

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

**ALICE PIGNATON NASERI**

**GLOMERULOPATIAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES: REVISÃO DO BANCO DE DADOS DE BIÓPSIAS RENAIIS**

**Vitória  
2016**

ALICE PIGNATON NASERI

**GLOMERULOPATIAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES: REVISÃO DO BANCO DE DADOS DE BIÓPSIAS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos.

Vitória

2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)

(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

Naseri, Alice Pignaton, 1978 -

N247g      Glomerulopatias no Hospital Universitário Cassiano Antônio  
de Moraes: revisão do banco de dados de biópsias renais / Alice  
Pignaton Naseri – 2016.

50 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) –  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da  
Saúde.

1. Epidemiologia. 2. Biópsia. 3. Glomerulopatia. I. Santos,  
Maria Carmen Lopes Ferreira Silva. II. Universidade Federal do  
Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---

## FOLHA DE APROVAÇÃO

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Carmen, que me incentivou desde o início do mestrado, acolheu-me como mestranda, orientou-me com paciência e dedicação, dando-me todo o suporte necessário para que eu concluísse esta etapa tão importante de minha formação. Sem seu suporte como médica, professora e orientadora, não poderia ter concluído esta dissertação. Além de tudo, foi a professora que despertou meu interesse pela área da Nefrologia, quando passei pelo módulo de Patologia Renal na graduação.

À minha família, em especial ao meu marido, Márcio, meu filho, Pedro, minha mãe, Angela, meu pai, Alberto e minhas irmãs Estephania e Nathalia que me deram apoio incondicional. Também agradeço aos meus sogros pelo apoio e ajuda.

Agradeço ao Prof. Dr. Gustavo Peixoto, que foi o primeiro professor da graduação que me apresentou e que me incentivou na área de pesquisa científica, dando-me a oportunidade de fazer os primeiros trabalhos científicos da minha vida.

Agradeço ao Prof. Dr. Lauro Vasconcellos, que desde o meu retorno à Vitória, após a residência médica, contribuiu para meu crescimento como médica no Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes –UFES, por que tanto prezo e zelo, podendo fazer o que mais amo, que é a dedicação integral a um serviço que vi crescer e se tornar gigante e de alta performance.

Aos meus queridos colegas de trabalho, que são a minha família dentro do Hospital, por quem tenho grande admiração e carinho. À toda equipe médica, de enfermagem e do administrativo da Nefrologia.

Aos queridos residentes que passaram pela Nefrologia do HUCAM. Vocês foram essenciais neste processo, pois sempre me incentivaram a buscar conhecimento técnico e acadêmico. Em especial, agradeço a Ramiele, que se tornou uma amiga muito querida e me incentivou a me inscrever na prova do mestrado.

Não poderia esquecer de agradecer a duas pessoas que sempre estavam muito disponíveis e contribuíram para que eu pudesse cumprir com meus objetivos. Agradeço a Marta Q. Candido, arquivista do SAME, que me ajudou muito, conseguindo levantar os prontuários em tempo hábil para que eu pudesse dar seguimento à pesquisa. Agradeço à Lurdinha, do setor de Patologia, que me ensinou a utilizar o programa para revisar os laudos.

Por fim, agradeço a este Hospital, onde nasci, onde me formei médica, onde posso contribuir como profissional para um atendimento digno e completo aos pacientes

com doenças renais. Meu muito obrigado ao HUCAM. Sem “você”, o que inclui toda sua estrutura, corpo médico e dos demais profissionais da área de saúde, eu jamais seria uma médica e um ser humano completo. Aqui pude ter a visão do que é amar uma instituição e retribuir tudo que foi feito por mim.

## RESUMO

**Introdução:** As glomerulopatias (Gp) correspondem à terceira principal causa de progressão para doença renal crônica no mundo. Há uma grande variedade de tipos histológicos, e cada um deles apresenta características próprias e tratamento específico de acordo com a sua patogênese. Podem ser primárias ou secundárias. **Objetivos:** Identificar os tipos mais prevalentes de Gp em um hospital de referência no Espírito Santo (ES), as principais indicações clínicas para realização das BxR e a adequação da amostra de córtex renal; conhecer os dados epidemiológicos (idade, gênero, cor da pele) e laboratoriais (proteinúria/24 horas, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e albumina sérica) gerais das Gp em um hospital referência. **Método:** Estudo transversal e retrospectivo de revisão de laudos histopatológicos de Gp arquivados no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e análise dos respectivos prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM/UFES no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015. **Resultados:** Foram revisados 415 laudos histopatológicos. As Gp primárias corresponderam a 215 casos (51,8%). As Gp secundárias corresponderam a 190 casos (45,78%). As Gp crônicas (sem outras especificações) corresponderam a 10 casos (2,4%). A GESF foi a Gp primária mais frequente (108/26%), seguida por GpM (40/9,6%), GpMP (34/8,19%), GpLM (14/3,37%), NlgA (13/3,13%), GnDA (3/0,72%), glomerulopatiacrescêntica – GpCr (2/0,48%) e a glomerulopatia proliferativa mesangial não IgA – GpPM (1/0,24%). A NL foi a Gp secundária mais frequente, com 174 casos (41,9%), seguida por nefrite lúpico-like (10 casos/2,4%), nefropatia diabética (4/0,96%), amiloidose (2/0,48%). As indicações de BxR por suspeita de Gp foram principalmente SNO (52,5%) e NL (21,6%). A mediana do número de glomérulos no córtex renal foi de 10 glomérulos. As Gp, de uma maneira geral predominaram no gênero feminino (62,27%), em pardos (46%) e nas 3ª (25,9%) e 4ª (22,27%) décadas de vida. A mediana de proteinúria de 24hs foi de 3500mg/24hs, a de creatinina foi de 1,1mg/dL e a TFG foi de 80ml/min/m<sup>2</sup>, com albumina sérica de 2,34mg/dL. **Conclusão:** A NL foi a Gp mais frequente seguida por GESF primária. A principal indicação clínica para BxR foi SNO. As

amostras do córtex renal estavam adequadas para avaliação histopatológica. As Gp predominaram em indivíduos pardos, do gênero feminino, entre a 3ª e 4ª décadas de vida, com proteinúrianefrótica e com discreta alteração da função renal.

**Palavras Chave:** Biópsia renal; glomerulopatias; epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Glomerulopathy (Gp) corresponds to the third leading cause of progression to chronic kidney disease in the world. There is a wide variety of histological types, and each has its own characteristics and specific treatment according to its pathogenesis. They can be primary or secondary. **Objective:** Identify the most prevalent types of Gp in a referral hospital in Espírito Santo (ES), the main clinical indications for performing the Renal Biopsy (RxB) and the adequacy of the sample of renal cortex; Knowing the epidemiological data (age, gender, color of the skin) and laboratory (proteinuria / 24 hours, serum creatinine, glomerular filtration rate and serum albumin) general of Gp in a referral hospital. **Method:** Cross-sectional retrospective study reports histopathologic review of Gp filed in the electronic registration of the Pathological Anatomy Department of HUCAM in the Federal University of Espírito Santo (UFES) and analysis of their medical records filed in the Statistical and Medical Archive Service (SMAS) of HUCAM / UFES from January 2008 to December 2015. **Results:** 415 histopathology reports were reviewed. The primary Gp corresponding to 215 cases (51.8%). Secondary Gp accounted for 190 cases (45.78%). Chronic Gp (not otherwise specified) accounted 10 cases (2.4%). Of the total revised reports, 415, FSGS was the most frequent primary Gp (108/26%), followed by MGp (40 / 9.6%), MPGp (34 / 8.19%), MCD (14/3, 37%), IgAN (13 / 3.13%), DAGp (3/ 0.72%), Crescentic Gp (2 / 0.48%) and mesangial proliferative glomerulonephritis not IgA (1/0,24%). Of the total revised reports, 415, lupus nephritis (LN) is the most common secondary Gp with 174 cases (41.9%), followed by lupus like nephritis (10 cases / 2.4%), diabetic nephropathy (4 / 0.96 %) and amyloidosis (2 / 0,48%). The Renal Biopsy (RxB) indications for suspected Gp were mainly nephrotic syndrome – NOS- (52.5%) and LN (21.6%). The median number of glomeruli in kidney cortex was 10 glomeruli. The Gp, generally predominated in females (62.27%), in brown (46%) and 3rd (25.9%) and 4th (22.27%) decades of life. The median of 24h proteinuria was 3500mg / 24h, the creatinine was 1.1 mg / dL and GFR was 80ml / min / m<sup>2</sup>, with serum albumin 2,34mg / dL. **Conclusion:** LN was the most frequent primary Gp followed by FSGS. The main clinical indication for RBx was NOS. The samples of renal cortex were adequate for histopathological evaluation. The Gp predominated in brown individuals, females, between 3rd and 4th decades of life, with nephrotic proteinuria and mild lowering renal function.

**Keywords:** renal biopsy; glomerulopathy; epidemiology.

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Glomerulopatias mais frequentes no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores absolutos.....	33
GRÁFICO 2 – Faixa etária por década de vida dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM de 2008 a 2015.....	34
GRÁFICO 3 – Indicação de biópsia renal por suspeita de glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	34
GRÁFICO 4 – Proteinúria de 24hs (mg/24hs) dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	35
GRÁFICO 5 – Nível sérico de creatinina (mg/dL) dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	35
GRÁFICO 6 - Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	36
GRÁFICO 7- Nível de albumina sérica (mg/dL) dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	36
Gráfico 8 - Adequação da amostra (número de glomérulos) nos laudos histopatológicos dos pacientes com Glomerulopatia no HUCAM entre 2008 e 2015.....	38
GRÁFICO 9 - Distribuição das classes histológicas de Nefrite Lúpica .....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>%</b>	Porcentagem
<b>&lt;</b>	Menor
<b>&gt;</b>	Maior
<b>≤</b>	Menor ou Igual
<b>≥</b>	Maior ou Igual
<b>AINE's</b>	Anti-inflamatórios não hormonais.
<b>ANCA</b>	Antígeno citoplasmático dos neutrófilos
<b>BxR</b>	Biópsia por Renal
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica (graus I, II, IIIA, IIIB, IV e V)
<b>ES</b>	Espírito Santo
<b>GESF</b>	Glomeruloesclerose segmentar e focal
<b>GNDA</b>	Glomerulopatia Difusa Aguda
<b>Gp</b>	Glomerulopatia/Glomerulopatias
<b>GpC</b>	Glomerulopatia crônica
<b>GpCr</b>	Glomerulopatiacrescêntica
<b>GpLM</b>	Glomerulopatia de lesões mínimas
<b>GpM</b>	Glomerulopatia membranosa
<b>GpMP</b>	Glomerulopatiamembranoproliferativa
<b>GpPM</b>	Glomerulopatia Proliferativa Mesangial não IgA
<b>GpRP</b>	Glomerulopatia Rapidamente Progressiva
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica

