UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA:

CURSO CLÍNICO E FATORES PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

ROBERTA GAZZI SALUM

Belo Horizonte

2008

ROBERTA GAZZI SALUM

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL PRIMÁRIA:

CURSO CLÍNICO E FATORES PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof. Dra. Eleonora Moreira Lima.

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Araújo Oliveira.

Belo Horizonte

2008

Salum, Roberta Gazzi.
S181g Glomeruloesclerose segmentar e focal primária [manuscrito]; curso clínico e fatores preditores da resposta ao tratamento em crianças e adolescentes./ Roberta Gazzi Salum. - - Belo Horizonte: 2008.
85f.
Orientadora: Eleonora Moreira Lima.
Co-orientador: Eduardo Araújo Oliveira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Glomerulosclerose Segmentar e Focal. 2. Síndrome Nefrótica. 3. Adolescente. 4. Dissertações acadêmicas. I. Lima, Eleonora Moreira. II. Oliveira, Eduardo Araújo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: WS 320

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profª. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Chefe do Departamento de Pediatria: Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Profª Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Francisco José Penna

Profª Ivani Novato Silva

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Profª Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

Aos meus pais, Roberto e Maria José, pelo
amor e incentivo
que me proporcionaram chegar
a esta etapa profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Ronaldo Alberti, pelo amor, compreensão e incentivo constantes.

À minha orientadora, Drª. Eleonora Moreira Lima, pelo carinho, paciência e disponibilidade durante estes anos de convivência diária.

Ao meu co-orientador, Dr. Eduardo Araújo Oliveira, pela ajuda na elaboração desta dissertação.

Ao Dr. José Maria Penido Silva, pelos ensinamentos, não apenas médicos mas também de convivência e relacionamento.

Aos membros do Grupo do Rim: Dr. José Silvério dos Santos Diniz, Dr. Luiz Sérgio Bahia Cardoso, Drª. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Drª. Ana Cristina Simões e Silva, Drª. Cristina Boisson Morais Soares, Dr. Sérgio Veloso Brant Pinheiro, Dr. João Luiz Monteiro, Drª. Débora da Cruz Cerqueira, Drª. Mariana Guerra Duarte, Drª. Mariana Affonso Vasconcelos, Drª. Cristiane Dias, pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Dr. Marcelo Militão Abrantes, pela grande ajuda com o banco de dados e análise estatística.

Aos preceptores da Residência de Pediatria, aos colegas do CTI pediátrico e aos residentes da pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG.

À equipe de cirurgia pediátrica, pela "parceria" no atendimento aos pacientes.

Aos médicos, enfermeiros e funcionários do setor de hemodiálise do HC-UFMG.

Aos funcionários da Biblioteca J. Baeta Vianna do Campus da Saúde da UFMG.

Às minhas avós, Vivi e Mercedes, e ao meu avô, Salum (*in memorian*), que não se cansaram de me ensinar o valor do estudo.

Aos meus irmãos, Ricardo, Rodrigo e Renata, pela amizade e convivência.

Em especial aos pacientes da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG, razão deste e de outros trabalhos.

ÍNDICE GERAL

AUXÍLIOS INSTITUCIONAIS.....IV

AGRADECIMENTOS.....VI

ÍNDICE DAS TABELAS.....X

ÍNDICE DAS ILUSTRAÇÕES.....XII

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....XIII

RESUMO.....1

1. ABSTRACT.....3

2. INTRODUÇÃO.....5

2.1. Dados da literatura.....6

3. OBJETIVO.....13

3.1. Objetivo geral.....13

3.2. Objetivos específicos.....13

4. PACIENTES E MÉTODOS.....14

4.1. População 14

4.1.1. Critérios de inclusão.....14

4.1.2. Critérios de exclusão.....14

4.2. Variáveis analisadas.....14

4.2.1. Dados clínico-laboratoriais.....14

4.2.2. Dados histopatológicos.....15

4.2.3. Dados clínicos e laboratoriais.....16

4.2.4. Reposta ao tratamento.....16

4.3. Análise estatística.....18

4.3.1. Descrição dos resultados.....18

4.3.2. Curso clínico e resposta ao tratamento 18

5. RESULTADOS.....20

5.1. Características dos pacientes à admissão no serviço.....20

5.2. Fatores preditores da resposta ao corticóide.....22

5.2.1. Distribuição das variáveis de acordo com a resposta ao corticóide.....22

5.3. Fatores preditores da resposta à ciclofosfamida.....26

5.3.1. Distribuição das variáveis de acordo com a resposta à ciclofosfamida.....28

5.4. Fatores preditores da resposta à ciclosporina.....33

5.4.1. Distribuição das variáveis de acordo com resposta à ciclosporina.....34

5.5. Fatores preditores da resposta à pulsoterapia com metilprednisolona.....37

5.6. Tacrolimus e micofenolato mofetil.....38

5.7. Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).....38

5.8. Evolução dos pacientes ao longo do seguimento.....38

5.9. Análise de sobrevida.....40

5.9.1. Influência do uso da ciclofosfamida na sobrevida renal.....41

5.9.2. Influência da resposta à ciclosporina na sobrevida renal.....44

6. DISCUSSÃO 45

6.1. Resposta à corticoterapia.....48

6.2. Resposta à ciclofosfamida.....49

6.3. Resposta à ciclosporina.....52

6.4. Histopatologia.....54

7. CONCLUSÕES.....56

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....58

REFERÊNCIAS 60

ANEXOS.....67

APÊNDICE.....70

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1: Características dos pacientes portadores de GESF (n=113).....20

Tabela 2: Dados histopatológicos da revisão das biópsias (n=110).....21

Tabela 3: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com a resposta ao corticóide. 23

Tabela 4: Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta aos corticóides. 23

Tabela 5: Dados histopatológicos de acordo com a sensibilidade ao corticóide.....24

Tabela 6: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão (n=113).....25

Tabela 7: Modelo criado a partir dos coeficientes das variáveis significativas 26

Tabela 8: Resposta à ciclofosfamida.....26

Tabela 9: Resposta à ciclofosfamida de acordo com a sensibilidade inicial ao corticóide. .27

Tabela 10: Resposta à ciclofosfamida de acordo com a sensibilidade ao corticóide 27

Tabela 11: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com a resposta à ciclofosfamida.....28

Tabela 12: Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclofosfamida 29

Tabela 13: Dados histopatológicos de acordo com a resposta à CFM.....30

Tabela 14: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão 31

Tabela 15: Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida de acordo com a resposta inicial ao corticóide.....32

Tabela 16: Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida de acordo com a resposta ao primeiro ciclo.....32

Tabela 17: Resposta à ciclosporina de acordo com sensibilidade inicial ao corticóide.....33

Tabela 18: Sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição de ciclosporina.....33

Tabela 19: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com resposta à ciclosporina 34

Tabela 20: Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclosporina 35

Tabela 21: Dados histopatológicos relacionados à resposta à ciclosporina.....36

Tabela 22: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão (n=27).....37

Tabela 23: Resposta à pulsoterapia com metilprednisolona.....37

ÍNDICE DAS ILUSTRAÇÕES

Quadro 1.....15

Quadro 2.....17

Figura 1: Evolução dos pacientes ao longo do seguimento.....39

Gráfico 1: Tratamento atual dos pacientes em controle no serviço (n=53).....40

Gráfico 2: Sobrevida renal de acordo com a resposta ao corticóide.....41

Gráfico 3: Sobrevida renal de acordo com reposta à ciclofosfamida.....41

Gráfico 4: Sobrevida renal dos pacientes córtico-resistentes de acordo com a resposta à ciclofosfamida.....42

Gráfico 5: Sobrevida renal de pacientes córtico-sensíveis de acordo com a resposta à ciclofosfamida.....43

Gráfico 6: Sobrevida renal de acordo com a resposta à ciclosporina.....44

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.

BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
C'3	Fração 3 do complemento
CAPD	*Continuous ambulatorial peritoneal dialysis*
CD	Córtico-dependente
CFM	Ciclofosfamida
CsA	Ciclosporina A
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
GESF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
GRIM	Grupo do Rim
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IgM	Imunoglobulina M
IMFD	Imunofluorescência direta
ISKDC	*International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic Syndrome in Children*
MMF	Micofenolato mofetil
OR	*Odds ratio*
P24h	Proteinúria em urina de 24 horas
SNCR	Síndrome nefrótica córtico-resistente
SNLM	Síndrome nefrótica por lesões mínimas
SNLM	Síndrome nefrótica por lesões mínimas
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences*
SC	Superfície corpórea
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNP	Unidade de Nefrologia Pediátrica

RESUMO

Introdução: a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) é a principal causa de síndrome nefrótica córtico-resistente em crianças e também uma das causas mais comuns de doença renal crônica terminal. O objetivo do presente trabalho foi descrever a resposta ao tratamento de crianças com GESF e correlacioná-la com os parâmetros clínicos, laboratoriais e histopatológicos. **Método**: estudo retrospectivo observacional de 113 crianças e adolescentes com o diagnóstico de GESF primária, confirmado por análise histopatológica de fragmento de biópsia renal, entre um e 18 anos de idade, atendidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG, de 1970 até 2007. **Resultados**: todos os pacientes fizeram uso de prednisona: 42 (37,2%) apresentaram remissão e 25 (22,1%) apresentaram resposta parcial. A existência de hematúria à admissão (p=0,001) e o aumento na idade de início dos sintomas (p=0,034) estiveram relacionados à pior resposta à corticoterapia. A ciclofosfamida (CFM) foi usada em 84 pacientes (74,3%). Após o uso da CFM, 42 (50%) apresentaram remissão e 16 (19%), resposta parcial. A resposta inicial à corticoterapia foi relacionada à melhor resposta à ciclofosfamida. Os pacientes com córtico-resistência inicial tiveram 3,8 chances a mais de não responderem à ciclofosfamida, enquanto os córtico-resistentes no momento da prescrição de CFM tiveram 15,7 vezes mais chances de não responderam ao tratamento. A ciclosporina (CsA) foi usada em 27 pacientes. Destes, 22 (81,5%) apresentaram remissão após o uso da CsA: todos os córtico-sensíveis e 12 (71%) dos córtico-resistentes. Proteinúria mais alta em urina de 24 horas à admissão relacionou-se à pior resposta à ciclosporina. A sobrevida renal foi maior no grupo de pacientes córtico-sensíveis (p=0,0002). A resposta à ciclofosfamida, ainda que parcial, assim como a resposta à ciclosporina, esteve relacionada à melhora da sobrevida e preservação da função renal. **Conclusão:** a presença de hematúria à admissão e maior idade de início dos sintomas estiveram relacionadas à córtico-resistência. A córtico-sensibilidade esteve associada à melhor resposta à ciclosfosfamida e à ciclosporina. Proteinúria mais acentuada à admissão esteve relacionada à pior resposta à ciclosporina. As alterações histopatológicas não estiveram relacionadas à resposta terapêutica ou ao prognóstico. Os pacientes que apresentaram resposta à terapia seja com corticóides, ciclosfosfamida ou ciclosporina evoluíram com melhor preservação da função renal quando comparados aos pacientes que não responderam a nenhum destes tratamentos.

Palavras-chave: Glomeruloesclerose segmentar e focal. Síndrome nefrótica córtico-resistente. Ciclosporina. Ciclofosfamida.

