. Este dado é semelhante aos dados publicados em estudos prévios (CHOI et al., 2001; LI; LIU, 2004; SIMON et al., 2004; RIVERA; LÓPEZ-GÓMEZ; PÉREZ-GARCÍA, 2004; FREITAS; RIBEIRO, 2006; QUEIROZ et al., 2009). Dentre os pacientes com Glomerulonefrite Lúpica 18 pacientes (90%) eram do sexo feminino e a média de idade destas pacientes foi de 34 anos. A maioria destes pacientes estava entre a terceira e quarta década de vida, concordando assim, com os dados da literatura (MALAFRONTTE et al., 2006).

Dos pacientes com Glomerulonefrite Lúpica, 60% deles foram classificados como Glomerulonefrite classe IV, a glomerulonefrite lúpica mais freqüente. Estes dados estão de acordo com a literatura (MALAFRONTTE et al., 2006; NASCHMAN; GLASSOCK, 2008). A glomerulonefrite lúpica classe IV é comumente o achado mais freqüente nas biópsias de pacientes com Lúpus, isso pode ser explicado por ser a classe mais grave da nefrite lúpica e a que apresenta manifestação clínica mais exuberante.

A freqüência da Nefropatia Diabética foi muito baixa, de apenas 02 pacientes (1,2%). Sabe-se, porém, que a Nefropatia Diabética está entre as principais causas de IRC terminal. A baixa prevalência de Nefropatia Diabética nesta amostra deve-se a restrição da indicação de biópsia renal nos pacientes diabéticos para situações

nas quais o diagnóstico de nefropatia diabética é duvidoso (BAHIENSE-OLIVEIRA; MALAFRONTA, 2006; NASCHMAN; GLASSOCK, 2008).

5.3 Avaliação Descritiva dos Achados Histopatológicos

Quando foi analisado o material colhido nas amostras de biópsia renal, obteve-se uma média de $20,4 \pm 12,5$ glomérulos por amostragem. Um total de 154 biópsias renais (91,7%) apresentavam um número maior ou igual a 8 glomérulos por amostra. Este valor pode ser considerado excelente quando comparado aos valores recomendados para a avaliação do tecido renal. Pelos critérios da Classificação de Banff para o Transplante Renal, um "espécime adequado" é definido como uma biópsia com dez ou mais glomérulos e pelo menos duas artérias. O limite mínimo para uma amostra seria de sete glomérulos e uma artéria (RACUSEN et al., 1999).

Em cerca de 30 amostras de tecido renal (17,9%) foi realizada somente a microscopia óptica, não sendo realizado exame de imunofluorescência, tendo em vista que estes exames, de valor elevado, eram realizados até há pouco tempo em São Paulo e por vezes era difícil o custeio dos mesmos pelo Hospital Geral de Fortaleza.

5.4 Manifestações Clínicas

A principal síndrome clínica na admissão destes pacientes biopsiados foi a síndrome nefrótica, semelhante ao descrito na literatura (CHOI et al., 2001; LI; LIU, 2004; SIMON et al., 2004; RIVERA; LÓPEZ-GÓMEZ; PÉREZ-GARCÍA, 2004; FREITAS; RIBEIRO, 2006; CUXART et al., 2007; QUEIROZ et al., 2009). A GESF, a Lesão Mínima e a Glomerulopatia Membranosa foram as principais glomerulopatias associadas a Síndrome Nefrótica.

Estes achados são semelhantes a outras experiências, como a do Ambulatório de Glomerulopatias do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, que evidenciou maior prevalência de Síndrome nefrótica na GESF e na Glomerulopatia Membranosa, correspondendo a um total de 157 pacientes (76,2%), (MORALES; VERONESE; PROMPT, 2008). A GESF, no presente estudo, foi responsável por 22,1% dos casos de síndrome nefrótica e esta frequência pode chegar até 40% dos casos segundo a literatura (D'AGATI; KASKEL; FALK, 2011).

A Nefropatia por IgA foi responsável por apenas 1,7% dos casos de Síndrome Nefrótica, frequência baixa semelhante à encontrada em outros estudos, em que os pacientes portadores de Nefropatia por IgA apresentaram-se com síndrome nefrótica em apenas 4,2% e 6,8% dos pacientes (GESUALDO et al, 2004; POLITO et al, 2010). Por outro lado, 58,3% dos pacientes com Nefropatia por IgA neste estudo, apresentaram insuficiência renal na admissão. Isto difere de dados da literatura, em que a apresentação clínica mais comum da Nefropatia por IgA é a hematúria microscópica ou macroscópica isolada.