<b>HM/HMA</b>	Hematúria microscópica/Hematúria macroscópica
<b>HUCAM</b>	Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
<b>IC</b>	Imunocomplexo (s)
<b>IF</b>	Imunofluorescência
<b>Ig</b>	Imunoglobulina (A, G, M)
<b>MBG</b>	Membrana basal glomerular
<b>ME</b>	Microscopia eletrônica
<b>mg/24hs</b>	Miligramas em 24hs
<b>mg/dL</b>	Miligramas por decilitro
<b>ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados
<b>MO</b>	Microscopia óptica
<b>ng/ml</b>	Nanogramas por mililitro
<b>NIgA</b>	Nefropatia por IGA
<b>NL</b>	Nefrite lúpica
<b>PNN</b>	Proteinúria não nefrótica
<b>SAME</b>	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
<b>SNI</b>	Síndrome nefrítica
<b>SNO</b>	Síndrome nefrótica
<b>suPAR</b>	Receptor solúvel da uroquinase
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>UFES</b>	Universidade Federal do Espírito Santo

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>05</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>07</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>09</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	<b>11</b>
<b>01. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1- DEFINIÇÃO DE GLOMERULOPATIA .....	15
1.2- A ESTRUTURA DO GLOMÉRULO NORMAL.....	15
1.3- CLASSIFICAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS.....	16
1.4- APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PATOGÊNESE DAS GLOMERULOPATIAS.....	17
1.4.1- Síndrome Nefrótica (SNO).....	18
1.4.2- Síndrome Nefrítica (SNI) .....	18
1.4.3- Glomerulonefrites Crônicas (GpC) .....	19
1.4.4 - Hematúria microscópica e/ou macroscópica com ou sem proteinúria (HM/HMA).....	19
1.4.5 – Glomerulopatia Rapidamente Progressiva (GpRP).....	20
1.4.6 – Proteinúria não Nefrótica (PNN) .....	20
1.5 – DESCRIÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS MAIS COMUNS.....	20
1.5.1- GLOMERULOPATIA DE LESÕES MÍNIMAS (GpLM).....	20
1.5.2- GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF).....	21
1.5.3- GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA (GpM).....	22
1.5.4- NEFROPATIA POR IMUNOGLOBULINA A (NIgA) .....	23
1.5.5 – GLOMERULOPATIA MEMBRANOPROLIFERATIVA (GpMP).....	24
1.5.6 – NEFRITE LÚPICA (NL).....	24
1.5.6.1 – INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL.....	25
1.6 – EPIDEMIOLOGIA.....	25

<b>02. OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>03. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
3.1 – ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
<b>04. RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
4.1- RESULTADOS GERAIS.....	32
4.2- RESULTADOS ESPECÍFICOS.....	37
4.2.1- NEFRITE LÚPICA.....	37
4.2.2- GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF).....	37
4.2.3-GLOMERULOPATIA DE LESÕES MÍNIMAS.....	38
4.2.4- GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA.....	39
4.2.5- NEFROPATIA POR IGA.....	39
4.2.6- GLOMERULOPATIA MEMBRANOPROLIFERATIVA.....	40
<b>05. DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>06. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>44</b>
<b>07. CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>08. REFERÊNCIA .....</b>	<b>47</b>

## 01. INTRODUÇÃO

### 1.1- DEFINIÇÃO DE GLOMERULOPATIA

Glomerulopatia (Gp) é um processo patológico de qualquer um dos componentes do glomérulo, demonstrada por análise histológica de biópsia renal (BxR) em rins nativos ou em enxertos renais, podendo ou não apresentar um caráter inflamatório, cujas causas podem ser imunológicas, hereditárias, secundárias a doenças sistêmicas, vasculares, neoplásicas, metabólicas e/ou infecciosas. As lesões podem ainda comprometer outros compartimentos do néfron. Em sua maioria, apresentam características morfológicas e clínicas bem definidas e muito variadas. É classificada como primária, quando o rim é o único órgão acometido. Denomina-se secundária, quando é decorrente de um processo sistêmico subjacente, podendo até mesmo anteceder o aparecimento de sinais e sintomas da doença em questão (JENNETTE, *et al*,2007; SILVA *et al.*,2010; ALPERS, 2010).

### 1.2- A ESTRUTURA DO GLOMÉRULO NORMAL

O glomérulo consiste em um corpúsculo esférico a elipsóide, composto por uma rede de capilares anastomosados e uma matriz de tecido conjuntivo, envoltos por uma cápsula, denominada cápsula de Bowman, formada por células epiteliais parietais. O tufo glomerular é envolto por uma cavidade denominada espaço de Bowman e é constituído por uma região central de mesângio e por capilares tendo, aproximadamente, 200µm de diâmetro no adulto. É apoiado por duas formas de matriz extracelular: o mesângio e a membrana basal glomerular (MBG), sendo que esta última estrutura separa o endotélio das células epiteliais viscerais - os podócitos (BONSIB, 2007).

A parede capilar glomerular é uma membrana de filtração composta por: 1) uma fina camada de células endoteliais, com fenestras de 70-100nm de diâmetro; 2) MBG; e 3) as células epiteliais viscerais ou podócitos (SILVA *et al.*,2010).

A MBG é composta por uma camada espessa central elétron-densa e duas camadas periféricas, as lâminas raras interna e externa, sendo formada por colágeno (predominantemente tipo IV), laminina, proteoglicanas polianiônicas (sulfato de heparan), fibronectina, entactina e outras glicoproteínas. O colágeno tipo IV forma uma superestrutura de rede, onde glicoproteínas se acoplam (ALPERS, 2010).

Os podócitos são células estruturalmente complexas, que possuem processos podocitários (pedicelos) que aderem à lâmina rara externa da MBG. Os pedicelos adjacentes são separados entre si por fendas de filtração de 20-30nm de diâmetro, mas que se interligam por um fino diafragma de fenda, formado por proteínas transmembranas, como a nefrina (SILVA *et al.*, 2010).

As células mesangiais se localizam entre os capilares, dando suporte estrutural ao tufo glomerular, tendo propriedades contráteis, fagocíticas e capazes de se proliferar, com capacidade de produzir tanto matriz mesangial, quanto colágeno, assim como secretar inúmeros mediadores biologicamente ativos (BONSIB, 2007, ALPERS, 2010).

A maior característica da parede do capilar glomerular é a enorme permeabilidade à água e a pequenos solutos, que podem passar pelo endotélio fenestrado, e sua impermeabilidade a proteínas, mesmo com o tamanho da albumina (3,6nm de raio); apresenta, portanto, uma barreira de carga (seletiva), onde os componentes aniônicos da MBG afastam as proteínas aniônicas, como a albumina, e uma barreira de tamanho (não seletiva), proporcionada pela limitação dos poros da fenda de filtração glomerular (ALPERS, 2010).

### 1.3- CLASSIFICAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS

A atual classificação das doenças glomerulares ainda se baseia na Classificação da Organização Mundial de Saúde, adaptada de Churg, Bernstein e Glassock (1995) (MAZZALI, 2006).

Nesta classificação, as Gps são divididas em 8 grupos principais: 1) as doenças glomerulares primárias (alterações glomerulares mínimas, lesão segmentar e focal, glomerulonefrites difusas – membranosa, proliferativa, mesangial, endocapilar, crescêntica e esclerosante); 2) as glomerulopatias de doenças sistêmicas (como nefrite lúpica, nefropatia por IgA, anticorpo antimembrana basal glomerular, associada a infecções sistêmicas e a infecções parasitárias); 3) as glomerulopatias de doenças vasculares (vasculites, microangiopatias, coagulação intravascular disseminada, nefroesclerose benigna e maligna, e esclerose sistêmica); 4) as glomerulopatias de doenças metabólicas (diabetes, doença de depósito denso, amiloidose, fibrilar, doença falciforme, hepática, obesidade, deposição de imunoglobulina monoclonal); 5) nefropatias hereditárias (Alport, doença de membrana fina, síndrome “*nail-patela*”, síndrome nefrótica tipo finlandesa, doença de Fabry e outras lipoidoses); 6) doenças glomerulares mistas (toxemia gravídica e radiação); 7) rim terminal e 8) glomerulopatia pós-transplante.

#### 1.4- APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PATOGÊNESE DAS GLOMERULOPATIAS

As Gps têm um largo espectro de manifestações clínicas, resultante da natureza da resposta imune nefritogênica. Já foi demonstrada, em animais e humanos, a participação da resposta imune humoral e também da resposta imune celular no desenvolvimento destas lesões. As células T helper são conhecidas por ativarem diferentes mecanismos imunes efetores que influenciam no desenvolvimento de doenças auto-imunes e infecciosas, tal evidência é determinada pela dicotomização da resposta em TH1 ou TH2, que têm diferentes características e cursam com danos glomerulares distintos (TIPPING e KITCHING, 2005).

As síndromes clínicas são divididas em síndrome nefrótica (SNO), síndrome nefrítica (SNI), hematúria microscópica/macrocópica (HM/HMA), proteinúria não nefrótica (PNN), glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) e glomerulonefrite crônica (GNC) e glomerulonefrite rapidamente progressiva (GnRP) (RENKE, DENKER, 2009).

Há relação entre as manifestações clínicas e a expressão estrutural da doença observada ao exame histológico do córtex renal.

#### 1.4.1- Síndrome Nefrótica (SNO)

A **SNO** reflete uma lesão não inflamatória das paredes dos capilares glomerulares, que podem ser induzidas por um dos três mecanismos básicos: 1) a lesão de células epiteliais viscerais glomerulares; 2) formação de imunocomplexos e ativação subsequente do complemento no espaço subepitelial; 3) as doenças de depósito afetando as paredes dos capilares glomerulares (Rennke e Denker, 2009; Wenning *et al*, 2013).

A inexistência de processo inflamatório glomerular e de lesão tecidual grave, explica dois outros elementos na apresentação clínica da síndrome nefrótica: o sedimento urinário relativamente inativo e a concentração plasmática de creatinina praticamente normal (RENNKE, DENKER, 2009).

Em estados nefróticos, os pacientes apresentam um quadro clínico de proteinúria nefrótica (níveis acima de 3,0-3,5gr/24hs ou mais que 50mg/kg de peso nas crianças), edema, com hipoalbuminemia, podendo estar associado a dislipidemia, lipidúria e um estado de hipercoagulabilidade (WORONIK, 2006; RENNKE, DENKER, 2009; RIELLA, 2010; KEDDIS and KARNATH, 2007).