1. ABSTRACT

Introduction: Focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the main cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and also one of the most common causes of chronic renal disease. The objective of this study was to describe the response to treatment in children with FSGS and to correlate it with the clinical, laboratory and pathologic classification parameters. **Method**: retrospective study of 113 children and adolescents between 1 and 18 years of age with a primary diagnosis of FSGS, confirmed by means of renal biopsy, admitted to the Unit of Pediatric Nephrology at the HC-UFMG between 1970 and 2007. **Results**: all patients were initially treated with oral prednisone: 42 (37.2%) achieved complete remission and 25 (22.1%) showed partial response. The presence of hematuria (p=0,001) and older children at the beginning of the symptoms (p=0,034) were associated with poor response to prednisone. Eighty four patients (74.3%) were given cyclophosphamide (CPM). Forty-two (50%) achieved complete remission where as response was partial for 16 (19%). Complete remission or partial response to the initial course of prednisone. was associated with the response to CPM Those with nonresponse to initial steroid treatment had 3.8 times more risk of nonresponse to CPM, while the later nonresponse to steroid treatment had 15.7 times more probability of nonresponse to CPM. CsA was administered to 27 patients of which 22 (81.5%) achieved remission after the use of the CsA: all steroid-sensitive and 12 (71%) of the steroid-resistant. Only the level of proteinúria in 24-hour urine at the time of admission was a risk factor associated with nonresponse to CsA in multivariate analysis. Renal survival was better in the group of steroid-sensitive patients (p=0,0002). The response to the CPM, even partial, as well as the response to the CsA, was related to better preservation of renal function. **Conclusion**: the presence of hematúria at the time of admission and older children at the beginning of the symptoms (p=0,034) were related to steroid nonresponse. Steroids sensitivity was associated with better response to CPM and CsA treatment. Higher proteinuria at admission was associated with nonresponse to CsA. None of the histological features of FSGS were significant predictors of the response to treatment. The nonresponse to treatment was associated with chronic kidney failure. Patients with complete or partial response to prednisone, CPM or CsA had an improved clinical course. The nonresponse to treatment was a risk factor associated with chronic kidney failure.

Key-words: Segmental and focal Glomeruloesclerose. Steroid-resistant nephrotic-syndrome. Cyclosporin. Cyclophosphamide.

2. INTRODUÇÃO

A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) é a principal causa de síndrome nefrótica córtico-resistente em crianças e também um das causas mais comuns de doença renal crônica terminal (DRCT) secundária nessa faixa etária. O tratamento da GESF é um dos maiores desafios enfrentados pelos nefrologistas. Aproximadamente apenas 30% dos pacientes respondem ao tratamento com corticóides, muitas vezes por período de tempo limitado (EDDY; SYMONS, 2003). Ao longo dos últimos anos, medicações imunossupressoras alternativas tais como a ciclofosfamida e a ciclosporina têm sido utilizadas para o tratamento da GESF. Contudo, apesar dos avanços em termos de terapêutica, os resultados até o momento não são totalmente satisfatórios, seja pelos efeitos colaterais dessas drogas, seja pelo relativo alto índice de dependência ou resistência primária ou secundária a esses medicamentos. Em recente artigo que apresentou uma série de revisões publicadas no periódico *Pediatric Nephrology*, Trachtman (2007) resume bem o estado atual do manejo da GESF em crianças:

> Toda especialidade médica pode apresentar uma lista de seus triunfos. Em Nefrologia, podemos enumerar marcantes avanços na terapia dialítica, no transplante renal, no tratamento da doença renal crônica e na identificação das bases moleculares e genéticas de várias doenças renais. Contudo, cada especialidade médica tem também reluzentes falhas no entendimento da etiopatogenia de algumas doenças e óbvias lacunas na abordagem desses problemas. Para os nefrologistas, GESF idiopática é um paradigma dessa situação (TRACHTMAN, 2007).

Durante os 37 anos de atuação da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, foram acumulados dados de aproximadamente 130 pacientes com síndrome nefrótica (SN) por GESF, comprovada por estudo histopatológico. Trata-se de uma das maiores casuísticas de GESF de um único serviço especializado, com população homogênea de pacientes acompanhados pela mesma equipe médica e utilizando um mesmo protocolo clínico durante esse período. Assim, acredita-se que essa experiência documentada em registros próprios na Unidade possa contribuir para os aspectos relacionados ao tratamento da GESF em crianças e adolescentes. Nesse contexto, o presente estudo de coorte retrospectivo foi delineado com o intuito de se verificar o curso clínico e os fatores preditores da resposta ao tratamento de crianças e adolescentes com GESF admitidos consecutivamente na Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) entre 1970 e 2007.

2.1. Dados da literatura

Há quase um século, pesquisadores alemães descreveram uma condição clínica caracterizada por edema, proteinúria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, o que é hoje definido como síndrome nefrótica. Essa condição era diferente da doença renal crônica descrita por Bright (1836). A descrição foi baseada nas necropsias de crianças que apresentavam alterações clínicas compatíveis com SN e faleceram de inanição, infecção (sobretudo peritonite) e falência renal (BRIGHT, 1836). Somente após a descoberta dos antibióticos e dos corticóides de uso oral (entre 1920 e 1950) houve redução na mortalidade dessas crianças (CHESNEY 2004; FAHR, 1925; MULLER, 1905).

A incidência da síndrome nefrótica é de aproximadamente 2/100.000 crianças. Cerca de 80% delas apresentam SN por lesões mínimas (SNLM) e respondem à terapia com corticóides com melhora ou resolução da proteinúria (FILLER *et al.*, 2003).

O termo síndrome nefrótica por lesões mínimas descreve uma doença na qual, à microscopia óptica, não há alterações significativas em relação ao glomérulo normal, embora o grau de alterações considerado significativo seja ainda controverso.

O termo glomeruloesclerose segmentar e focal é utilizado para descrever uma lesão glomerular caracterizada por colapso vascular e esclerose mesangial envolvendo um segmento do glomérulo como um todo (segmentar) e apenas alguns glomérulos, mas não todos eles (focal). As áreas de esclerose acometem primeiramente os glomérulos justamedulares e, portanto, podem não ser vistas em cortes de biópsias renais superficiais contendo somente a córtex. A natureza focal das lesões faz com que, algumas vezes, a GESF seja classificada como SNLM, pela ausência de alterações no fragmento histológico analisado (DANTAS *et al.*, 2006; D'AGATI; FOGO, 2003).

A lesão glomerular descrita na GESF primária ou idiopática pode também ser causada por outras situações clínicas como infecções virais (vírus da imunodeficiência humana - HIV, hepatite B, parvovírus B19), exposição a drogas (interferon α, analgésicos, heroína), hipertensão arterial, refluxo vésico-ureteral, obesidade mórbida, diabetes *mellitus*, doenças neoplásicas, envelhecimento, adaptação funcional ou lesão estrutural do parênquima renal, diversas glomerulopatias, entre outras causas. A definição de GESF primária ou idiopática somente poderá ser feita quando a biópsia renal com as alterações típicas for acompanhada de informações clínicas e laboratoriais que excluam uma causa secundária (DANTAS *et al.*, 2006).

A glomeruloesclerose segmentar e focal primária é uma importante causa de síndrome nefrótica córtico-resistente e de doença renal crônica (DRC), acometendo

aproximadamente 7 a 15% das crianças e 15 a 20% dos adultos, sendo que alguns estudos já mostraram prevalência de 25 a 30% (BAHIENSE-OLIVEIRA *et al.*, 2004; GIPSON *et al.*, 2006; GLASSOC; COHEN; ADLER, 1996). É a glomerulopatia que leva maior número de crianças à doença renal terminal e é a causa mais comum de doença grave recorrente no pós-transplante renal infantil nos Estados Unidos, atingindo aproximadamente 46% dos casos (McENERY *et al.*, 1992; MICHIELSEN, 1995).

Segundo Filler *et al.* (2003), houve aumento na incidência da GESF e redução da SNLM nas últimas décadas. Essa constatação parece alcançar principalmente crianças afro-americanas, indianas, iranianas, sauditas e sul-americanas.

No *International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic Syndrome in Children* (ISKDC) realizado em 1978, a incidência de GESF foi de 7,9%, enquanto nas últimas duas décadas essa incidência foi descrita como sendo de 18,2% no Canadá e de 23 e 31% em dois outros estudos norte-americanos. A razão desse aumento não está ainda bem definida, sendo atribuída às variantes histopatológicas da GESF, aos fatores genéticos e à obesidade (FILLER *et al.*, 2003; ISKDC, 1978).

A GESF é clinicamente diferenciada da SNLM pela presença, em alguns pacientes, de hematúria, hipertensão, alteração da função renal já ao diagnóstico, má-resposta à corticoterapia e evolução para insuficiência renal terminal (KORBET, 2002).

As variáveis relativas a pior prognóstico dos pacientes com GESF são: idade do início dos sintomas (>4 anos), creatinina sérica à admissão (≥1,0 mg/dL) e ausência de resposta aos corticóides (ABRANTES *et al.*, 2006; KORBET, 2002; 2003). Crianças de raça negra e hispânica também vêm apresentando pior desfecho que as de raça branca (INGULLI; TEJANI, 1991).

A presença de um fator circulante vem sido relacionada como causa de GESF em alguns pacientes, com base em algumas observações (SHARMA *et al.*, 2004):

- recorrência da doença pós transplante renal em cerca de 30 a 40% dos pacientes com recorrência da proteinúria logo após o transplante ou poucos dia após;
- redução da proteinúria e estabilização da função renal com a realização de plasmaferese nos estágios iniciais da doença ou imediatamente após o transplante;
- a injeção de plasma ou frações de plasma de pacientes com GESF recorrente pode causar proteinúria em animais experimentais;
- aumento da permeabilidade glomerular à albumina pela injeção de plasma de pacientes com GESF recorrente em modelos *in vitro.*

Recentes estudos moleculares identificaram genes relacionados à síndrome nefrótica córtico-resistente e/ou glomeruloesclerose segmentar e focal, entre eles: NPHS2, WT1 e ACTN4. As mutações no gene NPHS2, localizado no cromossomo 1q25-31 que codifica a podocina, foram inicialmente identificadas em famílias com síndrome nefrótica resistente autossômica recessiva. Mutações no gene NPHS2 podem ser responsáveis por casos esporádicos de síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR) na criança (BOUTE *et al.*, 2002; CHO *et al.*, 2008). A mutação no gene WT1 (supressor do tumor de Wilms) é sabidamente causadora de duas síndromes clínicas associadas à SNCR: síndrome de Danys-Drash e síndrome de Frasier, ambas caracterizadas por pseudo-hermafroditismo masculino, glomerulopatia e risco de desenvolvimento de tumores do trato geniturinário. Alguns estudos relatam alterações nesse gene em pacientes portadores de GESF isolada (KANEMOTO *et al.*, 2007; NIAUDET; GLUBER, 2006). A mutação no gene alfa actina 4 (ACTN4), localizado no cromossomo 19q13 que codifica a alfa actina 1, proteína encontrada no podócito e envolvida na manutenção da arquitetura dos processos podais, determina uma forma familiar de SNCR com herança autossômica dominante que se inicia na vida adulta (KAPLAN *et al.*, 2000; RANA *et al.*, 2003).