No registro italiano de glomerulopatias, anormalidades urinárias assintomáticas é uma apresentação clínica comum, mais comum do que a síndrome nefrótica, talvez isso expresse a realização de biópsia renal mesmo em pacientes apresentando apenas hematúria ou proteinúria assintomáticas (GESUALDO et al., 2004). Além disso, o Hospital Geral de Fortaleza é um hospital de alta complexidade, o que justifica a presença de pacientes portadores de Nefropatia por IgA com pior evolução, como, por exemplo, a Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva.

Quando analisada a função renal dos pacientes, foi observado que 77 pacientes (45,8%) apresentavam disfunção renal no início do acompanhamento. A elevada presença de disfunção renal nestes pacientes pode ser justificada por tratar-se de um hospital de alta complexidade, de referência para todo o estado do Ceará no tratamento dialítico de urgência. Portanto, todos os pacientes portadores de insuficiência renal aguda (IRA) grave por diversas patologias, incluindo doença glomerular, são referenciados de outros hospitais, da capital e do interior, para tratamento dialítico de urgência. Além disso, sabe-se que o paciente portador de síndrome nefrótica é propenso a desenvolver lesão renal aguda, pois apresenta diminuição do volume intravascular efetivo (RIELLA, 2010).

O fato de 26,7% dos pacientes que apresentaram insuficiência renal na admissão, ou seja, glomerulonefrite rapidamente progressiva, terem com laudo histopatológico nefrite lúpica pode ser explicado pelo amplo predomínio da classe IV, com apresentação tradicionalmente mais agressiva (BAHIENSE-OLIVEIRA, et al., 2006).

Os pacientes com disfunção renal na admissão tinham maior média de idade que os pacientes que apresentavam creatinina normal. A associação entre idade e insuficiência renal na admissão foi estatisticamente significativa ($p=0,036$). Este

achado demonstra que a idade é um fator relacionado à disfunção renal na admissão.

Lesão renal aguda em pacientes com proteinúria nefrótica pode ocorrer. Este achado é secundário a hipovolemia significativa devido a hipoalbuminemia e a terapia diurética instituída no tratamento do edema. Neste caso, pacientes com maior idade tem maior risco de desenvolver insuficiência renal por hipovolemia que os pacientes mais jovens. Além disso, sabemos que o clearance de creatinina reduz gradativamente após os 30 anos de idade. Portanto, é de se esperar que os pacientes mais idosos tivessem clearance de creatinina menor.

Existe na literatura um consenso geral que um aumento nos níveis séricos de creatinina na apresentação pode indicar uma pior resposta ao tratamento. (BAHIENSE; SALDANHA; MOTA, 2004). Contudo, deve-se lembrar que em muitos pacientes com síndrome nefrótica descompensada o desenvolvimento de insuficiência renal pode ser funcional e reversível. Isto demonstra que a avaliação da função renal na admissão pode não refletir a função renal basal destes pacientes.

Neste estudo pode-se verificar que houve uma melhora no clearance de creatinina médio destes pacientes nos primeiros 6 meses e estabilização do clearance após 1 ano de acompanhamento. Pode-se concluir que uma parte dos pacientes apresentaram clearance de creatinina médio reduzido na admissão por provável lesão renal aguda do tipo pré-renal, por provável hipovolemia induzida pelos estados nefróticos.

Não houve diferença estatisticamente significativa, entre a média de proteinúria de 24 horas na admissão nestes dois grupos, o que demonstra que, na admissão, o grau de proteinúria não está associado com disfunção renal ($p=0.362$).

5.5 Fatores Prognósticos

Os pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento tinham uma média de idade semelhante aqueles que não responderam ao tratamento ($36,23 \pm 13,59$ vs $36,57 \pm 15,21$ anos, $p=0,910$). Neste estudo, não se pode demonstrar que a idade é um fator prognóstico para uma melhor resposta ao tratamento.

Os pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento tiveram níveis de proteinúria de 24 horas da admissão semelhantes aos que não responderam ao tratamento ($p=0,290$). Neste estudo não se pode afirmar que a proteinúria de 24

horas da admissão é um preditor de pior prognóstico nas doenças renais proteinúricas. A resposta a terapia é considerada por todos os clínicos e investigadores o melhor preditor de boa resposta (PONTICELLI; GLASSOCK, 2010). Ou seja, o dado mais importante não é o nível de proteinúria inicial e sim o grau de redução dos níveis de proteinúria.