#### 1.4.2- Síndrome Nefrítica (SNI)

A SNI é definida como a presença de hematúria, associada a hipertensão arterial sistêmica (HAS), edema e podendo estar associada a oligúria, tendo como característica marcante um sedimento urinário ativo com hemácias, leucócitos, cilindros celulares, granulados e /ou hemáticos. As anormalidades urinárias refletem o exsudato de células inflamatórias no glomérulo . O tipo e a gravidade da inflamação renal determinam o grau de disfunção renal e as manifestações clínicas associadas. Quanto maior a distribuição da lesão no córtex renal, ou seja, quanto mais difusa, mais grave é a lesão, levando à

uma redução da superfície de filtração, devido à obliteração parcial ou completa dos lúmen dos capilares, e, conseqüentemente, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). A redução repentina TFG também acarreta uma retenção de sódio, que resulta em expansão do volume do líquido extracelular, edema e agravamento da HAS. (COHEN e BROWN, 2003; WRONIK, 2006; MORONI e PONTICELLI, 2009; RENNKE e DENKER, 2009;)

Os três mecanismos principais para o desenvolvimento da SNI são: 1) a formação de imunocomplexos e ativação do complemento no espaço subendotelial ou no mesângio; 2) anticorpos circulantes contra a MBG; 3) anticorpos circulantes dirigidos contra antígenos do citoplasma dos neutrófilos – ANCA (RENNKE, DENKER, 2009).

#### 1.4.3- Glomerulonefrites Crônicas (GpC)

Uma outra síndrome clínica é a insuficiência renal secundária a glomerulopatias crônicas, com perda lenta e progressiva da função renal secundária a perda progressiva de proteínas urinárias e hemácias, ao longo de meses e anos. (COHEN, BROWN, 2003; WRONIK, 2006; MORONI, PONTICELLI, 2009; RENNKE, DENKER, 2009;).

Outro grupo de doenças se caracteriza por lesões focais e segmentares dos glomérulos, sendo processos mais amenos, causando **HM/HMA**, com proteinúria leve ou ausente, concentração plasmática de creatinina normal e pressão arterial sistêmica normal, no início do processo. Em alguns pacientes, a hematúria não é atribuída à inflamação glomerular e sim às alterações determinadas geneticamente nas membranas basais dos glomérulos, como na síndrome de Alport (RENNKE, DENKER, 2009).

#### 1.4.4- Hematúria microscópica e/ou macroscópica com ou sem proteinúria (HM/HMA)

Outro grupo de doenças se caracteriza por lesões focais e segmentares dos glomérulos, sendo processos mais amenos, causando **HM/HMA**, com proteinúria leve ou ausente, concentração plasmática de creatinina normal e pressão arterial sistêmica normal, no início do processo. Em alguns pacientes, a hematúria não é atribuída à

inflamação glomerular e sim às alterações determinadas geneticamente nas membranas basais dos glomérulos, como na síndrome de Alport (Rennke, Denker, 2009).

#### 1.4.5 – Glomerulopatia Rapidamente Progressiva (GpRP)

As GpRP cursam com perda rápida e progressiva da função renal, em dias a meses, associadas a hematuria e proteinúria, caracterizadas histologicamente pela presença de crescente em mais de 50% dos glomérulos na BxR. Os crescentes são processos decorrentes da proliferação intensa das células epiteliais parietais (mais de 2 camadas), que causam atrofia do tufo glomerular (BONSIB, 2007; JENNETTE *et al.*, 2007).

#### 1.4.6 – Proteinúria não Nefrótica (PNN)

A PNN também reflete uma lesão não inflamatória das paredes dos capilares glomerulares, que podem ser induzidas por um dos três mecanismos básicos: 1) a lesão de células epiteliais viscerais glomerulares; 2) formação de imunocomplexos e ativação subsequente do complemento no espaço subepitelial; 3) as doenças de depósito afetando as paredes dos capilares glomerulares. Cursa com níveis de proteinúria abaixo dos níveis nefróticos edema discreto e não está associada a hipoalbuminemia, lipidúria ou estado de hipercoagulabilidade (RENNKE, DENKER, 2009; WENNING, RONCO e REMUZZI, 2013).

### 1.5 – DESCRIÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS MAIS COMUNS

#### 1.5.1- GLOMERULOPATIA DE LESÕES MÍNIMAS (GpLM)

A GpLM geralmente cursa com uma SNO clássica. Prevalece nos extremos de idade, no entanto, predomina na infância, na faixa etária de 1 a 6 anos, tendo uma

incidência de três casos por 100.000 habitantes. Geralmente é corticossensível, (MOURA, FRANCO e KIRSZTAJN, 2015; VOGT, 2016), portanto, a BxR raramente é indicada na infância, diferente do que ocorre na população adulta, em que há a necessidade da avaliação anatomopatológica (DANTAS e COSTA, 2006).

Caracteriza-se por ausência de lesão glomerular na microscopia óptica (MO) e por ausência de depósitos de imunocomplexo na imunofluorescência (IF). Alguns pacientes podem apresentar poucos depósitos de IgM com o curso da doença, sendo este coincidente com o quadro de pouca resposta a corticóides. A GpLM pode ser confirmada na microscopia eletrônica (ME) pela fusão dos podócitos. O mecanismo patogênico parece estar relacionado à ativação dos linfócitos T (CHO *et al.*, 2007), levando a produção de fatores de permeabilidade vascular circulantes, cujo processo molecular ainda precisa ser elucidado (DANTAS E COSTA, 2006; COPPO, PONTICELLI, 2009; MOURA, FRANCO e KIRSZTAJN, 2015; SALEEN and KOBAYASHI, 2016).

#### 1.5.2- GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF)

A GESF representa 20% das SNO na infância e 40% nos adultos, com uma incidência de 7 casos por milhão de habitantes (KITIYAKARA, KOPP, EGGERS, 2003), sendo a Gp primária que mais contribuiu para o desenvolvimento de doença renal crônica nos Estados Unidos (USRDS, 2010) e é mais frequente no Brasil (CARDOSO, KIRSZTAJN, 2006; POLITO *et al.*, 2009; SWEET, 2011). Pode ser primária ou secundária, com manifestações clínicas desde PNN, SNO até GpC (SCOLARI e PONTICELLI, 2009).

Inicialmente afeta poucos glomérulos, caracteriza-se por uma esclerose de pequena parte do glomérulo, tanto no hilo, como na extremidade, ou em ambos. Os glomérulos não afetados encontram-se normais. Nas áreas de esclerose mesangiais, pode-se encontrar depósitos de IgM e C3, e fusão dos pedicelos na ME (SCOLARI, PONTICELLI, 2009; D'ÁGATI, *et al.*, 2011).

Vários fatores têm sido associados ao desenvolvimento da GESF. Tanto o dano e destruição das células podocitárias, desencadeados por fatores circulantes, como se

propõe com o suPAR (receptor solúvel da uroquinase), que pode corresponder a um fator de permeabilidade, assim como associação a fatores genéticos, como a ausência total ou parcial da produção de algumas proteínas do diafragma de fenda e do citoesqueleto podocitário, como a nefrina, podocina, NPHS 1 e 2, CD2AP,  $\alpha$ -actinina. Outros estudos de biologia molecular envolvendo os podócitos revelaram que a interação célula-célula e interação da célula com a matriz, são determinantes para a manutenção da integridade celular e da barreira de filtração glomerular (WEENING, RONCO, REMUZZI, 2013; D'ÁGATI, 2011; TRYGVASSON, PATRAKKA, WARTIOVAARA, 2006).

Geralmente, é uma doença progressiva e cerca de dois terços dos pacientes evoluem para doença renal crônica estágio V (DRC V) no período de 10-15 anos (Dantas, Costa, 2006; Weening, Ronco, Remuzzi, 2013). Alguns fatores influenciam no prognóstico a longo prazo, tais como idade, sexo, etnia, nível de proteinúria (quantidade e tempo), resposta à terapia, remissão espontânea, HAS, dislipidemia, polimorfismo genético para anormalidades do sistema renina-angiotensina, hipertrofia glomerular, proliferação mesangial, crescentes glomerulares, as variações histológicas, cronicidade túbulo-intersticial e alteração podocitária (SCOLARI, PONTICELI, 2013; STOKES, D'ÁGATI, 2014).

### 1.5.3- GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA (GpM)

A GpM é uma das principais causas de SNO em adultos, como demonstrado por Mc Gorgan *et al* (2010). Caracteriza-se por espessamento da MBG com presença de "spikes" (espículas) que podem ser vistas na MO a partir da fase II de Ehrenreich & Churg. Na IF são observados depósitos de IgG (predominantemente IgG4, na forma idiopática e IgG2 e 3 nas secundárias) e C3, podendo ainda haver depósitos fracos de IgM, em padrão granular nas alças capilares. Na ME, identifica-se depósitos amorfos, maciços subepiteliais e, por vezes, intramembranosos, podendo haver fusão podocitária associada (CATTRAN, 2005; BECK e SALANT, 2010).

A GpM considerada uma doença mediada por imunocomplexos. Vários estudos demonstram a formação de um imunocomplexo *in situ*, como consequência da união de

um anticorpo circulante com um antígeno presente na superfície subepitelial do podócito. Na forma primária, o antígeno é o receptor da fosfolipase A2, presente em grande quantidade na porção subepitelial da membrana citoplasmática dos pedicelos, e cujo anticorpo é o anti-receptor da fosfolipase A2, tipo M (COUSER e SALANT, 1980; BECK e SALANT, 2010, GLASSOK, 2013).

A história natural da doença é difícil de ser definida, mas atinge as pessoas com 30-40anos de vida. A GpM é uma Gp primária frequente em países desenvolvidos. No entanto, pode ser secundária a doenças variadas, a saber: 1) doenças infecciosas, como a sífilis secundária, malária e hepatite B; 2) doenças auto-imunes, como lúpus, tireoidite de Hashimoto, artrite reumatoide; 3) neoplasias, como linfomas, câncer de cólon, mama, pulmão e 4) uso de medicamentos, como os anti-inflamatórios não hormonais (AINE's) (SOARES et al., 2006; BECK, SALANT, 2010; PASSERINI, PONTICELLI, 2010).

#### 1.5.4- NEFROPATIA POR IMUNOGLOBULINA A (NIgA)

O diagnóstico da NIgA é confirmado pela deposição primordial de IgA no mesângio, quando há suspeita clínica. Floege ( 2016) descreveram-na como uma doença caracterizada por quatro apresentações : 1) os pacientes assintomáticos, diagnosticados acidentalmente por meio de exames com alteração de função renal ou hematuria ou pacientes hipertensos com alterações urinárias ao exame de sedimento urinário (EAS); 2) pacientes que desenvolvem hematuria macroscópica recorrente após infecções de vias aéreas superiores, trato urinário ou gastrointestinal; 3) pacientes com manifestações atípicas como SNO ou GpRP; e 4) pacientes com NIgA recorrente após o transplante renal (TX renal) (SALVADORI, ROSSO, 2016). É a Gp primária crônica mais prevalente no mundo (WYATT, JULIAN, 2013).

As características histológicas da NIgA são bastante variadas. A proliferação celular e expansão da matriz mesangial são as mais frequentes. Pode ainda caracterizar-se por glomeruloesclerose segmentar ou formação de crescentes. (Working Group of the International IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society, 2009).

### 1.5.5 – GLOMERULOPATIA MEMBRANOPROLIFERATIVA (GpMP)

A GpMP pode ser primária ou secundária a diversas doenças. Representa cerca de 7 a 10% dos casos confirmados de Gp. É mais comum na infância, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária, com uma apresentação clínica muito variada. No início do processo, quando prevalece a proliferação das células mesangiais e endoteliais, os pacientes apresentam quadro de SNI, com a progressão da doença e evolução para esclerose glomerular, os pacientes podem apresentar SNO (SETHI e FERVENZA, 2012).