Na GESF primária idiopática ainda não há um critério histológico universalmente aceito como preditor da resposta à terapia imunossupressora (ABEYAGUNAWARDENA *et al.*, 2002). Na tentativa de padronizar a classificação dos achados histológicos da GESF, D'Agati e Fogo (2003) propuseram uma subclassificação com cinco variantes histológicas:

- Clássica: consolidação segmentar e focal do tufo glomerular por aumento da matriz extracelular, obliterando lúmen do capilar glomerular. Pode envolver um número indefinido de glomérulos, sem restrição quanto ao grau de hipertrofia e hiperplasia de podócitos. É a forma mais comum de GESF.
- Peri-hilar: deve haver ao menos um glomérulo com hialinose peri-hilar com ou sem esclerose; e mais de 50% do glomérulo com lesões segmentares devem apresentar esclerose peri-hilar e/ou hialinose. Geralmente não há hipercelularidade mesangial. Essa variante é freqüentemente encontrada em GESF secundária, podendo também estar presente na GESF primária.
- Celular: presença de ao menos um glomérulo com hipercelularidade endocapilar, acometendo no mínimo 25% do tufo e causando oclusão do lúmen do capilar. Qualquer segmento, peri-hilar ou periférico, pode ser afetado.

- *Tip*: presença de ao menos uma lesão segmentar envolvendo o pólo tubular, apresentando ou adesão entre o tufo e a cápsula de Bowman ou confluência de podócitos com células tubulares parietais ou epiteliais ao lúmen tubular. Esta variante parece ter curso clínico semelhante ao da SNLM, com melhor resposta à corticoterapia e melhor prognóstico (HAAS; YOUSEFZADEH *et al.* 2002).
- Colapsante: presença de ao menos um glomérulo com colapso, com hipertrofia e hiperplasia de podócitos.

Algumas subclassificações de variantes histopatológicas vêm sendo relacionadas com melhor desfecho da doença. Abeyagunawardena *et al.* (2007) relatam resposta mais favorável à corticoterapia em crianças com expansão mesangial e lesões *tip*. A variante colapsante vem sendo relacionada à pior resposta aos imunossupressores (DEEGENS *et al.*, 2008; THOMAS *et al.*, 2006). No entanto, em estudo retrospectivo realizado em adultos portadores de GESF primária, não foi descrita correlação entre os subtipos histológicos e prognóstico (CHUN *et al.*, 2004).

O objetivo principal do tratamento da SN é a normalização da proteinúria, com o intuito de se preservar a função renal e reduzirem-se as complicações relacionadas ao quadro nefrótico. A persistência de proteinúria nefrótica é associada a pior prognóstico. Cerca de 50% dos pacientes com proteinúria nefrótica progridem para insuficiência renal terminal em cinco a 10 anos (KORBET, 2002). Não existe consenso no tratamento da GESF primária. A terapia inicial das crianças com SN é feita com corticóide oral na dose de 2 mg/kg/dia ou 60 mg/m^2/dia. Como nenhuma variável clínica ou histológica é capaz de predizer a resposta do paciente portador de GESF à corticoterapia, a resposta ao tratamento passa a ser o melhor indicador de prognóstico. Aproximadamente 25% dos pacientes portadores de GESF podem responder a esta terapia e, portanto, ela é também instituída nesta afecção (KORBET, 2003).

De acordo com a resposta ao tratamento com corticóides, os pacientes são classificados de acordo com os critérios propostos pelo ISKDC em (ABRAMOWICZ *et al.*, 1970; TUNE; LIBERMAN; MENDOZA, 1996):

- córtico-sensíveis: apresentam remissão clínica e laboratorial completa;
- córtico-sensíveis com recidivas freqüentes: remissão da proteinúria, porém com duas ou mais recidivas em período de seis meses;
- córtico-dependentes: apresentam remissão somente durante o uso da droga e recidivam com a redução da dose ou até 15 dias após suspensão da corticoterapia;

- córtico-resistentes: sem resposta aos corticóides (prednisona 2 mg/kg ou 60 mg/m^2) após quatro semanas de uso contínuo, seguida de outras quatro semanas com dose mínima de 40 mg/m^2 em dias alternados.

A remissão ao tratamento com corticóides relaciona-se a melhor prognóstico. Segundo Ponticelli *et al.* (1999), houve significativo aumento de pacientes com remissão ou resposta parcial e melhora da sobrevida renal quando se aumentou o tempo de terapia com corticosteróide de 16 para 75 semanas em adultos. O tratamento deve ser mantido por quatro a seis meses para definir-se a córtico-resistência (ARBUS *et al.*, 1982; BURGESS, 1999; PONTICELLI *et al.*, 1999).

A GESF apresenta tradicionalmente uma resposta insatisfatória aos corticóides e a remissão espontânea é rara (CATTRAN; RAO, 1998; SCHWARTZ *et al.*, 1995; YOSHIKAWA *et al.*, 1986). Em virtude desse fato, novas drogas imunossupressoras têm sido propostas: azatioprina, ciclofosfamida, levamizole, ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus, apenas com melhora parcial dos resultados.

A azatioprina, imunossupressor bastante utilizado no passado, não se mostrou eficaz no tratamento de pacientes com recidivas freqüentes ou córtico-resistentes (ABRAMOWICZ *et al.*, 1970; BARRATT *et al.*, 1977).

A ciclofosfamida tem sua maior aplicação nos pacientes córtico-dependentes e naqueles que entram em remissão da proteinúria, mas apresentam recidivas freqüentes. Em pacientes córtico-resistentes, o índice de resposta varia de 0 a 19% (HABIB; GUBLER, 1973; YOSHIKAUA, 1986). Geary *et al.* (1984) mostraram melhor sobrevida renal em pacientes córtico-resistentes com resposta parcial à ciclofosfamida. Outro estudo realizado na Bahia mostrou que proteinúria persistente e progressão para insuficiência renal terminal foram mais freqüentes em pacientes tratados somente com prednisona que naqueles que receberam ciclofosfamida associada à prednisona (MARTINELLI *et al.*, 2004). O tratamento com duração de 12 semanas de CFM tem se mostrado mais efetivo que terapias de menor duração (MEYRIER, 2004).

A ciclosporina A (CsA) é uma droga imunossupressora amplamente usada na síndrome nefrótica córtico-resistente. Sua eficácia depende mais da resposta inicial ao corticóide que de outras variantes clínico-laboratoriais ou histológicas. A CsA associada ao corticóide pode induzir remissão em maior número de pacientes, sendo também usada com boa resposta naqueles com recidivas freqüentes. No entanto, após suspensão da medicação, mais de 75% desses pacientes recidivam após dois meses, o que pode resultar em dependência da droga

e aumento do potencial nefrotóxico (KORBET, 2002; MEYRIER *et al.,* 1994; NIAUDET, 1994; PONTICELLI *et al.,* 1993).

Recentemente, o micofenolato mofetil (MMF) vem sendo usado em baixo número de pacientes córtico-resistentes, resultando em redução da proteinúria e estabilização da função renal, mas com poucos relatos de remissão completa (CATTRAN *et al.,* 2004). A manutenção de remissão em pacientes córtico-dependentes vem sendo mostrada com resposta similar à da ciclosporina. (MENDIZÁBAL *et al.,* 2005). É uma droga que tem mostrado benefícios para pacientes refratários aos tratamentos convencionais ou que desenvolvem toxicidade à CsA. São poucos os efeitos colaterais secundários ao uso de MMF nos estudos realizados com pacientes nefróticos, sendo mais freqüentes as manifestações gastrintestinais (CHOI *et al.,* 2002; SAHIN *et al.,* 2007).

Segarra *et al.* (2002) mostraram que o tacrolimus associado ao corticóide pode induzir remissão em pacientes córtico-resistentes sem resposta à ciclosporina. Porém, em pacientes ciclosporina-dependentes, o tacrolimus não mostrou significativa eficácia, ocorrendo recidivas após sua suspensão. Em estudo realizado na África do Sul com 20 crianças portadoras de glomeruloesclerose segmentar e focal, todas córtico-resistentes e/ou ciclofosfamida-resistentes, foi observada remissão completa em 40% e parcial em 45%, no período de um ano, com o uso de tacrolimus (0,2 a 0,4 mg/kg/dia), associado à baixa dose de corticóides. Durante o seguimento, apenas 25% das crianças se mantiveram em remissão e 50% com resposta parcial. Com a suspensão da droga, algumas crianças apresentaram recidivas, assim como foi observado com a ciclosporina (BHIMMA *et al.,* 2006).

Novos estudos clínicos com acompanhamento de longo prazo necessitam ser realizados para verificar a real resposta do tacrolimus e micofenolato, assim como seus efeitos nefrotóxicos (SEGARRA *et al.,* 2002).

As drogas imunossupressoras têm importante papel no tratamento da GESF. No entanto, todas elas apresentam efeitos colaterais como leucopenia, hipertensão, piora da função renal, diabetes *mellitus*, hipertricose, hipertrofia gengival, entre outros, devendo seu uso ser criterioso, com monitoração cuidadosa desses efeitos para o paciente.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são importantes no tratamento da GESF, por reduzirem a proteinúria e a velocidade de declínio do ritmo de filtração glomerular. O valor dos bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) ainda não foi bem elucidado, com poucos estudos em crianças até o presente momento, mas com boa resposta em associação aos IECAs em adultos (PRAGA; HERNANDEZ; MONTOYOC*,* 1992; WHITE *et al*., 2003).

Uma vez que a falha terapêutica está associada à progressão para doença renal terminal, a remissão parcial ou completa da proteinúria com qualquer terapia parece reduzir o risco de falência renal (HODSON; CRAIG, 2008).

Apesar dos novos tratamentos propostos, alguns pacientes têm curso clínico desfavorável, com deterioração rápida da função renal e sem resposta a qualquer terapia instituída (MIYATA *et al.,* 1986).

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

Descrever a resposta ao tratamento e correlacioná-la com os parâmetros clínicos, laboratoriais e histopatológicos em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica por esclerose segmentar e focal dos glomérulos.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar as características clínico-laboratoriais à admissão preditoras da resposta ao tratamento da GESF e sobrevida renal:
  a) variáveis clínicas: sexo, cor, hipertensão arterial, década de admissão no serviço, idade de início dos sintomas, idade à admissão no serviço, tempo de seguimento;
  b) variáveis laboratoriais: presença de hematúria, creatinina sérica, *clearence* de creatinina, proteinúria em urina de 24 horas.
- Analisar as características anatomopatológicas de rim preditoras e da resposta ao tratamento da GESF:
  a) variáveis histopatológicas: percentual de glomérulos com esclerose segmentar, percentual de glomérulos totalmente esclerosados, localização da esclerose segmentar, forma da lesão (clássica ou colapsante), grau de lesão interstício-tubular, grau de lesão vascular, imunofluorescência direta para imunoglobulina M (IgM), fração 3 do complemento (C'3) e outros, alterações na matriz mesangial, celularidade mesangial, fibrose intersticial, atrofia tubular, envolvimento de vasos sangüíneos.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos (PETROIANU, 2000), e foi aprovada pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO A).

4.1. População

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional de 113 crianças e adolescentes entre um e 18 anos de idade, atendidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, de 1970 até 2007, com o diagnóstico de SN secundária à GESF, confirmado por análise histopatológica de fragmento de biópsia do tecido renal.

4.1.1. Critérios de inclusão

Diagnóstico histológico de glomeruloesclerose seguimentar e focal com período mínimo de seguimento ambulatorial de seis meses.

4.1.2. Critérios de exclusão

Pacientes com período de acompanhamento clínico inferior a seis meses e pacientes admitidos na unidade com *clearence* de creatinina abaixo de 40 mL/min/1,73m^2. Assim, 17 pacientes foram excluídos da análise.