Pode-se observar que a ausência de alterações intersticiais na biópsia renal foi associada a melhor prognóstico em longo prazo. A maioria dos pacientes que não tinham alteração intersticial na biópsia responderam ao tratamento medicamentoso, cerca de 46 (83,6%). Ao contrário, a maioria dos pacientes que não responderam ao tratamento tinha algum grau de fibrose intersticial na biópsia renal ($p=0,001$). Este dado confirma achados anteriores de que a presença de alterações intersticiais na microscopia óptica é um fator de pior prognóstico terapêutico (MORALES; VERONESE; PROMPT, 2008). Em todas as doenças glomerulares existe uma forte correlação entre a severidade das alterações túbulo-intersticiais e a resposta ao tratamento. O prognóstico é ruim em pacientes apresentando fibrose intersticial difusa e atrofia tubular na biópsia renal (BANFI et al., 1991).

Os fatores associados a mau prognóstico são a resistência inicial aos corticóides, o nível de proteinúria e creatinina sérica inicial, a esclerose glomerular em mais de 30% e o grau de fibrose intersticial (MORALES; VERONESE; PROMPT, 2008).

5.6 Comentários Finais

A biópsia renal permanece o padrão-ouro para o diagnóstico e tratamento das doenças glomerulares (ALEXOPOULOS, 2001; KORBET, 2002; CASTRO et al., 2004; LASMAR, 2007; PÉREZ, 2007). Na maioria das glomerulopatias, é clinicamente impossível prever com acurácia o tipo ou a severidade da doença glomerular, independente da intensidade da pesquisa clínica e laboratorial que tenha sido realizada. Dada a complexidade da natureza do tecido renal, este exame deve, quando possível ser realizado por patologista que tem treinamento e experiência em histopatologia renal. De outro lado, o nefrologista clínico também deve especializar-se em histopatologia renal para otimizar a correlação clínico-patológica e poder então aumentar o conhecimento e manejo em doenças glomerulares.

Esta pesquisa não teve como objetivo avaliar o risco de complicações durante o procedimento de biópsia renal, porém pudemos observar apenas 01 caso de complicação severa entre os casos descritos. A complicação foi hipotensão severa após a biópsia decorrente de um hematoma peri-renal. Nos outros casos, as únicas complicações descritas foram hematúria e dor lombar. Diante das raras complicações atribuídas ao procedimento, acredita-se que a biópsia renal deve ser segura, simples e extremamente eficaz (ALEXOPOULOS, 2001; LASMAR, 2007; PÉREZ, 2007).

As investigações epidemiológicas sobre as glomerulopatias, ainda que sejam de difícil realização, geram dados capazes de melhorar a compreensão fisiopatológica dessas doenças, de estimular investigações de desenvolvimento de novos paradigmas para o problema e de proporcionar novos tratamentos, bem como formas eficazes de prevenção.

6 CONCLUSÕES

1. Neste estudo, não houve diferença na incidência de glomerulopatias entre os sexos. O comprometimento renal foi mais freqüente em adultos jovens, com idade média de 37 anos. As glomerulopatias primárias predominaram no sexo masculino e as secundárias no sexo feminino.

2. A Glomeruloesclerose Segmentar e Focal representou a glomerulopatia primária mais freqüente e a Glomerulonefrite Lúpica a glomerulopatia secundária mais freqüente, neste estudo.

3. Houve baixa prevalência de glomerulopatias associadas a doenças infectocontagiosas.

4. A Síndrome Nefrótica foi a forma clínica de apresentação mais comum dentre as glomerulopatias biopsiadas.

5. As amostras das biópsias renais colhidas no serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza foram de boa qualidade, dentro dos padrões estabelecidos mundialmente.

6. A presença de fibrose intersticial na biópsia renal foi um fator prognóstico associado a pior resposta ao tratamento das doenças glomerulares.