Caracteriza-se por proliferação mesangial e endocapilar, com remodelamento e duplicação da parede capilar glomerular. São classificadas em: 1) GpMP primárias tipo I, II e III, sendo que a I apresenta depósitos subendoteliais e a III depósitos subendoteliais e subepiteliais, enquanto a tipo II, também denominada doença de depósito denso (DDD) apresenta depósitos intramembranosos; 2) GpMP secundárias, tendo como causas mais frequentes a hepatite C, endocardite, outros processos infecciosos, doenças auto-imunes ou doenças linfoproliferativas (SETHI e FERVENZA, 2012).

### 1.5.6 – NEFRITE LÚPICA (NL)

O Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, cuja patogenia envolve fatores genéticos, hormonais e ambientais (Klumb *et al*, 2015). Cerca de 35% dos pacientes com LES apresentam nefrite lúpica no momento do diagnóstico e cerca de 50-60% dos pacientes irão apresentar NL no curso de 10 anos de evolução da doença (HAHN *et al.*, 2012).

A NL é mais comum em afrodescendentes e hispânicos (HAHN *et al.*, 2012). Quando presente é necessária a utilização de doses mais altas de corticóides e imunossupressores, principalmente nas formas proliferativas, elevando a taxa de internação hospitalar e mortalidade. A progressão para DRC V é de 10-30%, e a sobrevida **destes** pacientes em diálise, no período de 5 anos, é menor do que a dos indivíduos em diálise por outras causas (KLUMB *et al*, 2015).

A Classificação de NL segundo a Sociedade Internacional de Nefrologia e a Sociedade de Patologia Renal (2003) é 1) NL mesangial – Classe I ; 2) NL proliferativa – Classe II; 3) NL focal – Classe III; 4) NL difusa – Classe IV; 5) NL membranosa – Classe V e 6) Esclerose avançada – Classe VI.

#### 1.5.6.1 – INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL

A BxR é um procedimento invasivo, que pode ser realizado via percutânea, guiado por ultrassom, ou via aberta, por cirurgia, em que 2 a 3 fragmentos do rim são retirados para análise histopatológica, com o objetivo de estabelecer um diagnóstico de certeza, analisar a gravidade da doença e seu prognóstico e auxiliar na escolha terapêutica. Na maioria dos centros, são realizadas análise de MO e IF, podendo a ME ser utilizada quando na necessidade de concluir um diagnóstico (LIMA, BARROS, 2006).

Fiorentino e Gesualdo (2016), estabeleceram as indicações para a realização de BxR, sendo elas :1) SNO no adulto; 2) SNO corticodependente ou corticorresistente na criança; 3) HM/HMA com PNN de causa inexplicada; 4) Casos selecionados de lesão renal aguda (LRA) de causa intrínseca; 5) em pacientes diabéticos, com tempo de doença inferior a 5 anos, com proteinúria maciça, com ou sem piora rápida ou progressão acelerada da doença renal, principalmente na ausência de retinopatia diabética associada. Nos casos de pacientes com hematúria isolada persistente, doença renal crônica de causa indeterminada e proteinúria não nefrótica, a indicação da biópsia deve ser feita de forma individualizada, não sendo mandatória.

#### 1.6 – EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 10% da população mundial apresenta DRC, cuja progressão resulta na fase de rim terminal, estágio V, com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Portanto é extremamente importante conhecer sua etiologia, compreender sua patogênese e explorar novos alvos terapêuticos, que auxiliem na interrupção da progressão da doença, melhorando seu prognóstico e reduzindo o impacto econômico (XIE, CHEN, 2013).

Atualmente, as Gps são a principal causa de DRC renal na China, enquanto nos países ocidentais, as principais causas são nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva (XIE e CHEN, 2013). No Brasil, as Gps correspondem à terceira causa doença renal crônica dialítica, segundo o Censo Brasileiro de Diálise de 2012, da Sociedade Brasileira de Nefrologia. No mundo, a prevalência das Gp é de 2-3 casos/100.000 habitantes, sendo que nos Estados Unidos, totalizam 100.000 pacientes (COLLIN, CHAN, FOLLEY, CHAVER, 2014)

Com o avanço tecnológico, o advento da antibioticoterapia, o tratamento mais efetivo das faringoamigdalites e das lesões cutâneas estreptocócicas, houve uma grande diminuição da incidência das Gps associadas a estas infecções nos países em desenvolvimento e a NIgA continua sendo a mais prevalente, principalmente em países asiáticos (XIE, CHEN, 2013).

Em estudo recente, realizado por Sim *et al.* (2016), foi demonstrada a grande variação das formas de Gps em cada grupo étnico de acordo com a variação geográfica. Nos afrodescendentes, observou-se maior prevalência de GESF, contando com 49,8%, seguida por GpM, com 13,5% e GpLM, com 11,5%. Apenas 3 casos de NIgA foram descritos neste grupo. No grupo de bancos não-Hispânicos, houve uma prevalência semelhante ao grupo afrodescendente: GESF (35,9%), seguido de GpM (14,5%), seguida de GpLM (11,9%). Entre os asiáticos, a GESF foi a mais comum (41,5%), seguida por NIgA (23,5%), GpM (9%) e GpLM (8,4%). E entre os hispânicos, GESF (36%), GpM (12,5%), NIgA (11,6%) e GpLM (9,9%).

No primeiro grande estudo realizado no Brasil por Malafronte *et al.* (2006), verificou-se que, dentre as Gps primárias a GESF foi a mais prevalente (24,6%), seguida por GpM (20,7%), NIgA (20,1%), GpLM (15,5%), mesangioproliferativa não IgA (5,2%), Glomerulonefrite Difusa Aguda- GpDA- (4,7%) e GpMP (4,2%), como causas primárias e a NL foi a principal causa das secundárias (45,5% de 2.046).

Há uma grande discrepância sobre a distribuição e a epidemiologia das glomerulopatias no mundo, o que pode ser explicado pela heterogeneidade da amostra em questão; do período de tempo em que foi analisado; do perfil sócio-econômico e geográfico da amostra estudada e da indicação para realização da BxR (FIORENTINO *et al.*, 2015). Algumas doenças glomerulares têm maior predomínio em países

desenvolvidos e outras em países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, as GpMP, que estão relacionadas a doenças infecciosas e auto-imunes, ainda apresentam alta incidência (FIORENTINO *et al*, 2015).

Os dados epidemiológicos sobre as Gps no Brasil e, em especial no estado do Espírito Santo, são muito escassos. Sendo a terceira maior causa de DRC em nosso país e sabendo que algumas dessas doenças são efetivamente tratáveis e podem ser prevenidas e controladas clinicamente, é de suma importância seu reconhecimento precoce, para tratamento e acompanhamento efetivos. Sabendo-se que atinge uma população extremamente jovem, logo, economicamente ativa, a progressão destas doenças acarreta um imenso prejuízo ao paciente acometido e ao Sistema de Saúde, tanto pelas graves conseqüências advindas de efeitos colaterais de medicamentos até a incapacidade produtiva, por necessidade de iniciar um método de terapia renal substitutiva, o que causa uma queda na qualidade de vida e também um impacto sócio-econômico pelos gastos com o tratamento de pacientes com DRC.

Portanto o estudo das Gps é de suma importância para uma abordagem mais ampla no âmbito de saúde coletiva e pública, com ênfase no diagnóstico precoce, nas pesquisas que visem a descoberta de novas abordagens terapêuticas e nas ações preventivas (MALAFRONTTE, 2006).

## 02. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

- Conhecer as principais indicações clínicas para BxR na suspeita de Gp.
- Identificar os tipos mais prevalentes de Gp em um hospital de referência.
- Avaliar a adequação da amostra de córtex renal nos laudos histopatológicos de Gp em um hospital de referência.
- Conhecer os dados epidemiológicos (idade, gênero, cor da pele) e laboratoriais (proteinúria/24horas, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e albumina sérica) gerais das Gp em um hospital referência.
- Estratificar os dados epidemiológico (idade, gênero e cor da pele), formas de apresentação clínica e grau de disfunção renal para cada uma das Gps mais prevalentes.

### 03. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal e retrospectivo de revisão dos laudos histopatológicos de Gp arquivados no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e análise dos respectivos prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM/UFES no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

Da revisão dos laudos histopatológicos foram extraídos o tipo de Gp diagnosticada e o número de glomérulos presentes na amostra (adequação da amostra).

Dos prontuários médicos dos pacientes identificados na revisão dos laudos histopatológico extraiu-se o gênero, a idade, a cor da pele, a indicação clínica para realização da BxR, o nível sérico de creatinina, de albumina sérica e a proteinúria de 24 horas. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada utilizando-se a fórmula:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Idade}} \times 1.018 \text{ [se mulher]} \\ \times 1.159 \text{ [se preto]}$$

onde Scr é a creatinina sérica (*Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2012*).

Os critérios de inclusão foram:

- a) constar no laudo histopatológico a conclusão diagnóstica;
- b) constar no laudo a adequação do material, ou seja, o número de glomérulos da amostra;
- c) constar no prontuário médico os dados clínicos e epidemiológicos referidos acima.

O critério de exclusão foram:

- a) laudo histopatológico de biopsia de rim transplantado.

- b) laudo histopatológico inconclusivo ou sem menção do número de glomérulos da amostra.
- c) prontuários médicos incompletos para os dados acima mencionados

Após revisão dos prontuários médicos, a idade foi categorizada por faixa etária, em décadas de vida: a) 1ª década de vida: de 0 a 10 anos; b) 2ª década de vida: de 11 a 20 anos; c) 3ª década de vida: de 21 a 30 anos; d) 4ª década de vida: de 31 a 40 anos, e) 5ª década de vida: de 41 a 50 anos; f) 6ª década de vida: de 51 a 60 anos; g) 7ª década de vida: de 61 a 70 anos; h) 8ª década de vida: de 71 a 80 anos.

A cor da pele foi categorizada em cor de pele branca, parda, preta e amarela.

A taxa de filtração glomerular (TFG), que avalia o grau de disfunção renal, foi estratificado pela classificação de Doença Renal Crônica (DRC) do KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease:

- G1 - TFG > 90mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Normal ou alta
- G2 - TFG 60-89mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Discretamente diminuída
- G3a - TFG 45-59mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Discreta a moderadamente diminuída
- G3b - TFG 30-44mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Moderada a severamente diminuída
- G4 – TFG 16-29mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Severamente diminuída
- TFG < 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> → Falência renal

### 3.1 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizadas medidas de frequência e dispersão das variáveis numéricas e contínuas: idade, gênero, cor de pele, indicação de BxR, adequação da amostra, o nível sérico de creatinina, nível de albumina sérica, e proteinúria de 24 horas e TFG, sendo utilizada análise gráfica.