4.2. Variáveis analisadas

4.2.1. Dados clínico-laboratoriais

Os dados foram coletados dos prontuários da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. À admissão, as seguintes informações foram registradas: sexo, peso, estatura, idade dos sintomas iniciais, idade à admissão, creatinina sérica, presença ou não de hematúria, pressão arterial, proteinúria em urina de 24 horas e uso de IECAs e de corticóide ou de outros imunossupressores. Estas mesmas informações foram obtidas no início de cada tratamento com

corticóides e outros imunossupressores, próximo à realização da biópsia e também na última evolução clínica.

4.2.2.Dados histopatológicos

As biópsias foram obtidas por via percutânea e os fragmentos foram todos reexaminados pelo Prof. Eduardo Alves Bambirra, de acordo com a classificação adaptada de Churg, Habib e White (1970). O nefropatologista desconhecia informações a respeito da evolução clínica e resposta ao tratamento dos pacientes. As variáveis histopatológicas estão apresentadas no QUADRO 1:

Quadro 1

Protocolo de avaliação histopatológica dos pacientes com GESF, adaptado de Churg, Habib e White (1970)

Dados histopatológicos					
Nº de glomérulos totalmente esclerosados	_____				
Nº glomérulos com esclerose segmentar	_____				
Localização da esclerose segmentar	pólo vascular	pólo tubular			
Forma da lesão	colapsante	"tip"	celular		
Lesão interstício-tubular	0	+	++	+++	
Lesão vascular	0	+	++	+++	
IMFD – IgM	0	+	++	+++	
IMFD – C'3	0	+	++	+++	
IMFD – outros	0	+	++	+++	
Matriz mesangial	sem alterações	focal	leve	moderada	intensa
Celularidade mesangial	sem alterações	focal	leve	moderada	intensa
Fibrose intersticial	sem alterações	focal	leve	moderada	intensa
Atrofia tubular	sem alterações	focal	leve	moderada	intensa
Envolvimento vasos sangüíneos	sem alterações	focal	leve	moderada	intensa

+ leve
++ moderada
+++ intensa
IMFD: imunofluorescência direta
IgM: imunoglobulina M
C'3: fração 3 do complemento

4.2.3.Dados clínicos e laboratoriais

A SN foi definida nos casos com proteinúria de 24 horas ≥ 50 mg/kg ou >40 mg/m^2/ h ou relação proteinúria/creatinúria em amostra única de urina > 2,0 (para pacientes sem controle de esfíncteres, que impossibilitou coleta de urina 24 horas) associada ou não a edema generalizado.

A presença de hematúria foi definida como a presença no sedimento de urina de mais de 5 hemácias por campo em aumento de 400x.

A hipertensão arterial foi definida como valores de pressão sistólica e/ou diastólica persistentemente superiores ao percentil 95 para sexo, idade e estatura, de acordo com medidas estabelaelecidas pelo Consenso de Hipertensão (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*, 2004).

A taxa de filtração glomerular foi calculada a partir da fórmula de Schwartz e a DRC foi determinada como a redução do ritmo de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/1,73m^2 por três ou mais meses (SCHWARTZ *et al.,* 1976; SCHWARTZ; GAUTHIER, 1985).

4.2.4.Reposta ao tratamento

Inicialmente, todos os pacientes foram tratados com prednisona 2 mg/kg/dia (dose máxima de 60 mg/24 horas) em doses únicas diárias por quatro semanas, seguidas por mais quatro semanas, com doses em dias alternados. Os pacientes foram classificados de acordo com a resposta inicial ao tratamento com prednisona em: córtico-sensíveis e córtico-resistentes; e de acordo com a evolução clínica em: córtico-sensíveis, córtico-dependentes e córtico-resistentes. Foram utilizados os critérios propostos pelo ISKDC (ABRAMOWICZ *et al.,* 1970).

Pacientes córtico-sensíveis foram aqueles que apresentaram remissão completa ou parcial da proteinúria com uso do corticóide. Os córtico-dependentes foram os que atingiram a remissão, porém com a redução da corticoterapia, ou apresentaram recidiva da doença até 15 dias após a suspensão do tratamento. Estes podem ser ainda subdivididos em córtico-dependentes de altas doses ou baixas doses de corticóide. Os pacientes córtico-resistentes foram os que não apresentaram redução da proteinúria

Os valores de proteinúria usados nesta classificação foram:

- Remissão completa: relação proteína / creatinina em amostra única de urina ≤ 0,2, proteinúria em urina de 24 horas < 150 mg ou < 4 mg/m^2/h;

- Resposta parcial: redução da proteinúria ≥ 50% do valor inicial em urina de 24 horas ou relação proteína / creatinina em amostra única de urina ≤ 1,0;
- Não-resposta: ausência de redução da proteinúria (inferior a 50%) ou relação proteína / creatinina em amostra única de urina > 1,0.

Durante o curso clínico, após o paciente ser classificado como córtico-resistente, o tratamento foi individualizado de acordo com a evolução clínica e resposta anterior ao tratamento com corticóides. Foram utilizados três outros esquemas de imunossupressão: ciclofosfamida, ciclosporina A e protocolo de Mendoza (MENDOZA; REZNICK; GRISWOLD, 1990).

A ciclofosfamida foi usada na dose de 2 mg/kg/dia por 12 semanas ou 3 mg/kg/dia por 8 semanas associados à administração de prednisona em dose diária ou em dias alternados.

A ciclosporina foi usada na dose de 5 a 6 mg/kg/dia (dividida em duas doses diárias) e com ajuste da dose de acordo com o nível sérico (colhido antes da próxima dose) para mantê-lo entre 100 e 200 ng/mL. A prednisona era freqüentemente associada, em doses variáveis e em dias alternados.

O esquema de Mendoza consiste em pulsoterapia venosa com metilprednisolona (30 mg/kg/dia) e uso de prednisona oral 2 mg/kg/dia em dias alternados. A pulsoterapia com metilprednisolona foi realizada conforme esquema no QUADRO 2:

Quadro 2

Esquema de pulsoterapia com metilprednisolona (MENDOZA*et al.,* **1990)**

Semana	Metilprednisolona	Doses	Prednisona
1 a 2	30mg/kg 3x sem	6	_____
3 a 10	30mg/kg 1x sem	8	2 mg/kg, dias alternados (dose máxima de 60 mg)
11 a 18	30mg/kg 2/2 sem	4	Redução progressiva
19 a 50	30mg/kg 4/4 sem	8	Redução progressiva
51 a 82	30mg/kg 8/8 sem	4	Redução progressiva

Nos pacientes para os quais se prescreveu o esquema descrito, se ao final da segunda semana de tratamento não houvesse redução significativa da proteinúria ou a relação proteína / creatinina dosada na urina de amostra única permanecesse >2 na 10ª semana de tratamento, iniciava-se ciclofosfamida (2 a 2,5 mg/kg/dia) por 10 ou 12 semanas (MENDOZA; REZNICK; GRISWOLD, 1990; MENDOZA; TUNE, 1997; TUNE; KIRPEKAR; SIBLEY, 1995).

4.3. Análise estatística

4.3.1. Descrição dos resultados

Os dados deste trabalho foram digitados em um banco de dados desenvolvido no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 11.5 e os resultados descritivos foram obtidos da listagem e freqüência das características das diversas variáveis e do cruzamento de algumas dessas características, com base em tabelas de contingência.

4.3.2. Curso clínico e resposta ao tratamento

Esta análise foi conduzida em duas etapas. Na primeira etapa, foi feita a análise univariada para identificar quais variáveis foram associadas ao desfecho "resposta ao tratamento ao longo do tempo". As variáveis categóricas foram analisadas pelo método qui-quadrado e as contínuas pelo teste de Mann-Whitney.

Na segunda etapa, foi desenvolvido um modelo de regressão logística para verificar quais variáveis estiveram associadas de maneira independente à resposta ao tratamento. Todas as variáveis com valor de $p < 0,25$ na análise univariada (do teste qui-quadrado e do teste de Mann-Whitney) foram incluídas no modelo inicial. Em seguida, aquelas com o maior valor de p (menor significância estatística) foram retiradas uma a uma até que restassem somente variáveis com valor de $p < 0,05$, indicando que elas apresentavam associação significativa e independente.

As seguintes variáveis foram incluídas nesta análise:

- hematúria;
- hipertensão;
- década de admissão;
- sexo;
- cor;
- idade à admissão no serviço;
- idade do início dos sintomas;
- creatinina à admissão;
- *clearence* de creatinina calculado pela fórmula de Schwartz à admissão;

- proteinúria dosada em urina de 24 horas (dividida pela superfície corpórea).

Uma vez que tanto a reposta parcial quanto a remissão completa da proteinúria estão relacionadas à melhora da sobrevida renal, os pacientes com resposta parcial foram somados aos córtico-sensíveis para fins de análise estatística (ABEYAGUNAWARDENA *et al.,* 2007; CATTRAN; RAO, 1998).

5. RESULTADOS

5.1. Características dos pacientes à admissão no serviço

Foram submetidos à análise estatística 113 pacientes. As características demográficas e laboratoriais da população estudada no momento da admissão no serviço de nefrologia pediátrica estão descritas na TAB. 1.

Tabela 1: Características dos pacientes portadores de GESF (n=113)

Variáveis	N (%)
Sexo masculino:feminino - n (%)	74 (65,5%): 39 (34,5%)
Cor branca:não-branca - n (%)	56 (49,6%): 57 (50,4%)
Hematúria presente - n (%)	31 (39,8%)
Hipertensão arterial - n (%)	39 (46,9%)
Idade de início dos sintomas (anos)	3,3 (2,1–6,7)*
Idade à admissão no serviço (anos)	5,3 (3,0–8,7)*
Creatinina (mg/dL)	0,6 (0,4–0,8)*
Clearence de creatinina (mL/min/1,73m^2)	104,3 (79,6–142,2)*
P24h/SC **	3,7 (1,7–6,2)*
Década de admissão - 70: 80: 90: 2000 (%)	8,0%: 26,5%: 56,6%: 8,8%
Tempo de seguimento (anos)	8,9 (3,6–12,9)*

*Mediana (P25–P75)
** P24h/SC: proteinúria em urina de 24 horas (g) por superfície corpórea
SC = superfície corpórea

Houve predominância do sexo masculino (65%) nesta casuística. Metade dos pacientes foi classificada como "brancos" e os demais como "não-brancos" em relação à etnia, embora esta classificação seja meramente fenotípica. No momento da admissão, a hematúria esteve presente em 31 pacientes (39,8%) e hipertensão arterial em 39 (46,9%).

A mediana da idade do início dos sintomas foi de 3,3 anos, enquanto a mediana da idade à admissão no serviço foi de 5,3 anos, o que mostra que os pacientes foram atendidos inicialmente nos serviços de atenção primária até o encaminhamento para o serviço especializado de nefrologia pediátrica. A maior parte da casuística é de pacientes admitidos nas

décadas de 80 e 90. Eles foram seguidos por período entre seis meses e 26 anos, com mediana de tempo de 8,9 anos.

Alguns pacientes tratados previamente com corticóides antes do encaminhamento para o serviço foram admitidos com proteinúria negativa, o que explica a grande variação dos níveis de proteinúria à admissão. A grande maioria (84%) tinha função renal preservada na admissão, com *clearence* de creatinina acima de 70 mL/min.