7. O tratamento das doenças glomerulares está associado à melhora da proteinúria e estabilização da função renal.

REFERÊNCIAS

- ALEXOPOULOS, E. How important is renal biopsy in the management of patients with glomerular diseases? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.16, p. 83-85, 2001.
- BACIENSE, O. M.; MOTA, E. Afecções do aparelho urinário como principal causa de internação nos hospitais cadastrados no SUS, Salvador, Recife e Fortaleza, 1998. **J. Bras. Nefrol.**, v. 22, Supl. 3, p. 48, 2000.
- BACIENSE, O. M.; SALDANHA, L. B.; MOTA, E. L. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal segmental glomerulosclerosis increasing? **Clin. Nephrol.**, v. 61, p. 90-97, 2004.
- BACIENSE-OLIVEIRA, M.; MALAFRONTA, P. Epidemiologia das glomerulopatias. In: BARROS, R. T.; ALVES, M. A. R.; DANTAS, M.; KIRSZTAJN, G. M.; SENS, Y. A. S. (Ed.). **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2006. p. 55-63.
- BAKRIS, G. L. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v.3, Suppl. 1, p. S3-S10, 2008.
- BANFI, G.; MORIGGI, M.; SABADINI, E.; FELLIN, G.; DAMIGO, G.; PONTICELLI, C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephritic syndrome in adults. **Clinical Nephrology**, v. 36, p. 53-59, 1991.
- BARRATT, J.; FEEHALLY, J. IgA Nephropathy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, p. 2088-2097, 2005.
- BECK Jr., L. H.; BONEGIO, R. G.; LAMBEAU, G. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic MN. **N. Engl. J. Med.**, v. 361, p. 11-12, 2010.
- BEERMAN, I.; NOVAK, J.; WYATT, R. J.; JULIAN, B. A.; GUARAVI, A. G. The genetics of IgA nephropathy. **Nat. Clin. Pract. Nephrol.**, v. 3, p. 325-338, 2007.
- BERNS, J. S. Is Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Combination Therapy Better Than Monotherapy and Safe in Patients With CKD? **Am. J. Kidney Dis.**, v. 53, p.192-196, 2009.
- BOUISSOU, F.; MEISSNER, I.; KONRAD, M.; SOMMER, E.; MYTILINEOS, J.; OHAYON, E.; SIERP, G.; BARTHE, B.; OPELZ, G.; CARBOM-THONSEN, A. Clinical implications from studies of HLA antigens in idiopathic nephrotic syndrome in Children. **Clin. Nephrol.**, v. 44, p. 279-283, 1995.
- BRENNER, B. M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. **Am. J. Physiol.**, v. 249, p. 324-337, 1985.
- CARAPETIS, J. R.; STEER, A. C.; MULHOLLAND, E. K.; WEBER, M. The global burden of group A streptococcal diseases. **Lancet Infect. Dis.**, v. 5, p. 685-694, 2005.

CARDOSO, A. C. D.; KIRSZTAJN, G. M. Padrões histopatológicos das doenças glomerulares no Amazonas. **J. Bras. Nefrol.**, v. 28, p. 39-43, 2006.

CARMO, P. A. V.; KIRSZTAJN, G. M.; CARMO, W. B.; FRANCO, M. F.; BASTOS, M. G. Achados histopatológicos renais em idosos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 32, p. 286-291, 2010.

CASTRO, R.; SEQUEIRA, M. J.; FARIA, M. S.; BELMIRA, A.; SAMPAIO, S.; ROQUETE, P.; SILVESTRE, F.; ROCHA, C.; MORGADO, T. Biópsia renal percutânea – experiência de oito anos. **Acta Med. Port.**, v. 17, p. 20-26, 2004.

CATTRAN, D. C.; ALEXOPOULOS, E.; HEERING, P.; HOYER, P. F.; JOHNSTON, A.; MEYRIER, A.; PONTICELLI, C.; SAITO, T.; CHOUKROUN, G.; NACHMAN, P.; PRAGA, M.; YOSHIKAWA, N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome: workshop recommendations. **Kidney Int.**, v. 72, p. 1429-1447, 2007.

CATTRAN, D. C. Evidence-Based Approach to the Treatment of Primary Glomerulonephritis: Are We Making the Most of it? **Nephrol. Self-Assessment Program**, v. 7, p. 123-127, 2008.

CHARLESWORTH, J.; GRACEY, D.; PUSSELL, B. Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. **Nephrology**, v. 13, p. 45-50, 2008.

CHOI, I. J.; JEONG, H. J.; HAN, D. S.; LEE, J. S.; CHOI, K. H.; KANG, S. W.; HA, S. K.; LEE, H. Y.; KIM, P. K. An Analysis of 4514 Cases of Renal Biopsy in Korea. **Yonsei Med. J.**, v. 42, p. 247-254, 2001.