As análises foram realizadas no programa Excel 2016, no Software IBM SPSS 20 e no StatSoft STATISTICA 10.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Número do parecer: 302640, do dia 12 de junho de 2013.

## 04. RESULTADOS

### 4.1- RESULTADOS GERAIS

Verificou-se a existência de 454 laudos histopatológicos de GP no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM entre janeiro de 2008 e dezembro de 2015.

Trinta e nove laudos histopatológicos foram excluídos, destes 22 eram de transplante renal e em 17 não constava a conclusão diagnóstica ou a adequação do material

Foram revisados, portanto, 415 laudos histopatológicos conforme demonstrado no gráfico 1

As Gp primárias corresponderam a 215 casos (51,8%).

As Gp secundárias corresponderam a 190 casos (45,78%).

As Gp crônicas (sem outras especificações) corresponderam 6 casos (1,44%) e as Gp de doenças vasculares a 4 casos (0,96%).

Do total de laudos revisados, 415, a GESF foi a Gp primária mais frequente (108/26%), seguida por GpM (40/9,6%), GpMP (34/8,19%), GpLM (14/3,37%), NIgA (13/3,13%), GnDA (3/0,72%), glomerulopatiacrescêntica – GpCr (2/0,48%) e a glomerulopatia proliferativa mesangial não IgA – GpPM (1/0,24%).

Do total de laudos revisados, 415, a NL foi a Gp secundária mais frequente, com 174 casos (41,9%), seguida por nefrite lúpus like (10 casos/2,4%), nefropatia diabética (4/0,96%) e amiloidose (2/0,48%).

Os prontuários médicos dos 415 pacientes foram revisados. Destes 195 foram excluídos por ausência de dado epidemiológico ou clínico de interesse.

Avaliou-se, portanto 220 prontuários médicos onde foi possível verificar que 137 pacientes eram do gênero feminino (62,27%) e 83 do gênero masculino (37,73%).

Em relação à cor da pele, 46% dos pacientes eram pardos, 32% brancos, 10% eram pretos, 1 % amarelo e em 11% a cor da pele não estava registrada.

A distribuição por faixa etária foi a seguinte: a) 1ª década – 12/5,45% b) 2ª década – 40/18,18% c) 3ª década – 57/25,9% d) 4ª década – 49/22,27% e) 5ª década – 27/12,27% f) 6ª década – 25/11,36% g) 7ª década – 3/1,36% e h) 8ª década – 6/2,72%, conforme demonstrado no gráfico 2.

As indicações para a realização das BxR foram as seguintes: SNO (105/52,5%), NL (47/21,36%), PNN (16/7,27%), HM/HMA (13/5,9%) SNI (12/5,45%) e SNI+SNO (11/5%), conforme demonstrado no gráfico 3.

Gráfico 1- Gp mais frequentes no HUCAM entre 2008 e 2015 em valores absolutos



A mediana da proteinúria de 24hs foi 3500mg como demonstrado no gráfico 4.

Gráfico 2 – Faixa Etária por década de vida dos pacientes com GP no HUCAM entre 2008 e 2015

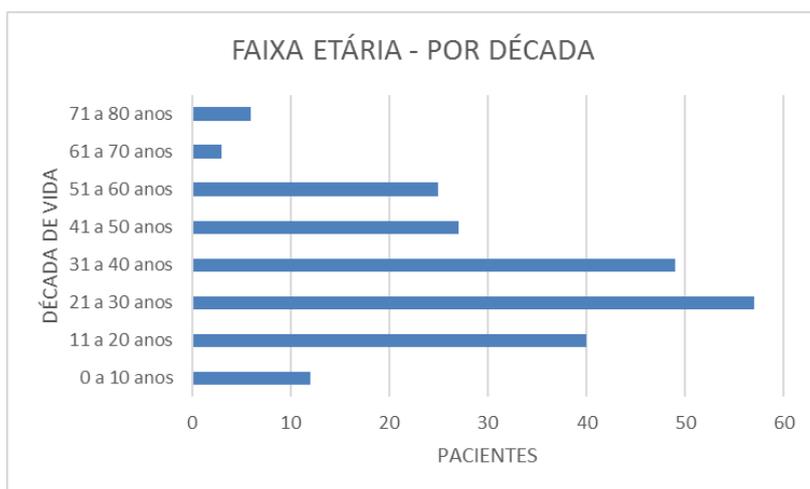
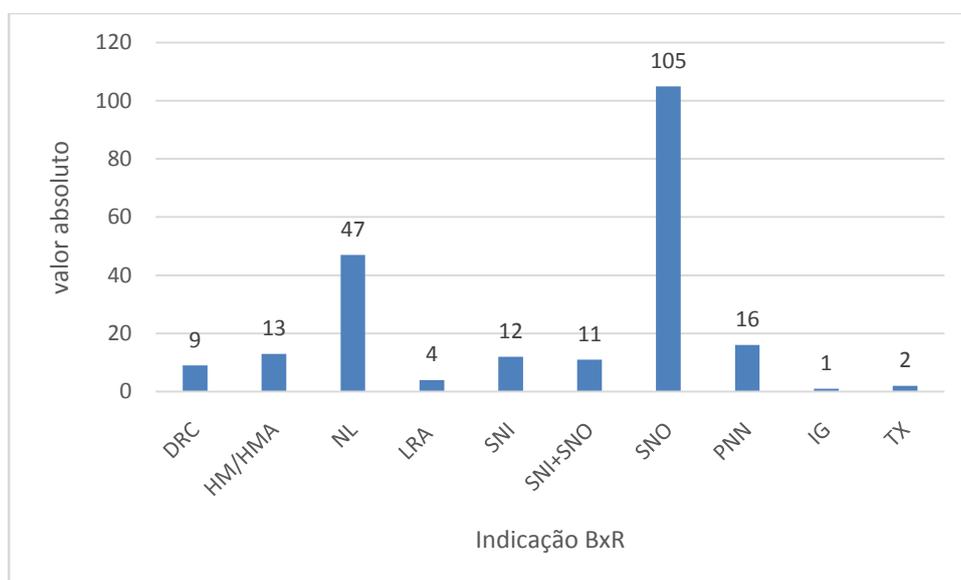


Gráfico 3 – Indicação de BxR por suspeita de Gp no HUCAM entre 2008 e 2015



Em relação à função renal, os pacientes apresentavam boa função renal na admissão, com medianas de creatinina de 1,1 mg/dL e com TFG de 80ml/min/1,73m<sup>2</sup>, como demonstrado nos gráficos 5 e 6.

Gráfico 4 – Proteinúria de 24 hs (mg/24h dos pacientes com GP no HUCAM entre 2008 e 2015.

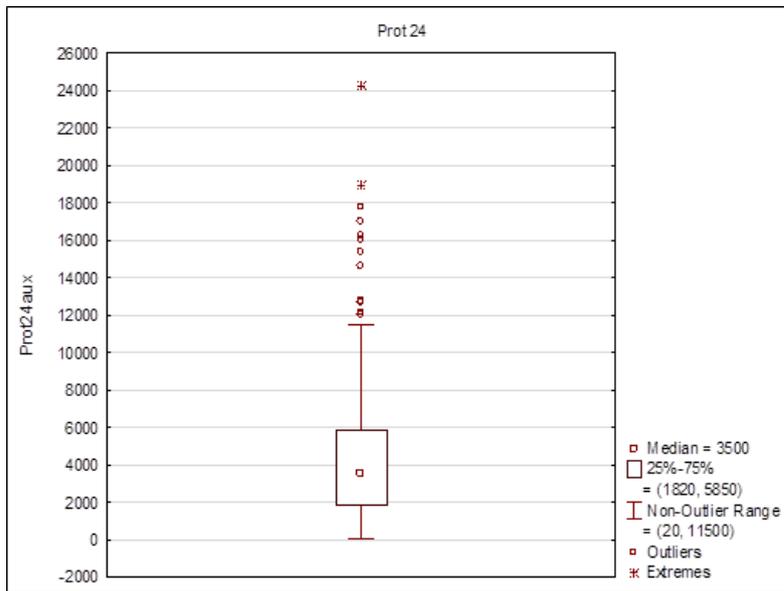


Gráfico 5 – Nivel sérico de Creatinina (mg/dL) dos pacientes com GP no HUCAM entre 2008 e 2015

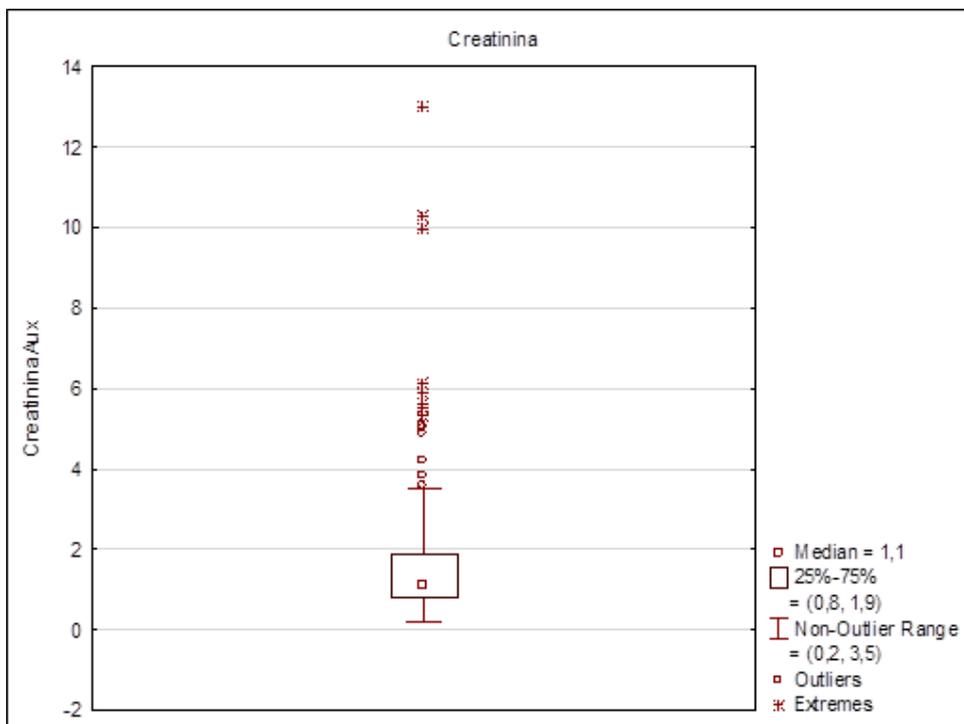
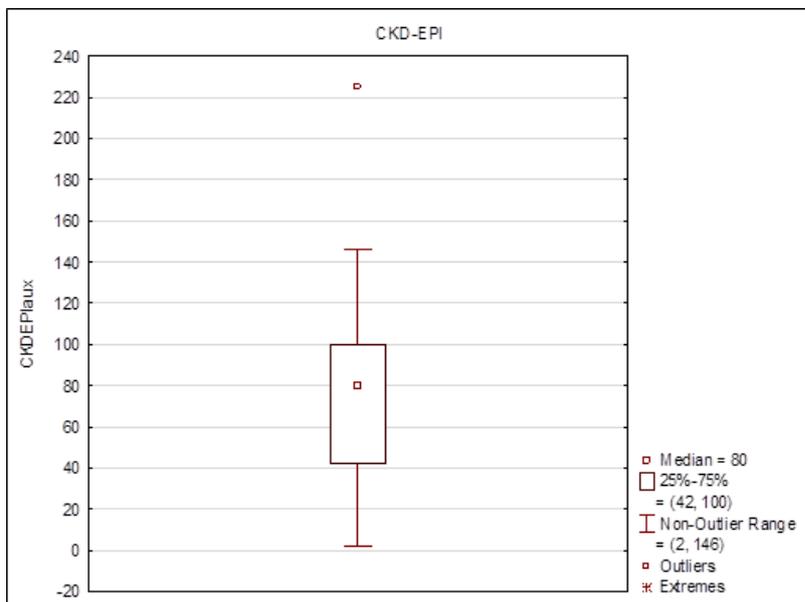
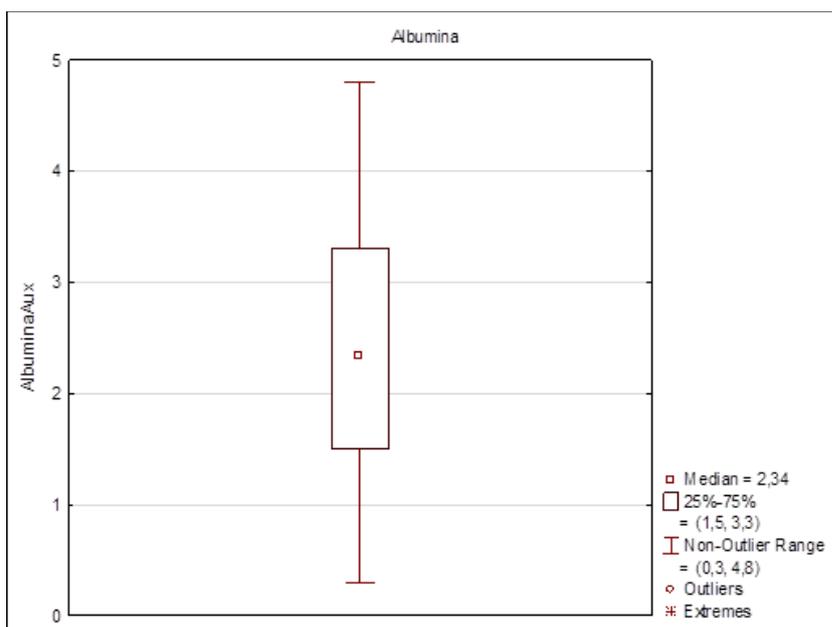