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia renal com diagnóstico histopatológico de GESF, sendo que 110 tiveram suas biópsias revistas por um mesmo nefropatologista e reclassificadas de acordo com a adaptação de Churg, Habib e White (1970). A mediana da idade no momento da biópsia foi de 6,9 anos. Três pacientes tiveram suas biópsias analisadas por outros patologistas e por isso não foram incluídos na análise histopatologica. Os dados histopatológicos da revisão das biópsias renais estão apresentados na TAB. 2.

Tabela 2: Dados histopatológicos da revisão das biópsias (n=110)

Dados da biópsia	
Número de glomérulos	12 (9 – 20)*
Número de glomérulos totalmente esclerosados	2 (1 – 3)*
Percentual de glomérulos totalmente esclerosados	12% (5,0% – 17,1%)*

Nº glomérulos totalmente com esclerose segmentar	2 (1 – 3)*
Percentual de glomérulos com esclerose segmentar	16,7 (11,1 – 25)*
Localização da esclerose segmentar	89,1% pólo vascular / 10,9% pólo tubular
Forma da lesão	83,6% clássica / 16,4% colapsante
Lesão interstício-tubular	0: 1,8% / +: 64,5% / ++: 33,6% / +++: 0%
Lesão vascular	0: 62,7% / +: 30,9% / ++: 6,4% / +++: 0%
IMFD – IgM	Negativo: 56,4% / positivo: 43,6%
IMFD – C'3	Negativo: 60% / positivo 40%
IMFD – outros	Negativo: 84,5% / positivo: 15,5%
Matriz mesangial	sem alterações: 9,1% / focal: 61,8% leve: 26,4% / moderada-intensa: 2,7%
Celularidade mesangial	sem alterações: 9,1% / focal: 60% Leve:30% / moderada-intensa: 0,9%
Fibrose intersticial	sem alterações: 25,5% / focal: 44,5% Leve: 26,4% / moderada-intensa: 3,6%
Atrofia tubular	sem alterações: 25,5% / focal: 45,5% Leve: 23,6% / moderada-intensa: 5,5%
Envolvimento vasos sangüíneos	sem alterações: 67,3% / focal: 25,5% leve: 5,5% / moderada-intensa: 1,8%

* mediana (P25 – P75)
+ leve
++ moderada
+++ intensa
IMFD: imunofluorescência direta
IgM: imunoglobulina M
C'3: fração 3 do complemento

5.2. Fatores preditores da resposta ao corticóide

Todos os pacientes desta análise receberam corticoterapia com prednisona; 42 (37,2%) apresentaram remissão, 25 (22,1%) resposta parcial e 46 (40,7%) não responderam e foram considerados córtico-resistentes.

5.2.1. Distribuição das variáveis de acordo com a resposta ao corticóide

Foi realizada análise univariada para identificar as variáveis associadas ao desfecho "resposta à corticoterapia". As variáveis categóricas foram analisadas pelo método qui-

quadrado e as contínuas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas analisadas estão descritas na TAB. 3.

Tabela 3: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com a resposta ao corticóide

Variáveis categóricas		Resposta ao corticóide			p #
		Córtico-sensível N (%)	**Córtico-resistente N (%)**	**Total N (%)**	
Sexo	Masculino	41 (36,3%)	33 (29,2%)	74 (65,5%)	0,24
	Feminino	26 (23%)	13 (11,5%)	39 (34,5%)	7
Cor	Branco	31 (27,4%)	25 (22,1%)	56 (49,6%)	0,39
	Não-branco	36 (31,9%)	21 (18,6%)	57 (50,4%)	9
Hematúria à admissão	Sim	17 (15%)	28 (24,8%)	45 (39,8%)	0.00
	Não	50 (44,2%)	18 (15,9%)	68 (60,2%)	0
Hipertensão à admissão	Sim	27 (23,9%)	26 (23%)	53 (46,9%)	0,09
	Não	40 (35,4%)	20 (17,7%)	60 (53,1%)	
Década de admissão	70	6 (5,3%)	3 (2,7%)	9 (8%)	
	80	20 (17,7%)	10 (8,8%)	30 (26,5%)	0,21
	90	38 (33,6%)	26 (23%)	64 (56,6%)	8
	2000	3 (2,7%)	7 (6,2%)	10 (8,8%)	

Qui-quadrado

As variáveis sexo (p=0,247), hematúria à admissão (p<0,001), hipertensão (p=0,09) e década de admissão no serviço (p=0,218) apresentaram valor de p menor que 0,25 e foram incluídas no modelo de regressão logística.

As variáveis contínuas analisadas estão descritas na TAB. 4.

Tabela 4: Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta aos corticóides

Variáveis Contínuas	**Córtico-sensíveis n=67 mediana (P25–P75)**	**Córtico-resistentes n=46 mediana (P25–P75)**	**p #**
P24h /SC à admissão	4,0 (1,14 – 6,06)*	5,13 (2,85 – 6,99)*	0,04
Idade à admissão (anos)	5,5 (3,0 – 7,9)*	6,5 (3,0 – 11,9)*	0,231
Idade de início dos sintomas (anos)	3,1 (2,1 – 6,1)*	4,1 (2,1 – 11,6)*	0,188
Creatinina admissão (mg/dL)	0,7 (0,4 – 0,8)*	0,6 (0,4 – 0,8)*	0,627
Clearence de creatinina admissão (mL/min/1,73 m^2)	89,8 (73,9 – 144,3)*	109,2 (88,3 – 142,1)*	0,216

Mann-Whitney

*Mediana (P25 – P75)
P24h/SC: proteinúria em urina de 24 horas (g) por superfície corpórea
SC = superfície corpórea

As variáveis proteinúria de 24 horas à admissão (p=0,040), idade de início dos sintomas (p=0,188), idade à admissão no serviço (p=0,213) e *clearence* de creatinina à admissão (p=0,216) apresentaram valor de p menor que 0,25 nos modelos univariados e foram incluídas no modelo de regressão logística.

A TAB. 5 mostra as variáveis histológicas estudadas, de acordo com resposta à prednisona.

Tabela 5: Dados histopatológicos de acordo com a sensibilidade ao corticóide

Dados da biópsia	Córtico-sensíveis	Córtico-resistentes	Valor p
Idade no momento da biópsia (anos)	6,8 (4,5 – 11,1)*	6,8 (3,5 – 12,5)*	0,993
Percentual de glomérulos totalmente esclerosados	12,5% (5% – 16,7%)*	12,5% (6,9% - 19,1%)*	0,902
Percentual de glomérulos com esclerose segmentar	16,7% (10% – 25%)*	16,7% (12,5% - 25%)*	1,0
Localização da esclerose segmentar	pólo vascular: 87,7% pólo tubular: 12,3%	Pólo vascular: 91,1% Pólo tubular: 8,9%	0,572
Forma da lesão	clássica: 87,7% colapsante: 12,3%	clássica: 77,8% colapsante: 22,2%	0,167
Lesão interstício-tubular	0: 1,5% / +: 69,2% / ++: 29,3%	0: 2,2% / +: 24,4% / ++: 11,2%	0,466
Lesão vascular	0: 61,5% / +: 35,4% / ++: 3,1%	0: 64,4% / +: 24,4% / ++: 11,2%	0,152
IMFD – IgM	negativo: 49,2% / positivo: 50,8%	negativo: 68,9% / positivo: 15,6%	0,070
IMFD – C´3	negativo: 53,8% / positivo: 46,2%	negativo: 68,9% / positivo: 31,1%	0,113
IMFD – outros	negativo: 50% / positivo: 9,1%	negativo: 34,5 / positivo: 6,4%	0,981
Matriz mesangial	Sem alterações: 7,7% focal: 67,7% leve: 23,1% moderada/ intensa: 1,5%	Sem alterações: 11,4% focal: 53,3% leve: 31,1% moderada / intensa: 4,4%	0,440

Celularidade mesangial	Sem alterações: 7,7% focal: 63,1% leve: 29,2% moderada/ intensa: 0%	Sem alterações: 11,1% focal: 55,6% leve: 31,1% moderada / intensa: 6,9%	0,558
Fibrose intersticial	Sem alterações: 21,5% focal: 49,2% leve: 27,7% moderada/ intensa: 0,9%	Sem alterações: 31,1% focal: 35,6% leve: 26,7% moderada / intensa: 6,7%	0,287
Atrofia tubular	Sem alterações: 21,6% focal: 52,3% leve: 21,5% moderada / intensa: 4,6%	Sem alterações: 31% focal: 22,2% leve: 6,7% moderada / intensa: 4,4%	0,376
Envolvimento vasos sangüíneos	Sem alterações: 67,7% focal: 27,7% leve: 4,6% moderada / intensa: 0%	Sem alterações: 66,7% focal: 22,2% leve: 6,7% moderada / intensa: 4,4%	0,333

*Mediana (P25 – P75)
+ leve
++ moderada
+++ intensa
IMFD: imunofluorescência direta
IgM: imunoglobulina M
C'3: fração 3 do complemento

As variáveis forma da lesão (p=0,167), intensidade de lesão vascular (p=0,152), imunofuorescência direta para IgM (p=0,070) e C'3 (p=0,113), que apresentaram valor de p menor que 0,25 no modelo univariado, foram incluídas no modelo de regressão logística.

Após ajustamento pelo modelo de regressão logística, duas variáveis permaneceram significativamente associadas à resposta à corticoterapia: hematúria e idade de início dos sintomas (TAB. 6).

A variável histológica "grau de lesão vascular" mostrou tendência à significância, com valor p=0,056.

Tabela 6: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão (n=113)

Variável	Coeficiente	Erro-padrão	OR	IC 95%	P
Hematúria	1,37	0,42	3,9	1,7–9,0	0,001
Idade de início dos sintomas (anos)	0,12	0,06	1,1	1,01–1,2	0,034

OR = *odds ratio*

A partir dos valores de coeficientes das variáveis significativas no modelo multivariado, foi criado um modelo para mostrar a influência destas sobre a resposta à corticoterapia. A TAB. 7 mostra a chance de resposta à corticoterapia de acordo com a idade e presença ou não de hematúria, de acordo com os achados deste estudo. A cada aumento de 1

ano na idade, a chance de resposta diminui em aproximadamente 2 a 3% e a presença de hematúria reduz a chance de resposta em aproximadamente 30% para crianças de mesma idade.

Tabela 7: Modelo criado a partir dos coeficientes das variáveis significativas na análise multivariada para chance de resposta à corticoterapia

Idade (anos)	Percentual de resposta à corticoterapia	
	Hematúria	
	Ausente	**Presente**
1	81,0%	51,97%
2	79,0%	48,0%
3	76,8%	45,8%
4	74,6%	42,7%
5	72,1%	39,7%
6	69,6%	36,8%
8	64,1%	31,2%
10	58,2%	26,2%
12	52,1%	21,7%
14	45,9%	17,8%
16	39,8%	14,4%
18	34,1%	11,6%

5.3. Fatores preditores da resposta à ciclofosfamida

A ciclofosfamida foi usada em 84 pacientes (74,3%) desta casuística. As indicações para o uso foram as recidivas freqüentes em córtico-sensíveis (n=19), a córtico-dependência (n=32) e também córtico-resistência em 33 deles.

A mediana da idade dos pacientes no momento da prescrição da ciclofosfamida foi de 6,2 (4,1–9,2) anos para os córtico-sensíveis iniciais e 4,8 (3,2–8,3) anos para os córtico-resistentes iniciais. O tempo entre o início do uso de corticóides e a prescrição de ciclofosfamida foi de 68,5 (30,2–117,2) meses para os primeiros e 19,9 (7,0–74,5) meses para os últimos.