CHOI, M. et al.; EUSTACE, J. A.; GIMENES, L. F. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. **Kidney Int.**, v. 62, p. 1098-1114, 2002.

CHOI, A. I.; O'HARE, A. M.; RODRIGUEZ, R. Update on HIV-associated Nephropathy. **Nephrol. Rounds**, v. 5, 2007.

CORREIA, E. I.; MARTINELLI, R. P.; ROCHA, H. Is glomerulopathy due to schistosomiasis disappearing? **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, p. 341-343, 1997.

CREW, R. J.; RADHAKRISHNAN, J.; APPEL, G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. **Clin. Nephrol.**, v. 62, p. 245, 2004.

CUXART, M.; PICAZO, M.; SANS, R.; HUERTA, V. Biopsia renal en un hospital comarcal. **Nefrología**, v. 27, p. 519, 2007.

D'AGATI, V. D.; KASKEL, F. J.; FALK, R. J. Focal Segmental Glomerulosclerosis. **N. Eng. J. Med.**, v. 365, p. 2398-2411, 2011.

D'AMICO, G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. **Q J M**, v. 64, p. 709-727, 1987.

DAVISON, A. M. Renal disease in the elderly. **Nephrology**, v. 80, p. 6-16, 1998.

DATA sus. Disponível em:< www.datasus.gov.br. Acesso em: 15.nov.2011.

DONADIO, J. V.; GRANDE, J. P. IgA nephropathy. **N. Eng. J. Med.**, v. 347, p.738-748, 2002.

DOOLEY, M. A.; JAYNE, D.; GINZLER, E. M.; ISENBERG, D.; OLSEN, N. J.; WOFSY, D.; EITNER, F.; APPEL, G. B.; CONTRERAS, G.; LISK, L.; SOLOMONS, N. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. **N. Engl. J. Med.**, v. 365, p. 1886-1895, 2011

DRAGOVIC, D.; ROSENSTOCK, J. L. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. **Clin. Nephrol.**, v.64, n. 1, p. 78-79, 2005.

FREITAS, M. J. R.; RIBEIRO, R. T. Aspectos clinico-patologicos de pacientes submetidos a biopsia renal. **Rev. Paraense Med.**, v. 20, p. 15-22, 2006.

FUCHSHUBER, A.; KÜHNEMUND, O.; KEUTH, B.; LÜTTICKEN, R.; MICHALK, D.; QUERFELD, U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 11, p. 468–473, 1996.

GESUALDO, L. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. **Kidney Int.**, v. 66, p. 890–894, 2004.

GHARAVI, A. G.; MOLDOVEANU, Z.; WYATT, R. J.; BARKER, C. V.; WOODFORD, S. Y.; LIFTON, R. P.; MESTECKY, J.; NOVAK, J.; JULIAN, B. A. Aberrant IgA 1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 19, p. 1008-1014, 2008.

GIANGIACOMO, J.; CLEARY, T. G.; COLE, B. R.; HOFFSTEN, P.; ROBSON, A. M. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. **N. Eng. J. Med.**, v. 293, p. 8–12, 1975.

HWANG, H. J.; KIM, B. S.; SHIN, Y. S.; YOON, H. E.; SONG, J. C.; CHOI B.S.; PARK, C. W.; YANG, C. W.; KIM, Y. S.; BANG, B.K. Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. **Nephrology**, v. 15, p. 236-241, 2010

INGELFINGER, J. MYO1E, Focal Segmental Glomerulosclerosis, and the Cytoskeleton. **N. Eng.J. Med.**, v. 365, p. 367-368, 2011.

IYENGAR, A.; KARTHIK, S.; KUMAR, A.; BISWAS, S.; PHADKE, K. Cyclosporine in Steroid dependent and resistant childhood nephrotic syndrome. **Indian Pediatr.**, v. 43, p.14-19, 2006.

ISEKI, K.; MIYASATO, F.; UEHARA, H.; TOKUYAMA, K.; TOMA, S.; NISHIME, K.; YOSHI, S.; SHIOHIRA, Y.; OURA, T.; TOZAWA, M.; FUKIYAMA, K. Outcome study

of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. **Kidney International**, v. 66, p. 914-919, 2004.

JENSEN, C.; HEROLD, P.; BRUNNER, H. R. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 7, p. 399–410, 2008.