Gráfico 6. Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) dos pacientes com GP no HUCAM entre 2008 e 2015



A mediana do nível sérico de albumina foi de 2,5mg/dL conforme demonstrado no gráfico 7.

Gráfico 7 – Nível de Albumina sérica (mg/dL) dos pacientes com GP no HUCAM entre 2008 e 2015



A mediana da adequação da amostra de córtex renal foi de 10 glomérulos. Entre os percentis 25 e 75, observou-se um número de glomérulos de entre 7 e 16 glomérulos por amostra, conforme demonstrado no gráfico 8.

## 4.2- RESULTADOS ESPECÍFICOS

### 4.2.1- NEFRITE LÚPICA

A Gp mais frequente em nosso hospital foi a NL. Predominou no gênero feminino (88,7%), nos pacientes com cor de pele parda (57,7%) e preta (7%) e atingindo uma faixa etária muito jovem, 71,9% nas primeiras 4 décadas de vida. Cerca de 7% na 1ª década, 9,9% na 2ª, 36,6% na 3ª, 19,7% na 4ª, 14,1% na 5ª, 8,5% na 6ª e 1,4% na 7ª.

No momento da biópsia renal, apresentavam proteinúria de 24h de 500-3500mg em 66,2% dos casos e >3500mg em 22,5%, com uma função renal preservada. Cerca de 40,8% estavam em estágio I de DRC, 11,3% em estágio II e 19,7 % em estágio III. Apenas 14,1% dos pacientes estavam em estágio IV e V de DRC no momento da BxR.

A distribuição da NL quanto a classificação histológica foi a seguinte: a) NL classe I – 1,4%; b) NL classe II – 9,8%; c) NL classe III – 3,9%; d) NL classe mista III+V – 2,8%; e) 43,6%; f) NL classe V – 4,2%; g) NL classe VI – 2,8%. (Gráfico 9).

### 4.2.2- GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF)

A GESF foi a segunda Gp mais frequente, acometendo também uma faixa etária jovem com 3,6% na 1ª década, 23,6% na 2ª, 25,5% na 3ª, 25,5% na 4ª, 9,1% na 5ª, 10,9% na 6ª e 1,8% na 7ª sendo que 50,9% eram do gênero de feminino e 49,1% do masculino. A maioria dos pacientes era pardo (41,8%). A principal indicação para BxR foi a SNO (61,8%), com 58,2% dos pacientes com proteinúria acima 3500mg. A mediana de creatinina, no momento da biópsia foi de 1,1mg/dL, distribuídos nos estágios de DRC

da seguinte forma: a) DRC I – 41,8%; b) DRCII - 20%; c) DRC III – 20%; d) DRC IV – 7,3% e e) DRC V – 3,6%.

Gráfico 8 – Adequação da amostra (número de glomérulos) nos laudos histopatológicos de Gp no HUCAm entre 2008 e 2015

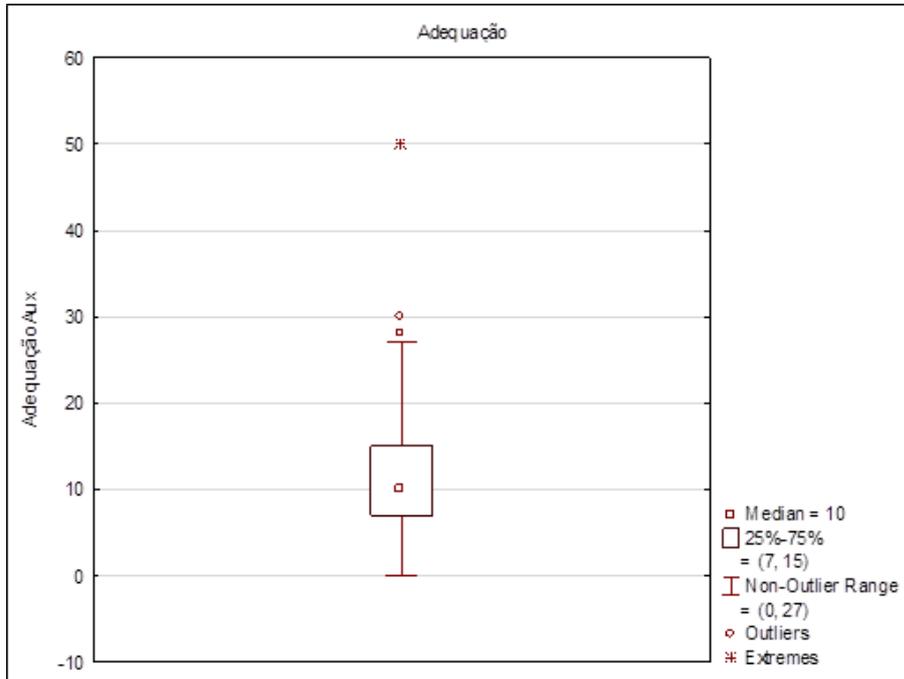
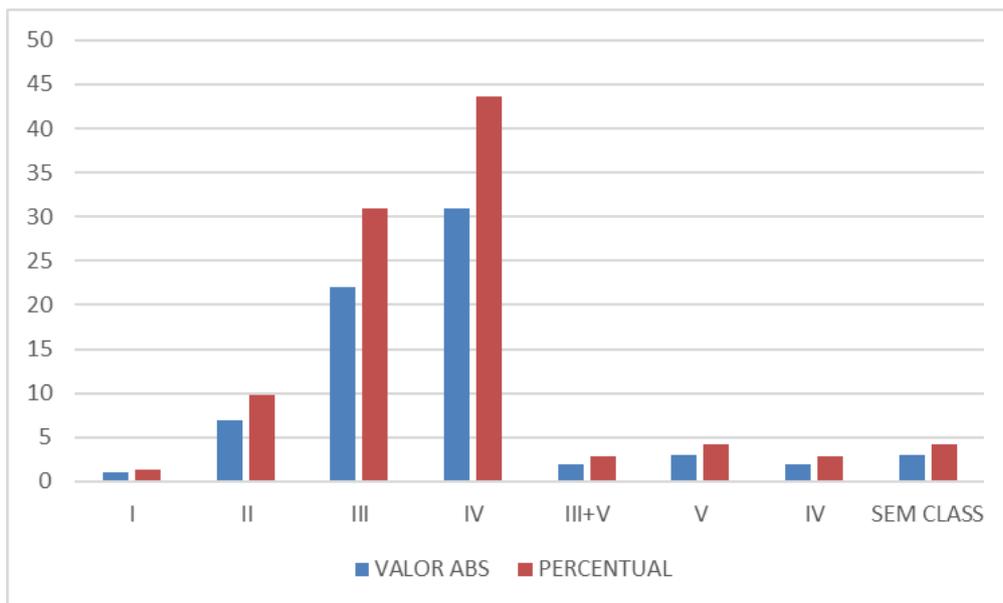


Gráfico 9 – Distribuição das Classes Histológicas de NL



#### 4.2.3- GLOMERULOPATIA DE LESÕES MÍNIMAS

Cerca de 25% dos pacientes apresentavam-se na 1ª década de vida, 58,3% na 2ª e 16,7% na 4ª. Cerca de 32,7% eram de cor branca, 41,8% pardos e 7,3% pretos. A principal indicação de biópsia renal foi SNO (61,8%).

#### 4.2.4- GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

Cerca de 51,9% dos pacientes eram do gênero feminino e 48,1% do masculino. A principal causa para indicação de biópsia renal foi SNO em 74,1%.

Em relação às faixas etárias, 0% na 1ª década, 7,4% na 2ª, 3,7% na 3ª, 14,8% na 4ª e 25,9% na 5ª, 25,9% na 6ª, 3,7% na 7ª e 18,5% na 8ª.

Em relação aos estágios de DRC, 37% estavam em estágio I e II, 14,8% em estágio III e 11,1% em estágio IV. Nenhum em estágio V.

#### 4.2.5- NEFROPATIA POR IGA

Cerca de 61,5% eram do gênero feminino e 38,5% do masculino.

Em relação a DRC, nenhum em estágio V, 7,7% no estágio IV, 15,4% no III e II e 61,5% no estágio I.

Em relação às faixas etárias, nenhum na 1ª década, 23,1% na 2ª, 23,1% na 3ª, 23,1% na 4ª e 7,7% na 5ª.

Cerca de 61,53% apresentavam padrão de GESF na MO; 23,07% apresentavam padrão de proliferação mesangial e 15,38% apresentavam padrão de membranoproliferativa.