Após o uso da ciclofosfamida, 42 (50%) dos pacientes atingiram a remissão, 16 (19%) apresentaram resposta parcial e 26 (31%) não apresentaram resposta (TAB. 8):

Tabela 8: Resposta à ciclofosfamida

Resposta ao uso de ciclofosfamida		N (%)	% de resposta
Ciclofosfamida	Remissão completa	42	50%
	Resposta parcial	16	19%
	Não-resposta	26	31%
	Total	84	100,0

A resposta à ciclofosfamida de acordo com a resposta inicial ao corticóide está descrita na TAB. 9.

Tabela 9: Resposta à ciclofosfamida de acordo com a sensibilidade inicial ao corticóide

Sensibilidade inicial ao corticóide	Resposta a ciclofosfamida (CFM) N (%)				p #
	Remissão completa	**Resposta parcial**	**Não-resposta**	**Total**	0,015
Córtico-sensível	31 (36,9%)	10 (11,9%)	10 (11,9%)	51 (60,7%)	
Córtico-resistente	11 (13,1%)	6 (7,1%)	16 (19,1%)	33 (39,3%)	
Total	42 (50%)	16 (19%)	26 (31%)	84 (100%)	

Qui-quadrado

Durante o seguimento, dos 51 pacientes inicialmente córtico-sensíveis, nove tornaram-se córtico-resistentes. Entre os 42 córtico-sensíveis no momento da prescrição de ciclofosfamida, quatro apresentavam recidivas freqüentes e 38 eram córtico-dependentes, o que motivou o emprego da droga. A resposta à ciclofosfamida de acordo com a córtico-sensibilidade no momento da prescrição da droga está descrita na TAB. 10.

Tabela 10: Resposta à ciclofosfamida de acordo com a sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição

Sensibilidade ao corticóide logo antes do uso de CFM	Resposta a ciclofosfamida (CFM) N (%)				p #
	Remissão completa	**Resposta parcial**	**Não-resposta**	**Total**	0,000
Córtico-sensível	30 (35,7%)	9 (10,7%)	3 (3,6%)	42 (50%)	
Córtico-resistente	12 (14,3%)	7 (8,3%)	23 (27,4%)	42 (50%)	
Total	42 (50%)	16 (19%)	26 (31%)	84 (100%)	

Qui-quadrado

A resposta à ciclofosfamida foi mais favorável nos pacientes córtico-sensíveis (p<0,001). No entanto, 19 entre os 42 córtico-resistentes (45,2%) que usaram o medicamento apresentaram remissão parcial ou completa.

5.3.1. Distribuição das variáveis de acordo com a resposta à ciclofosfamida

Os pacientes que fizeram uso da ciclofosfamida foram distribuídos em dois grupos, o primeiro composto de pacientes com resposta parcial ou completa após uso da droga e o segundo dos que não responderam. As TAB. 11 a 13 mostram as diferenças entre os grupos, para as variáveis estudadas.

A distribuição das variáveis categóricas de acordo com a resposta à ciclofosfamida está descrita na TAB. 11.

Tabela 11: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com a resposta à ciclofosfamida

Variáveis categóricas		Resposta à ciclofosfamida			p #
		Resposta completa ou parcial N (%)	**Não-resposta N (%)**	**Total N (%)**	
Sexo	Masculino	37 (44%)	19 (22,6%)	56 (66,7%)	0,404
	Feminino	21 (25%)	7 (8,3%)	28 (33,3%)	
Cor	Branco	28 (33,3%)	11 (13,1%)	39 (46,4%)	0,612
	Não-branco	30 (35,7%)	15 (17,9%)	45 (53,6%)	
Hematúria à admissão	Sim	20 (23,8%)	11 (13,1%)	31 (36,9%)	0,492
	Não	38 (45,2%)	15 (17,9%)	53 (63,1%)	
Hipertensão à admissão	Sim	28 (33,3%)	11 (13,1%)	39 (46,4%)	0,612
	Não	30 (35,7%)	15 (17,9%)	45 (53,6%)	
Década de admissão	70	4 (4,8%)	2 (2,4%)	6 (7,1%)	0,67
	80	13 (15,5%)	9 (10,7%)	22 (26,2%)	
	90	39 (46,4%)	14 (16,7%)	53 (63,1%)	
	2000	2 (2,4%)	1 (1,2%)	3 (3,6%)	

Qui-quadrado

Nenhuma das variáveis categóricas apresentou significância estatística.

A TAB. 12 mostra a distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclofosfamida.

Tabela 12: Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclofosfamida

Variáveis contínuas	Resposta à ciclofosfamida		
	Resposta completa ou parcial (N = 58)	**Não-resposta (N = 26)**	**p #**
Idade de início dos sintomas (anos)	2,9 (1,0 – 5,2)	2,8 (1,9 – 6,7)	0,996
Idade à admissão (anos)	4,1 (2,8 – 7,3)	4,2 (2,0 – 9,8)	0,663
Creatinina à admissão (mg/dL)	0,6 (0,4 – 0,8)	0,6 (0,4 – 0,8)*	0,934
Clearence de creatinina admissão	98,5 (79,2 – 139,2)	108,3 (78,1– 144,5)	0,511
P24h/SC à admissão	3,4 (1,8 – 6,3)	4,4 (2,1 – 6,2)	0,348
P24h à prescrição da ciclofosfamida	2,7 (0,6 – 7,4)	4,3 (2,8 – 7,7	0,075
Idade uso ciclofosfamida (anos)	6,0 (3,9 – 8,8)	4,8 (3,3 – 10,4)	0,776
Tempo entre início de corticóide e prescrição de ciclofosfamida (meses)	59,9 (16,1 – 112,4)	42,6 (15,2 – 81,1)	0,264

Mann-Whitney
*Mediana (P25 – P75)
P24h/SC: proteinúria em urina de 24 horas (g) por superfície corpórea
SC: superfície corpórea

Nenhuma das variáveis contínuas apresentou diferença com significado estatístico na análise univariada. No entanto, a proteinúria em urina de 24 horas à prescrição da CFM, com valor de p=0,075, foi incluída na análise multivariada.

Na TAB. 13 visualiza-se a distribuição das variáveis relacionadas à biópsia renal, de acordo com a resposta à ciclofosfamida.

Tabela 13: Dados histopatológicos de acordo com a resposta à CFM

Parâmetros histopatológicos	Resposta completa ou parcial	Não-resposta	p #
Idade no momento da biópsia (anos)	6,3 (4,2 – 10,5)*	5,8 (3,3 – 11)*	0,667
Percentual de glomérulos totalmente esclerosados	13,4% (5,0% – 17,2%)*	12,5% (2,9% - 18,3%)*	0,616
Percentual de glomérulos com esclerose segmentar	16,7% (12,5% - 25%)*	14,3% (10,4% - 24,1%)*	0,859
Localização da esclerose segmentar	pólo vascular: 87,9% pólo tubular: 12,1%	pólo vascular: 92% pólo tubular: 8%	0,584
Forma da lesão	clássica: 84,5% colapsante: 15,5%	clássica: 80% colapsante: 20%	0,617
Lesão do interstício-tubular	0: 1,7% / +: 69% ++: 29,3%	0: 4% / +: 52% ++: 44%	0,320
Lesão vascular	0: 53,4% / +: 39,7% ++: 6,9%	0: 64% / +: 24% ++: 12%	0,348
IMFD – IgM	negativo: 53,4% positivo: 46,6%	negativo: 48% positivo: 52%	0,649
IMFD – C'3	negativo: 56,9% positivo: 43,1%	negativo: 56% positivo: 44%	0,940
IMFD – outros	negativo: 84,5% positivo: 15,5%	negativo: 88% positivo: 12%	0,676
Matriz mesangial	sem alterações: 6,9% focal: 62,1% leve: 29,3% moderada / intensa: 1,7%	Sem alterações: 12% focal: 44% leve: 36% moderada / intensa: 8%	0,296
Celularidade mesangial	sem alterações: 6,9% focal: 63,8% leve: 29,3% moderada / intensa: 0%	Sem alterações: 12% focal: 36% leve: 48% moderada / intensa: 4%	0,071
Fibrose intersticial	sem alterações: 22,4% focal: 44,8% leve: 31% moderada/ intensa: 1,8%	Sem alterações: 20% focal: 36% leve: 32% moderada/ intensa: 12%	0,240

Atrofia tubular	sem alterações: 22,4% focal: 48,3% leve: 25,9% moderada/intensa: 3,4%	Sem alterações: 20% focal: 32% leve: 32% moderada/intensa: 16%	0,161
Envolvimento de vasos sangüíneos	sem alterações: 63,8% focal: 27,6% leve: 8,5% moderada / intensa: 0%	Sem alterações: 56% focal: 32% leve: 4% moderada / intensa: 8%	0,142

*Mediana (P25 – P75)
+ leve
++ moderada
+++ intensa
IMFD: imunofluorescência direta;
IgM: imunoglobulina M
C'3: fração 3 do complemento

As variáveis com valor p < 0,25 incluídas na análise multivariada foram: resposta inicial ao corticóide (p=0,015), sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição da ciclofosfamida (p<0,001), proteinúria de 24 horas à prescrição de ciclofosfamida (p=0,075), celularidade mesangial (p=0,071), fibrose intersticial (p=0,240), atrofia tubular (p=0,161) e envolvimento de vasos sangüíneos (p=0,142).

Após ajustamento pelo modelo de regressão logística, apenas a resposta inicial ao corticóide permaneceu significativamente associada à resposta à ciclofosfamida. Os pacientes com córtico-resistência inicial tiveram 3,8 vezes mais chances de não responderem à ciclofosfamida. Ao acrescentar na análise a variável "sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição da CFM", esta variável permaneceu como a única estatisticamente relacionada à reposta à droga e, neste caso, os pacientes córtico-resistentes no momento da prescrição de CFM tiveram 15,7 vezes mais chances de não responderam ao tratamento (TAB. 14).

Tabela 14: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão e sensibilidade ao corticóide antes da prescrição da CFM (n=84)

Variável	Coeficiente	Erro-padrão	OR	IC95%	p
Reposta inicial ao corticóide	1,35	0,49	3,8	1,4 – 10,1	0,006
Sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição de CFM	2,756	0,675	15,7	4,2 – 59,0	0,000

As complicações decorrentes do uso de ciclofosfamida foram pouco freqüentes neste estudo. Infecções recorrentes ocorreram em seis (5,3%) pacientes, leucopenia leve em quatro (3,5%) dos pacientes com recuperação rápida após suspensão da droga e dois casos de alopécia.

Dos pacientes desta casuística, 19 foram submetidos a um segundo ciclo de ciclofosfamida associado ou não à pulsoterapia com metilprednisolona. As indicações do segundo ciclo de ciclofosfamida foram as mesmas do primeiro ciclo: recidivas freqüentes em córtico-sensíveis, córtico-dependência e córtico-resistência (TAB. 15).

Tabela 15: **Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida de acordo com a resposta inicial ao corticóide**

Sensibilidade inicial ao corticóide	**Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida (CFM)**			**p #**
	Remissão completa ou parcial N (%)	**Não-resposta N (%)**	**Total N (%)**	0,658
Córtico-sensível	6 (31,6%)	2 (10,5%)	8 (42,1%)	
Córtico-resistente	6 (31,6%)	5 (26,3%)	11 (57,9%)	
Total	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)	

Qui-quadrado

Não houve diferença estatística entre os pacientes córtico-sensíveis e córtico-resistentes em relação à resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida.