KANJANABUCH, T.; KITTIKOWIT, W.; EIAM-ONG, S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 5, p. 259–269, 2009.

KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 39, suppl. 2, p. S1-S246, 2002.

KINGSWOOD, J. C.; BANKS, K. A.; TRIBE, C. R. Renal biopsy in the elderly: clinical pathological correlations in 143 patients. **Clin. Nephrol.**, v. 4, p.183-187, 1984.

KITIYAKARA, C.; EGGERS, P.; KOOP, J. B. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 44, n. 5, p. 15-25, 2004.

KORBET, S. M. Percutaneous renal biopsy. **Semin. Nephrol.**, v. 22, p. 254-267, 2002.

LASMAR, E. P. Biópsia renal percutânea: experiência pessoal em 30 anos. **J. Bras. Nefrol.**, v. 29, p. 25-28, 2007.

LI, L.S.; LIU, Z.-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. **Kidney Int.**, v. 66, p. 920-923, 2004.

MACKINNON, M.; SHURRAW, S.; AKBARI, A.; KNOLL, G. A.; JAFFEY, J.; CLARK, H. D. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, p. 8–20, 2006.

MALAFRONTÉ, P.; MASTROIANNI-KIRSTAJN, G.; BETÔNICO, G. N. ROMÃO, J.; ALVES, M. A. R.; CARVALHO M. F.; NETO, O. M. V.; CADAVAL, R. A. M.; BÉRGAMO, R. R.; WORONIK, V.; SENS, Y. A. S.; MARROCOS, M. S. M. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 21, p. 3098-3105, 2006.

MANN, J. F.; SCHMIEDER, R. E.; MCQUEEN, M.; DYAL, L.; SCHUMACHER, A.; POGUE, J.; WANG, X.; MAGGIONI, A.; BUDAJ, A. CHAITHIRAPHAN, S.; DICKSTEIN, K.; KELTAI, M.; METSARINNE, K.; OTO, A.; PARKHOMENKO, A.; PIEGAS, L. S.; SUEDESEN, T.; TEO, K.; YUSUF, S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both , in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. **Lancet**, v.372, p. 547-553, 2008.

MCLEAN, R. H.; FORSGREN, A.; BJÖRKSTÈN, B.; KIM, Y.; QUIE, P. G.; MICHAEL, A. F. Decreased serum factor B concentration associated with decreased

opsonization of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. **Pediatr. Res.**, v. 11, p. 910, 1977.

MELE, C.; IATROPOULOS, P.; DONATELLI, R. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. **N. Eng. J. Med.**, v. 365, p. 295-306, 2011.

MESSERLI, F. H. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. **J. Am. College Cardiol.**, v. 53, p.468-470, 2009.

MODIFIED diet renal disease (MDRD). Disponível em:< <http://www.mdrd.com>>. Acesso em: 20.out.2011.

MORALES, J. V.; VERONESE, F. V.; PROMPT, C. A. Tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal com síndrome nefrótica em adultos: experiência de 15 anos. In: CRUZ, J.; CRUZ, H. M. M.; KIRSZTAJN, G. M.; BARROS, R. T. (Org.). **Atualidades em Nefrologia**. São Paulo: Sarvier, 2008. v. 10, p. 182-187.

MORIGI, M.; DELLEDONNE, M.; PECORARO, C.; ABBATE, I.; CAPOBIANCHI, M. R. MYO1E Mutations and Childhood Familial Focal Segmental. **N. Eng. J. Med.**, v. 365, p. 295-306, 2011.

MOTA, P. C. Indicações actuais para biópsia renal. **Acta Med. Port.**, v.18, p. 147-151, 2005.

NACHMAN, P.; GLASSOCK, R. Glomerular, Vascular and Tubulointerstitial Diseases. **Nephrology Self-Assessment Program**, v. 7, p. 131-155, 2008.

NAKAHATA, T.; TANAKA, H.; TSUGAWA, K.; KUDO, M.; SUZUKI, K.; ITO, E. WagaS: C1–C2 point monitoring of low-dose cyclosporine a given as a single daily dose in children with steroid-dependent relapsing nephritic syndrome. **Clin. Nephrol.**, v. 64, p. 258–263, 2005.

NASR, S. R.; MARKOWITZ, G. S.; STOKES, M. B.; SAID, S. M.; VALERI, A. M.; DAGATI, V. D. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, v. 87, p. 21–32, 2008.

PALMER, B. F. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. **Am. J. Nephrol.**, v. 27, p. 287–293, 2007.