#### 4.2.6- GLOMERULOPATIA MEMBRANOPROLIFERATIVA

Cerca de 61,5% eram do gênero masculino e 38,5% do feminino.

Em relação a DRC, nenhum em estágio I, 7,7% no estágio V, 15,4% no IV, 46,2% no II e 30,8% no estágio I.

Em relação às faixas etárias, nenhum na 1ª década, 15,4% na 2ª, 38,5% na 3ª , 30,8% na 4ª e 15,4% na 5ª .

## 05. DISCUSSÃO

As Gp são doenças frequentes e quando crônica é uma das principais causas de DRC. Os glomérulos podem ser lesados por uma variedade de fatores locais e sistêmicos. Embora pouco se saiba sobre as suas causas, sabe-se que mecanismos imunológicos (inatos e adquiridos) participam do desenvolvimento tanto de Gp primárias quanto de Gp secundárias (ALPERS, 2010).

Em nosso trabalho verificou-se que as Gp primárias foram as mais frequentes, sendo a GESF a mais frequente entre as primárias e a NL a mais frequente entre as secundárias. Estes dados são semelhantes aos verificados no Brasil por Cardoso e Kirsztajn (2006); Malafronte, *et al.* (2006); Polito *et al.* (2009); Sweet *et al.* (2011) e Crensiglova (2016), nos Estados Unidos da América por D'Ágati *et al.* (2011) e Murugapandian *et al.* (2016) e no Uruguai por Fiorentino *et al.* (2016). Porém, nos países asiáticos (LI e LIU, 2004; Fiorentino *et al.*, 2016) e na Europa (GESUALDO *et al.*, 2004; FIORENTINO *et al.*, 2016) houve predomínio da NIgA.

Em nosso estudo, apesar das GP primárias terem sido mais frequentes, a NL foi, tanto em número absoluto quanto em número relativo, mais frequente que a GESF. Tal fato se assemelhou ao demonstrado por Crensiglova *et al.* (2016) em estudo realizado no Paraná em que a NL correspondeu a 30,17% dos casos, enquanto a GESF, a 19,82% dos casos. A elevada prevalência de em nosso estudo pode estar relacionada com fatores ambientais que podem ser o gatilho para LES ou para sua recidiva (*flare renal*). Bernatisky *et al.* (2011) demonstraram associação entre a exposição à poluição ambiental e o desencadeamento do LES. E Freitas (2015) demonstrou associação entre a poluição do ar e doenças respiratórias e cardiovasculares na região da Grande Vitória (ES). Talvez a poluição do ar em nossa cidade possa contribuir como gatilho tanto para o aparecimento do LES quanto para aumento de sua atividade e, conseqüentemente, para as manifestações renais.

Em relação à faixa etária das Gp, pôde-se constatar que houve predomínio da 3ª e 4ª décadas de vida, ou seja, dos 21 aos 40 anos. Portanto, as Gp predominaram em uma população muito jovem e socioeconomicamente ativa, em seu ápice de

produtividade. Sabendo que os tratamentos são prolongados e com efeitos colaterais deletérios, como o risco de infecções e de progressão para DRC estágios IV e V, pode-se dizer que as Gp estão relacionadas com elevado custo, não somente para o sistema de saúde, como também tem impacto negativo na economia de uma país.

Assim como no demonstrado no estudo de Rivera *et al.*(2004) e no Registro Paulista (Polito *et al.*, 2009), a SNO foi a principal indicação para realização de BxR também em nosso serviço. No entanto, em outros estudos como o realizado por Gesualdo *et al.* (2004) na Itália, as anormalidades urinárias foram a principal indicação para realização de BxR.

Em nosso estudo, no momento do diagnóstico sindrômico e da indicação de BxR, a maioria dos pacientes apresentavam TFG de 80ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ou seja, DRC estágio II favorecendo boa resposta terapêutica conforme demonstrado por Alpers, *et al.* 2010.

Conforme já bem estabelecido na literatura médica (JENNETTE *et al.*, 2007), uma amostra de córtex renal com no mínimo 7 glomérulos (amostra limítrofe) a 10 ou mais glomérulos é considerada adequada para avaliação histopatológica. Em nosso estudo verificou-se uma mediana de 10 glomérulos nas amostras do córtex renais, portanto demonstrou que as amostras foram satisfatórias e adequadas, e propiciaram uma conclusão histopatológica confiável e fidedigna.

Em relação aos resultados específicos, a NL predominou no sexo feminino, nas faixas etárias mais jovens (71,9% dos pacientes estavam entre 2<sup>a</sup> a 5<sup>a</sup> décadas de vida), com predomínio das classes histopatológicas III e IV que necessitam de tratamento imunossupressor mais agressivo com o objetivo de retardar a progressão para DRC (MAVRAGANI, *et al.*, 2015). Estes resultados estão de acordo com os demonstrados por Klumb, *et al.* (2014).

A GESF também acometeu pacientes jovens, com predomínio nas 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> décadas de vida, mantendo-se um equilíbrio entre o gênero feminino e masculino, com predomínio de pacientes pardos e com apresentação clínica de SNO, assim como demonstrado por outros estudos brasileiros (CARDOSO *et al.*, 2004; MALAFRONTTE *et al.*, 2006; POLITO *et al.*, 2009; SWEET *et al.*, 2011 e CRENSIGLOVA, 2016). A maioria dos pacientes apresentavam-se com TFG acima de 90ml/min, dado importante para

predizer prognóstico e para programação de terapêutica adequada, pois há uma grande probabilidade do tratamento ser bem sucedido, já que a função renal está preservada.

Na GpM houve discreto predomínio no gênero feminino, com acometimento maior na 4ª, 5ª, 6ª e 8ª décadas de vida. Foi a Gp com maior acometimento em idosos. Em relação à TFG, a maioria dos pacientes se encontrava no estágio I. Apenas 14,8% estavam em estágio III de DRC e 11,1% em estágio IV assim como demonstrado por Beck e Salant (2010). Houve uma grande dificuldade em avaliar se eram primárias ou se havia casos de GpM secundária, por ausência de dados confiáveis nos prontuários médicos.

Em nosso estudo, a GpMP foi também frequente, com predomínio no gênero masculino e estava presente na 3ª e 4ª décadas de vida assim como demonstrado Sethi e Fervenza, (2012). A maioria dos pacientes (46,2%) estava no estágio III de DRC, logo, a chance de resposta à terapêutica específica é menor, pois a redução da função renal está diretamente relacionada como desenvolvimento progressivo de fibrose intersticial, atrofia tubular e glomeruloesclerose. A evolução progressiva para DRC parece estar associada com os mecanismos de desenvolvimento desta Gp. Sethi e Fervenza, (2012) demonstraram que a GpMP está relacionada com doenças infecciosas crônicas, autoimunidade, ativação desregulada do complemento e gamopatias monoclonais, sugerido a possibilidade de mecanismos variados e acelerados de lesão glomerular que favorecem a progressão da fibrose renal.

Em 2016, nefrologistas e patologistas reuniram-se para propor uma nova classificação de Gps baseada na etiologia e patogênese. O principal objetivo do encontro foi a padronização dos laudos histopatológicos das Gps. Esta padronização facilitará a escolha terapêutica mais adequada, a realização de estudos multicêntricos uniformes e reduzirá a grande variação entre as classificações vigentes. Foram propostas 5 classes: 1) Gp mediada por IC; 2) Gppauci-ímmunes; 3) Gp Anticorpo Anti-membrana basal; 4) Gp monoclonal por Ig e 5) Gp por depósito de C3. (SETHI *et al.*, 2016). Porém, esta nova classificação ainda não é consenso e não está sendo utilizada no Brasil.

## 06. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao alto custo e relevante fator social e econômico (Rabelo e Pinheiro, 2012), alguns países já registram regularmente as Gp em bancos de dados, como no Japão (ISEKET *et al.*, 2004) (SUGIYAMA, 2013), na Itália (GESUALDO *et al.*, 2004), na China (LI e LIU, 2006), na Espanha (RIVERA *et al.*, 2004) e nos Estados Unidos (MURAGAPANDIAN *et al.*, 2016).

Pelas dificuldades em aquisição de mais dados clínicos, sugere-se a criação de um banco de dados para registro das Gp no HUCAM, e talvez até no Estado do Espírito Santo, para melhor conhecimento das doenças mais prevalentes a fim de buscar medidas preventivas mais eficazes, diagnóstico mais precoce, com indicação mais precisa e adequada de tratamento, assim como melhorias na indicação e realização mais precoce das BxR para fins diagnósticos, prognósticos e terapêuticos. Essas medidas teriam um impacto no gasto com o tratamento, na prevenção da progressão para doença renal crônica e na qualidade de vida dos pacientes.

## 07. CONCLUSÃO

As indicações de BxR por suspeita de Gp foram SNO (52,5%) e NL (21,6%).

Os tipos mais prevalentes de GP foram NL (41,9%) e GESF (26%).

A adequação da amostra de córtex renal foi satisfatória, com mediana de 10 glomérulos.

O perfil epidemiológico geral foi de predominância do gênero feminino (62,27%), pardos (46%), e em relação à faixa etária, a maioria dos pacientes da estavam na 2ª (18%), na 3ª (25,9%) e na 4ª (22,27%) décadas de vida.

A mediana de proteinúria de 24hs foi de 3500mg/24hs, a de creatinina foi de 1,1mg/dL e a TFG foi de 80ml/min/m<sup>2</sup>, com albumina sérica de 2,34mg/dL.

A NL predominou no gênero feminino (88,7%), pardos (57,7%) e nas 3ª (36,6%) e 4ª (19,7%) décadas de vida. As principais apresentações histopatológicas foram a NL III (30,8%) e a NL IV (43,66%). Em relação à TFG, no estágio I havia 40,8%, no II 11,3%, no III 19,7%, no IV 8,5% e no V 5,6%.

A GESF foi discretamente mais frequente no gênero feminino (50,9%), em pardos (41,8%) e com predomínio nas 2ª (23,6%), 3ª (25,5%) e 4ª (25,5%) décadas de vida. A principal manifestação clínica foi a SNO (61,8%). Em relação à TFG, no estágio I havia 41,8%, no II 20%, no III 20%, no IV 7,3% e no V 3,6%. Não encontramos a creatinina da admissão em 14,1% dos prontuários.

A GpM foi mais frequente no gênero feminino (51,9%), com predomínio nas 5ª (25,9%), 6ª (25,9%) e 8ª (18,5) décadas de vida, sendo a SNO a principal manifestação clínica (74,1%). A predominância foi na população parda (37%) e preta (29,6%). Em relação à TFG, no estágio I havia 37%, no II 37%, no III 14,8%, no IV 11,1% e no V 0%.

A GpMP foi a 4ª mais prevalente, com 8,19%, com predomínio no gênero masculino (61,5%), cerca de 38,5% na 3ª década e 30,8% na 4ª década de vida, com 38,5% de brancos e 38,5% de pardos, e as duas principais manifestações clínicas foram

a SNO (46,2%) e a SNI+SNO (23,1%).). Em relação à TFG, no estágio I havia 0%, no II 30,8%, no III 46,2%, no IV 15,4% e no V 7,7%.