Foi avaliada a relação entre a resposta ao primeiro e ao segundo ciclo de ciclofosfamida (TAB. 16).

Tabela 16: Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida de acordo com a resposta ao primeiro ciclo

Resposta ao primeiro ciclo de ciclofosfamida	Resposta ao segundo ciclo de ciclofosfamida			p #
	Remissão completa ou parcial N (%)	**Não-resposta N (%)**	**Total N (%)**	0,170
Resposta completa ou parcial	8 (42,1%)	2 (10,5%)	10 (52,6%)	
Não-resposta	4 (21,1%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)	
Total	12 (63,2%)	7 (46,8%)	19 (100%)	

Qui-quadrado

Dos 19 pacientes submetidos ao segundo ciclo de ciclofosfamida, 12 apresentaram resposta parcial ou completa (63,2%), sendo que quatro destes não tiveram resposta ao primeiro ciclo. Não houve relação estatística entre as respostas ao primeiro e segundo ciclos de ciclofosfamida.

5.4. Fatores preditores da resposta à ciclosporina

Nesta casuística, 27 pacientes fizeram uso de ciclosporina. A distribuição dos pacientes que fizeram uso de ciclosporina de acordo com a sensibilidade inicial ao corticóide está apresentada na TAB. 17.

Tabela 17: Resposta à ciclosporina de acordo com sensibilidade inicial ao corticóide

Sensibilidade inicial ao corticóide	**Resposta à ciclosporina**			**p #**
	CsA-sensível N (%)	**CsA-resistente N (%)**	**Total N (%)**	0,302
Córtico-sensível	10 (37%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	
Córtico-resistente	12 (44,5%)	4 (14,8%)	16 (50,3%)	
Total	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27 (100%)	

Qui-quadrado

No momento da prescrição da ciclosporina, 10 pacientes eram córtico-sensíveis e 17 córtico-resistentes. As indicações para sua prescrição foram a córtico-dependência a altas doses de corticóide (10) e córtico-resistência (17) no momento da prescrição da droga (TAB. 18).

Tabela 18: Sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição de ciclosporina

Sensibilidade ao corticóide logo antes da prescrição da ciclosporina	**Resposta à ciclosporina**			**p #**
	CsA-sensível N (%)	**CsA-resistente N (%)**	**Total N (%)**	0,077
Córtico-sensível	10 (37%)	0	10 (37%)	
Córtico-resistente	12 (44,5%)	5 (18,5%)	17 (63%)	

Total	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27 (100%)

Qui-quadrado

Após o uso da ciclosporina, 22 pacientes (81,5%) entraram em remissão: todos os córtico-sensíveis e 12 (44,4%) córtico-resistentes. Houve tendência à diferença estatística para resposta à ciclosporina entre os córtico-sensíveis e os córtico-resistentes (p=0,077). O baixo número de pacientes que fizeram uso da CsA provavelmente contribuiu para que a diferença não fosse significativa para um intervalo de confiança de 95%. Esta variável foi também incluída na análise multivariada.

5.4.1.Distribuição das variáveis de acordo com resposta à ciclosporina

Os pacientes que fizeram uso da ciclosporina foram classificados em ciclosporina-sensíveis e ciclosporina-resistentes. As TAB. 19, 20 e 21 mostram as diferenças entre os grupos para as variáveis estudadas.

Na TAB. 19 verifica-se a distribuição das variáveis categóricas, de acordo com a resposta à ciclosporina.

Tabela 19: Distribuição das variáveis categóricas de acordo com resposta à ciclosporina

Variáveis categóricas		**Resposta à ciclosporina**			**p #**
		Resposta completa ou parcial N (%)	**Não-resposta N (%)**	**Total N (%)**	
Sexo	Masculino	16 (59,3%)	3 (11,1%)	19 (70,4%)	0,616
	Feminino	6 (22,2%)	2 (7,4%)	8 (29,6%)	
Cor	Branco	7 (25,9%)	3 (11,1%)	10 (37%)	0,326
	Não-branco	15 (55,6%)	2 (7,4%)	17 (63%)	
Hematúria à admissão	Sim	13 (48,2%)	3 (11,1%)	16 (59,3%)	0,97
	Não	9 (33,3%)	2 (7,4%)	11 (40,7%)	
Hipertensão à admissão	Sim	10 (37%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	0,296
	Não	12 (44,5%)	4 (14,8%)	16 (59,3%)	
Década de Admissão	70	0	0	0	0,139
	80	3 (11,1%)	0	3 (11,1%)	
	90	15 (55,6%)	2 (7,4%)	17 (63%)	
	2000	4 (14,8%)	3 (11,1%)	7 (25,8%))	

Qui-quadrado

Entre as variáveis categóricas, somente a década de admissão apresentou valor de p menor que 0,25, sendo incluída na análise multivariada.

A distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclosporina está descrita na TAB. 20.

Tabela 20: **Distribuição das variáveis contínuas de acordo com a resposta à ciclosporina**

Variáveis contínuas	**CsA-sensíveis N = 22**	**CsA-resistentes N = 5**	**p #**
Idade início dos sintomas (anos)	2,8 (2,0 – 6,4)*	12,4 (2,9 – 13,5)*	0,146
Idade à admissão (anos)	4,7 (2,9 – 8,3)*	12,8 (6,3 – 13,8)*	0,129
Creatinina à admissão (mg/dL)	0,5 (0,3 – 0,8)*	0,5 (0,5 – 1,1)*	0,284
Clearence de creatinina admissão (mL/min/1,73m^2)	135.9 (89,2 – 166,7)*	110,7 (94,5– 153,5)*	0,786
P24h / SC	2,2 (1,1 – 4,4)*	5,6 (4,6 – 13,6)*	0,045
P24h pré administração de CsA	2,1 (0,9 – 4,4)*	6,7 (5,6 – 9,1)*	0,022
Idade do uso CsA (anos)	10,2 (5,6 – 12,4)*	13,3 (7,2 – 16,4)*	0,232
Tempo entre início de corticóide e prescrição de CsA (meses)	116,1 (50,8 – 204,4)*	18,2 (7,9–216,3)*	0,411

Mann-Whitney
*Mediana (P25 – P75)
P24h/SC: proteinúria em urina de 24 horas (g) por superfície corpórea
SC: superfície corpórea

A proteinúria 24 horas por superfície corpórea à admissão (0,045) e a proteinúria logo antes da administração da ciclosporina (p=0,022) foram as únicas variáveis que apresentaram associação com a resposta à ciclosporina na análise univariada. As variáveis idade de início dos sintomas, idade à admissão no serviço e idade ao uso da ciclosporina apresentaram $p < 0,25$ e foram incluídas na análise multivariada.

Os dados histopatológicos foram estratificados de acordo com a resposta à ciclosporina, conforme a TAB. 21.

Tabela 21: Dados histopatológicos relacionados à resposta à ciclosporina

Parâmetros histopatológicos	CsA-sensíveis	CsA-resistentes	p #
Idade à biópsia (anos)	5,6 (3,7 – 11,5)*	13,3 (6,5 – 14,3)*	0,261
Percentual de glomérulos totalmente esclerosados	13,3% (5,8% - 22,6%)*	16,7% (2,4% - 25%)*	0,759
Percentual de glomérulos com esclerose segmentar	14,3% (12,9% - 21,5%)*	16,7% (4,9% - 40,3%)*	0,619
Localização da esclerose segmentar	Pólo vascular: 85,7% Pólo tubular: 14,3%	pólo vascular: 100% pólo tubular: 0%	0,369
Forma da lesão	clássica: 76,2% colapsante: 23,8%	clássica: 80% colapsante: 20%	0,856
Lesão interstício-tubular	0:4,8%/+:61,9%/++ :33,3%	0:0%/ +: 80% / ++:20%	0,714
Lesão vascular	0:66,6%/ +:28,6% / ++: 4,8	0:80%/ +: 20% / ++: 0%	0,798
IMFD – IgM	negativo: 95,2% positivo: 4,8%	negativo: 100% positivo: 0%	0,619
IMFD – C'3	negativo: 95,2% positivo: 4,8%	negativo: 100% positivo: 0%	0,619
IMFD – outros	negativo: 81% positivo: 19%	negativo: 80% positivo: 20%	0,961
Matriz mesangial	sem alterações: 14,2% focal: 61,5% leve: 9,5% moderada / intensa: 4,8%	Sem alterações: 20% focal: 80% leve: 0% moderada / intensa: 0%	0,840
Celularidade mesangial	sem alterações: 14,3% focal: 76,2% leve: 9,5% moderada / intensa: 0%	Sem alterações: 20% focal: 80% leve: 0% moderada / intensa: 0%	0,752
Fibrose intersticial	sem alterações: 42,9% focal: 42,9% leve: 14,2% moderada/ intensa: 0%	Sem alterações: 40% focal: 60% leve: 0% moderada/intensa: 0%	0,613
Atrofia tubular	sem alterações: 42,9% focal: 38,1% leve: 9,5% moderada/intensa: 9,5%	Sem alterações: 40% focal: 60% leve: 0% moderada/intensa: 0%	0,701
Envolvimento vasos sangüíneos	sem alterações: 66,7% focal: 33,3% leve: 0% moderada / intensa: 0%	Sem alterações: 80% focal: 20% leve: 0% moderada / intensa: 0%	0,562

*Mediana (P25 – P75)
+ leve
++ moderada
+++ intensa
IMFD: imunofluorescência direta
IgM: imunoglobulina M
C'3: fração 3 do complemento

Nenhuma das alterações histopatológicas apresentou relação com a resposta à ciclosporina.

Após ajustamento pelo modelo de regressão logística, apenas a proteinúria de 24 horas à admissão permaneceu significativamente associada à resposta à ciclosporina. A idade à admissão no serviço apresentou tendência à associação (TAB. 22).

Tabela 22: Modelo multivariado baseado nas variáveis à admissão (n=27)

Variável	Coeficiente	Erro-padrão	OR	IC95%	p#
Proteinúria 24h admissão / SC	0,25	0,12	1,3	1,01 – 1,06	0,037
Idade à admissão no GRIM	0,227	0,123	1,26	0,986 – 1,60	0,065

SC: superfície corpórea

5.5. Fatores preditores da resposta à pulsoterapia com metilprednisolona

Foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona 16 pacientes, sendo 81% deles córtico-resistentes iniciais. Sete apresentaram remissão parcial ou completa (43,8%). Não houve diferença estatística entre os córtico-resistentes e córtico-sensíveis para a resposta à pulsoterapia (TAB. 23).

Tabela 23: **Resposta à pulsoterapia com metilprednisolona**

Sensibilidade inicial ao corticóide	Resposta à pulsoterapia			p #
	Remissão completa ou parcial N (%)	Não-resposta N (%)	Total N (%)	0,550
Córtico-sensível	2 (12,5%)	1 (6,2%)	3 (18,7%)	
Córtico-resistente	5 (31,3%)	8 (50%)	13 (81,3%)	
Total	7 (43,8%)	9 (56,2%)	16 (100%)	

Qui-quadrado

Houve grande variação na administração da pulsoterapia com metilprednisolona nos pacientes. Alguns deles usaram por curto período de tempo, enquanto outros completaram o protocolo de Mendoza, o que impossibilitou a análise da resposta a esse tratamento.

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a prescrição da pulsoterapia foi de 4,2 anos (1,5–5,8) e a mediana de tempo de uso de metilprednisolona foi de 81,1 semanas (59,2–140).