PÉREZ, R. P.; VIDAL, J. E.; PELÁEZ, R. P.; MENDES, P. C. A.; RUBIN, A. B.; MENDES, M. A. A. Biópsia renal percutânea em enfermidades glomerulares. **Mom. & Perspec. Saúde**, v. 17, p. 20-24, 2004.

PERKINS, B. A.; FICOCIELLO, L. H.; OSTRANDER, B. E.; SILVA, K. H.; WEINBERG, J.; WARRAN, J.; KROLEWSKI, A. S. Microalbuminuria and the risk for

early progressive renal function decline in type 1 diabetes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 18, p. 1353-1361, 2007.

PERNA, A.; SCHIEPPATI, A.; ZAMORA, J. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. **Am. J. kidney Dis.**, v. 44, p. 385-401, 2004.

PHILIBERT, D.; CATTRAN, D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? **Nat. Clin. Pract. Nephrol.**, v. 4, p. 550-557, 2006.

PINHEIRO, J.; NOBRE, F. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. São Paulo, 2010.

POLANCO, N.; GUTIERREZ, E.; COVARSI, A. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 21, p. 697-704, 2010.

POLITO, M. G.; MOURA, L.; KIRZTAJN, G. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 25, p. 490-496, 2010.

POLLAK, M. Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 17, p. 138-142, 2008.

PONTICELLI, C.; ZUCHELLI, P.; IMBASCIATI, E. Controlled trial of Methylprednisolone and Clorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **N. Eng. J. Med.**, v. 310, p. 946-950, 2004.

PONTICELLI, C.; GLASSOCK, R. **Treatment of Primary Glomerulonephritis**. 2nd ed. New York: Oxford Press, 2010.

QUEIROZ, F. P.; BRITO, E.; MARTINELLI, R. Nephrotic syndrome in patients with Schistosomiasis mansoni. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 29, p. 162-167, 1973.

QUEIROZ, M.; SILVA JÚNIOR, G. B.; LOPES, M. S.; NOGUEIRA, J. O. L.; CORREIA, J. W.; JERÔNIMO, A. L. C. Estudo das doenças glomerulares em pacientes internados no Hospital Geral César Cals (Fortaleza-CE). **J. Bras. Nefrol.**, v. 31, n. 1, p. 6-9, 2009.

RABELINK, T. J.; ZWAGINGA, J. J.; KOOMANS, H. A.; SIXMA, J. J. Trombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney Int.**, v. 46, p. 287-296, 1994.

RACUSEN, L. C.; SOLEZ, K.; COLVIN, R.B.; BONSI, S. M.; CASTRO, M. C.; CAVALLO, T.; CROKER, B. P.; DEMETRIS, A. J.; DRACHENBERG, C. B.; FOGO, A. B.; FURNESS, P.; GABER, L.W.; GILBSON, I. W.; GLOTZ, D.; GOLBERG, J. C.; GRANDE, J.; HALLORAN, P. F.; HANSEN, H. E.; HARTLEY, B.; HAYRY, P. J.; HILL, C. M.; HOFFMAN, E. O.; HUNSICKER, L. G.; LINDBLAD, A. S.; YAMAGUCHI, Y. The Banff 97 Working Classification of Renal Allograft Pathology. **Kidney Int.**, v. 55, p. 713-723, 1999

RIELLA, M. C. Glomerulonefrites Primárias. In: _____. **Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2010.

RINALDI, S.; SESTO, A.; BARSOTTI, P.; FARAGGIANA, T.; SERA, F.; RIZZONI, G. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. **Pediatr .Nephrol.**, v. 20, p. 25–29, 2005.

RIVERA, F.; LÓPEZ-GÓMEZ, J. M.; PÉREZ-GARCÍA, R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. **Kidney Int.**, v. 66, p.898–899, 2004.

RODRIGUEZ, B.; MEZZANO, S. Postinfectious Glomerulonephritis. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 17, p. 138-142, 2008.

RONCO, P.; DEBIEC, H. Antigen Identification in Membranous Nephropathy Moves toward Targeted Monitoring and New Therapy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 21, p. 564–569, 2010.

RYAN, M.; TUTTLE, K. Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury? **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 17, p. 443-449, 2008.

SANTOS, W. L. C.; SWEET, G. M. M.; BAHIENSE-OLIVEIRA, M.; ROCHA, P. N. Schistosomal glomerulopathy and changes in the distribution of histological patterns of glomerular diseases in Bahia, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 106, p. 901-904, 2011.