## 08. BIBLIOGRAFIA

- ALPERS, C.E.RIM. In: Robbins & Cotran. **Patologia, Bases Patológicas das Doenças**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap 20, pg 913-963
- BECK, JR, L.H., SALANT, D.J. Membranous Nephropathy: recent travels and new roads ahead. **Kidney Int.** (2010)77, 765-770.
- BERNATSKY, S. *et al.* Association between Ambient Fine Particulate Levels and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Environ Health Perspect.** 2011 Jan;119(1):45-9.
- BONSIB, .S.M. Primer on the Pathologic Diagnosis of Renal Disease. In: Jennette, J.C. *et al.* **Heptinstall's pathology of the kidney**. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Ch 1, pg.1-63.
- CARDOSO, A.C.D, KIRSZTAJN, G.M. Padrões histopatológicos das Doenças Glomerulares no Amazonas. **J Bras Nefrol.**, vol XXVIII, nº 1; Mar 2008: 39-43.
- CATTRAN, D. Management of Membranous Nephropathy: when and what for treatment. **J Am Soc Nephrol.** 2005, 16:1188-1194.
- CHO, M.H. *et al.*, Pathophysiology of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. **Nephrology (Carlton)**. 2007 Dec;12 Suppl 3:S 11-4. Review.
- CHURG, J., BERNSTEIN J., GLASSOK R.J. **Renal Disease: classification and atlas of glomerular diseases**. 2<sup>nd</sup> ed. Igasu-Shoin, Tokyo, 1995.
- COHEN, R.A., BROWN R.S., Microscopic Hematuria, **N Engl J Med**, 2003: 348-2033-8.
- COPPO, R., PONTICELLI, C., Minimal Change Nephropathy. In: Ponticelli, P. and Glassok, R.J. **Treatment of Primary Glomerulonephritis**. 2 ed. New York: Oxford University Press Inc., 2010, pg 179-214.
- COUSER, W.G., SALANT, D.J., In situ immune complex formation and glomerular injury. **Kidney Int.**, 1980 Jan; 17(1):1-13.
- CRESINGLOVA, C. *et al.* Frequência e avaliação clínico-laboratorial das doenças glomerulares em um hospital terciário da região Sul do Brasil. **J Bras Nefrol.** 2016;38(1):42-48.
- D'AGATI,, V.D., KASKEL, F.J., FALK, R.J., Focal Segmental Glomeulosclerosis. **N Engl J Med.**, 2011: 365: 2398-411.
- DANTAS, M., COSTA, R.S. Glomerulopatia de Lesões Mínimas. In: Barros R.T, *et al.* **Glomerulopatias, Patogenia, Clínica e Tratamento**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Sarvier, 2006, pg 123-141.

FIORENTINO, M., GESUALDO, L.. Renal Biopsy in 2015 – From Epidemiology to Evidence-Based Indications. **Am J Nephrol.**, 2016. 43:1-19

FLOEG, J. Prognostic assessment of IgA nephropathy: how much does histology add? **Kidney Int.**, 2016. Jan; 89(11): 19-21.

GESUALDO, L., *et al.* The Italian experience of the National Registry of Renal Biopsy. **Kidney Int.**, 2004. Sep; 66(3):890-4.

GLASSOK, R.J. Pathogenesis of Membranous Nephropathy: A New Paradigm in Evolution. In: Chen N. *et al.* New insights into Glomerulonephritis, **Pathogenesis and Treatment. Contributions to Nephrology**, vol 181. Switzerland: Karger, 2013. pg12-21.

HAHN, B.H. *et al.* American College of Reumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. **Arthritis Care Res** (Hoboken). 2012 Jun; 64(6):797-809.

ISEKI, K. *et al.* Outcome Study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. **Kidney Int.**, 2004. Sep;66 93):914-9.

JENNETTE, J.C., *et al.* Primer on the Pathologic Diagnosis of Renal Disease. In: \_\_\_\_\_. **Heptinstall's pathology of the kidney**. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Ch 3, pg.97-123.

KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Vol3/11 Jan 2013. Disponível em: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Acesso em: 23 de maio de 2016.

KEDDIS, M.T., KARNATH, B.M. The Nephrotic Syndrome, **Hosp Phys**, 25-38, Oct 2007.

KITIYAKARA, C., KOPP, J.B., EGGERS, P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol**. 2003 Mar : 23(2):172-82.

KLUMB, E.M. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Rev Bras Reumat**. 2015: 55(1):1-21.

LI, L.S., LIU, Z.H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13519 renal biopsies. **Kidney Int.**, 2004. Sep:66(3):920-3.

LIMA, E.Q., BARROS, R.T. Biópsia Renal. In: : Barros R.T, *et al.* Glomerulopatias, **Patogenia, Clínica e Tratamento**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

MALAFRONTA, P. *et al.* Paulista Registre of Glomerulonephritis:5-year data report. **Nephrol Dial Transplant.**, 2006. 21:3098-3105.

MAVROGANI, C.P. *et al.* Clinical and Laboratory predictors of distinct histopathological features of lúpus nephritis. **Medicine**. Baltimore. 2015 May; 94(21):e829.

- MAYO Clinic/ Renal Pathology Society Consensus report on Pathologic Classification, Diagnosis and Reporting. **J Am Soc Nephrol.**, .2016 27:1278-1287.
- MAZZALI, M. A história das glomerulopatias. In: Barros R.T, *et al.* Glomerulopatias, **Patogenia, Clínica e Tratamento.** 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
- MORONI, G., PONTICELLI, C., Acute post-infectious glomerulonephritis. In: Ponticelli, P. and Glassok, R.J. **Treatment of Primary Glomerulonephritis.** 2 ed. New York: Oxford University Press Inc., 2010. pg 153-178.
- MOURA, LR, FRANCO, MF, KIRSZTAJN, GM. Minimal Change Disease and Focal and Segmental Glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure. **J Bras Nefrol.** ,2015. Oct-Dec:37(4):475-80.
- MUROUGGANDIAN, S. *et al.*, Epidemiology of Glomerular Diseases in Southern Arizona- Review of 10-year **Renal Biopsy Data.** **Medicine,** Baltimore. 2016 May; 95(18):e3633.
- PASSERINI, P., PONTICELLI, C. Membranous Nephropathy. IN: Ponticelli, C. and Glassok, R.J. **Treatment of Primary Glomerulonephritis.** 2 ed. New York: Oxford University Press Inc., 2010, pg 153-178.
- POLITO, M.G., MOURA L.A.R., KIRSZTAJN, G.M. **Nephrol Dial Transplant.**, 2010. 25: 490-96.
- RENNKE, H.G., DENKER, B.M. Patogênese das Principais Doenças Glomerulares e Vasculares. In:\_\_\_\_\_. **Fisiopatologia Renal, Princípios Básicos.** 2ª ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009, pg 228-275.
- RIVERA, F.; LÓPEZ-GÓMEZ, J.M. AND PÉREZ-GARCÍA, R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. **Kidney Int.**, 2004. Sep; 66 (3):898-904.
- SALEEM, M.A., KOBAYASHI, Y. Cell Biology and genetics of Minimal Change Disease. **F1000 Res.**, 2016, Mar. 30:5.
- SALVADORI, M., ROSSO, G. Update on immunoglobulin nephropathy. Part II: Clinical, diagnostic and therapeutical aspects. **World J Nephrol.**, 2016. Jan6;5(1):6-19.
- SCOLARI, F., PONTICELLI, C. Focal and Segmental Glomerular sclerosis. In: Ponticelli, C. and Glassok, R.J. **Treatment of Primary Glomerulonephritis.** 2 ed. New York: Oxford University Press Inc., 2010, pg 153-178.
- SESSO, C.R. *et al.* Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. **J Bras Nefrol.**, 2014. 36(1)48-53.
- SETHI, S., FERVENZA, F.C. Membranoproliferative Glomerulonephritis: A New Look at an Old Entity. **N Engl J Med.**, 2012. 366:1119-36.

SILVA, V.S. *et al.* Glomerulonefrites Primárias. In: Riella, C.M. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap.21, pg 391-416.

SIM, J.J. *et al.* Distribution of Biopsy – Proven Presumed Primary Glomerulopathies in 2000-2011 among Racially and Ethnically Diverse US Population. **Am J Kidney Dis.**, 2016. Apr; 30.

SOARES, V.A. *et al.* Glomerulonefrite Membranosa. In: Barros R.T, *et al.* Glomerulopatias, **Patogenia, Clínica e Tratamento**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2006, pg 123-141.

STOKES, M.B., D'AGATI, V.D. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. **Adv Chronic Kidney Dis.**, 2014 Sep;21(5):400-7.

SUGIYAMA, H. *et al.* Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Diseases Registry Committee Report for 2009 and 2010. **Clin Ex Nephrol.** 2013;17 :155-173.

SWEET, G.N.M. Glomerulopatias prevalentes na Bahia, um estudo baseado em biópsias. 2011. 60f. **Dissertação** (Mestrado em Patologia Humana). Curso de Pós-Graduação em Patologia, Fundação Oswaldo Cruz, Bahia, Salvador, 2011.

TIPPING, P.G., KITCHING, A.R. Glomerulonephritis, Th1 and TH2, what's new? **Clin Exp Immunol.**, 142:207-2005.

TRYGGVASON, K; PATRAKKA, J. WARTIOVAARA, J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. **N Engl J Med.** 2006 Mar 30;354(13):1387-401.

VOGT, B. Nephrology Update: Glomerular Disease in Children. **FP Essent.**, 2016 May: 444:30-40: quiz 41-3. Review.

WENNIG, J.J., RONCO, P., REMUZZI, G. Advances in the Pathology of Glomerular Diseases. In: Chen N. *et al.* New insights into Glomerulonephritis, Pathogenesis and Treatment. **Contributions to Nephrology**, vol 181. Switzerland: Karger, 2013, pg12-21.

WORKING Group of the International IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA Nephropathy: rationale, clinical pathological correlations and classification. **Kidney Int.**, 2009 Sep; 76(5): 534-45.

WORKING Group of the International IgA Nephropathy Network and Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA Nephropathy: pathology definitions, correlation and reproducibility. **Kidney Int.**, 2009 Sep; 76(5): 546-56.

WORONIK, V. Classificação das síndromes glomeulares. In: Barros R.T, *et al.* Glomerulopatias, **Patogenia, Clínica e Tratamento**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

WYATT, R.J., AND JULIAN B.R. IgA Nephropathy. **N Engl J Med.** 2013, Jun 20:368 (25): 2402-14.

XIE, J., CHEN, N. Primary Glomerulonephritis in Mainland China: An Overview. In: Chen N. *et al.* New insights into Glomerulonephritis, Pathogenesis and Treatment. **Contributions to Nephrology**, vol 181. Switzerland: Karger, 2013, p 12-21.