SCHIEPPATI, A.; REMUZZI, G. Novel therapies of lupus nephritis. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 17, p. 156-161, 2008.

SESSO, R.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; SANTOS, D. R.; Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. **J. Bras. Nefrol.**, v. 33, p. 442-447, 2011.

SHIN, J. H.; PYO, H. J.; KWON, Y. J. Renal biopsy in elderly patients: clinical pathological correlation in 117 korean patients. **Clin. Nephrol.**, v. 56, p. 19-26, 2001.

STRATTA, P. et al. Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in an italiana province. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 27, p. 631-639, 1996.

SHEN, W.-W, CHEN, H.; CHEN, H.; XU, F.; LI, L.; LIU, Z. Obesity-Related Glomerulopathy: Body Mass Index and Proteinuria. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 5, p. 1401–1409, 2010.

SIMON, P.; RAMEE, M. P.; BOULAHROUZ, R.; STANESCU, C.; CHARASSE, C.; ANG, K. S.; LEONETTI, F.; CAM, G.; LARUELLE, E.; AUTULY, V.; RIOUX, N. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. **Kidney Int.**, v. 66,p. 905–908, 2004.

SLAGMAN, M. C. J.; WAANDERS, F.; HEMMELDER, M.; WOITTIEZ, A.; JANSSEN, W.; LAMBERS, H.; NAVIS, G.; LAVERMAN, G. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in

lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. **Br. Med. J.**, v. 343, p. 1-10, 2011.

TEITELBAUM, I.; KOOIENGA, L. Nephrotic Syndrome versus Nephritic Syndrome. In: _____. **Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension.** [S.l.]: The McGraw-Hill Companies, 2009. p. 211-216.

USRDS annual data report. Disponível em:<<http://www.usrds.org/2011>>. Acesso em: 29. jan. 2012.

TROYANOV, S.; WALL, C. A.; MILLER, J. A.; SCHOLEY, J. W.; CATTRAN, D. C. Idiopathic membranous nephropathy definition and relevance of partial remission. **Kidney Int.**, v. 66, p. 1199-1205, 2004

WIGGINS, K.; KELLY, D. Aliskiren: a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors? **Kidney Int.**, p. 1-9, 2009.

WHITTIER, W.; KORBET, S. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 15, p. 142-147, 2004a.

WHITTIER, W. L.; KORBET, S. M. Renal biopsy:update. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.** , v.13, p. 661–665, 2004b.

WHITTIER, W.; KORBET, S. Indications for and complications of renal biopsy. Up to date patient preview, 2009.

ANEXO



AMBULATÓRIO DE GLOMERULOPATIAS

IDENTIFICAÇÃO:

NOME _____

IDADE _____ SEXO _____

DATA DO INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO _____ TEL CONTATO _____

NATURAL _____ PROCEDÊNCIA _____

DIAGNÓSTICO INICIAL _____

DIAGNOSTICO DEFINITIVO _____

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL :

CO-MORBIDADE: Diabético Sim Não / Hipertensão Sim Não // Nefropatia na família Sim Não /
 Outras _____

Medicações em uso:

Diagnóstico da biópsia renal: _____

Numero de glomérulos: _____

Artérias: _____

Alterações túbulo- intersticiais: _____

Imunofluorescência: _____

Creatinina sérica inicial: _____

Clearance de creatinina inicial: _____

Proteinúria inicial: _____

SOROLOGIA VIRALHBsAg positivo () SIM () NÃO; Anti-HCV reagente () SIM () NÃO; Anti-HIV reagente
() SIM () NÃO**USG DAS VIAS URINÁRIAS:****DIMENSÕES**

RD: _____ C: _____

RE: _____ C: _____

TRATAMENTO DA GLOMERULOPATIA:**CORTICÓIDE:** () SIM () NÃO;**DOSE:** _____**TEMPO DE USO:** _____**IMUNOSUPRESSOR:** () SIM () NÃO;**DOSE:** _____**TEMPO DE USO:** _____**EFEITOS COLATERAIS:** _____**INFORMAÇÕES LABORATORIAIS:**

MÊS/ANO	Hct/Hb	LEU	Plaq	K	CR	UR	PROT/24HS	Alb	CT	LDL	HDL	TRI
---------	--------	-----	------	---	----	----	-----------	-----	----	-----	-----	-----