5.6. Tacrolimus e micofenolato mofetil

Quatro pacientes deste estudo fizeram uso de micofenolato mofetil (MMF). Todos eram inicialmente córtico-resistentes e não apresentaram remissão com ciclosporina. Entre eles, apenas um apresentou remissão com o uso de MMF e outro apresentou redução parcial da proteinúria.

O tacrolimus foi prescrito para quatro pacientes. Dois deles já haviam usado MMF sem resposta. Nenhum apresentou remissão com tacrolimus, mas três deles tiveram redução parcial da proteinúria.

5.7. Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Os IECAs foram usados por 65 pacientes. A redução da proteinúria foi observada em 27 (41,5%) casos. No entanto, alguns destes estavam em uso concomitante de outros imunossupressores, o que impediu de atribuir a redução da proteinúria somente ao IECA.

5.8. Evolução dos pacientes ao longo do seguimento

As características dos pacientes avaliados à admissão no serviço foram analisadas de forma contínua ao longo do seguimento. No momento da última evolução, as variáveis mostraram diferenças em relação à admissão.

Dos 53 pacientes hipertensos à admissão, 16 tornaram-se normotensos sem necessidade de uso de anti-hipertensivos. No entanto, 21 (35%) que eram normotensos à admissão desenvolveram hipertensão arterial.

Ao longo do seguimento, 11 pacientes (9,7%) foram transferidos para outros serviços e 23 (20,3%) abandonaram o tratamento (perda); 25 (22,1%) evoluíram com piora da função renal, sendo que três continuam em tratamento conservador, dois abandonaram o serviço, 10 (8,8%) encontram-se em tratamento hemodialítico e apenas um em diálise peritoneal. Quatro (3,5%) dos que estavam em hemodiálise foram transplantados. Oito (7%) faleceram, cinco deles (4,4%) com doença renal terminal: um em diálise peritoneal (CAPD),

dois em hemodiálise e dois em tratamento conservador. A FIG. 1 mostra esquematicamente essa evolução.

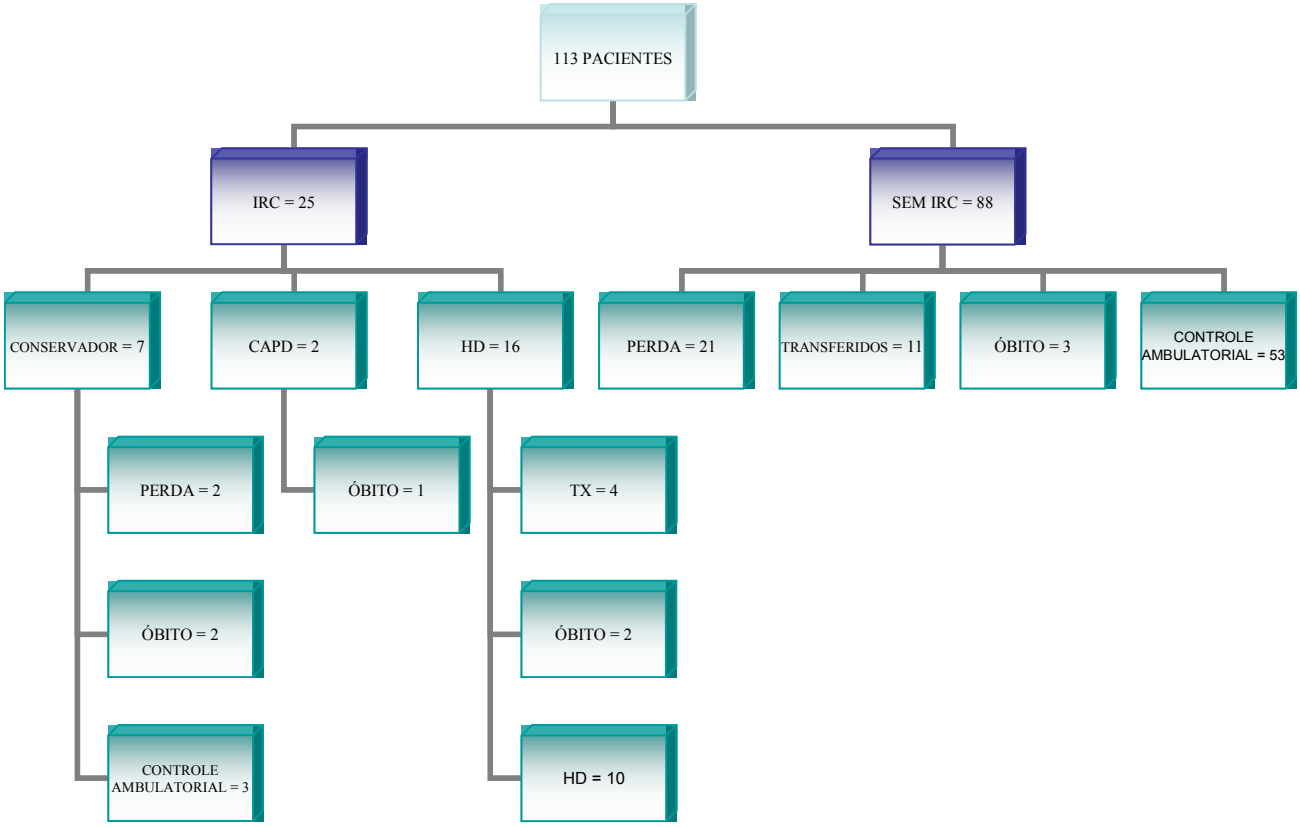

Figura 1: Evolução dos pacientes ao longo do seguimento.

Ainda há 53 pacientes (47%) em acompanhamento no serviço de nefrologia pediátrica com função renal preservada; 16 estão sem medicação e em remissão da doença e 11 fazem uso somente de IECAs. Na última avaliação clínica, 16 estavam em uso de prednisona, 10 em uso de ciclosporina e um usava ciclofosfamida. Dois pacientes estavam em uso de MMF e um em uso de tacrolimus (GRÁF. 1).

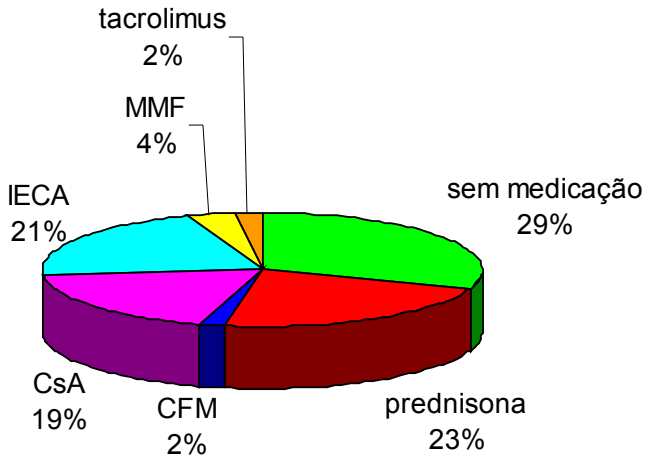

Gráfico 1: Tratamento atual dos pacientes em controle no serviço (n=53).

5.9. Análise de sobrevida

A sobrevida renal considerada *clearence* de creatinina superior a 50 mL/min/1,73m^2 foi significativamente maior no grupo de pacientes córtico-sensíveis, sendo de 93,6% em cinco anos, 92% em nove anos e 75% em 20 anos. Nos córtico-resistentes, a sobrevida renal foi de 76% em cinco anos e 58% em 10 anos (p=0,0002 - *log rank*).

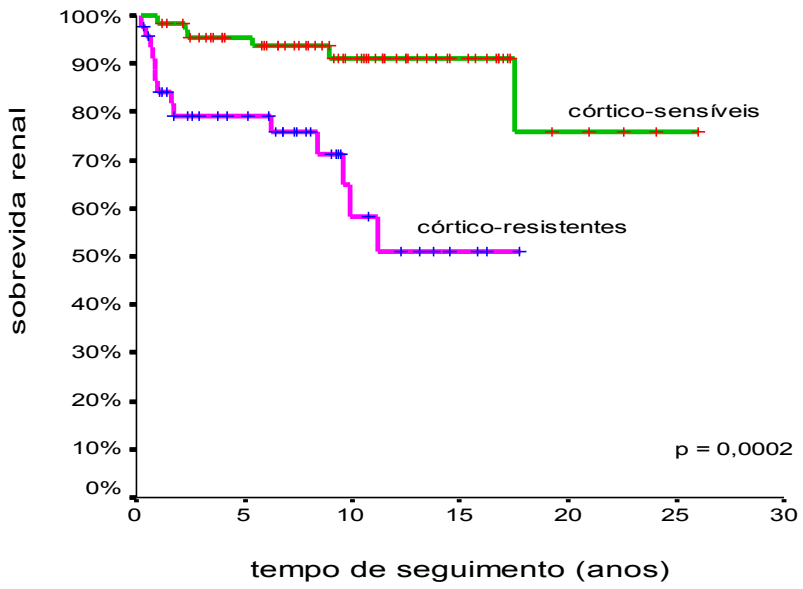

Gráfico 2: Sobrevida renal de acordo com a resposta ao corticóide.

5.9.1.Influência do uso da ciclofosfamida na sobrevida renal

A sobrevida renal foi melhor nos pacientes que apresentaram resposta à ciclofosfamida (96% em dois anos e 77% em 17 anos), em relação aos que não responderam (95% aos dois anos e 42% aos 11 anos).

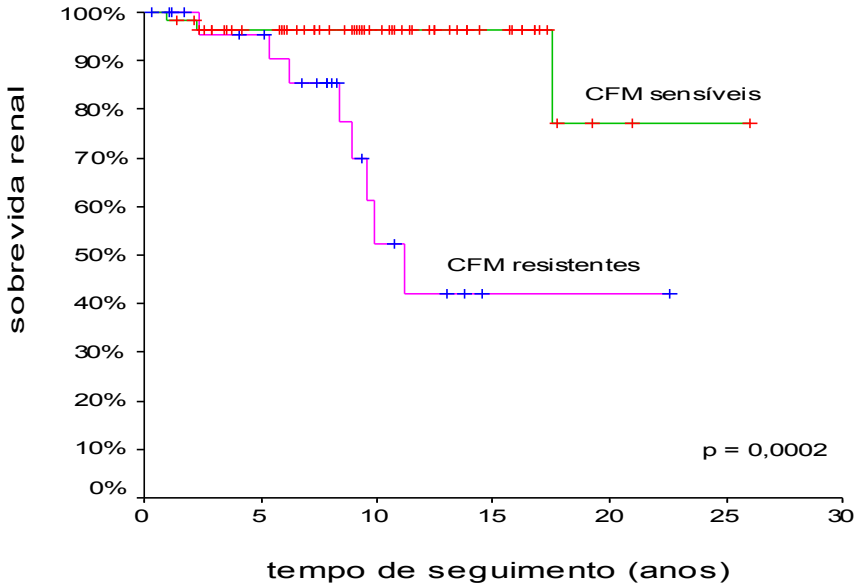

Gráfico 3: Sobrevida renal de acordo com reposta à ciclofosfamida.

Entre os pacientes córtico-resistentes, aqueles que responderam parcialmente ou entraram em remissão com ciclofosfamida não evoluíram para doença renal terminal. Os que não responderam ao tratamento com ciclofosfamida apresentaram sobrevida renal de 90% em cinco anos e 30% em 11 anos (GRÁF. 4).

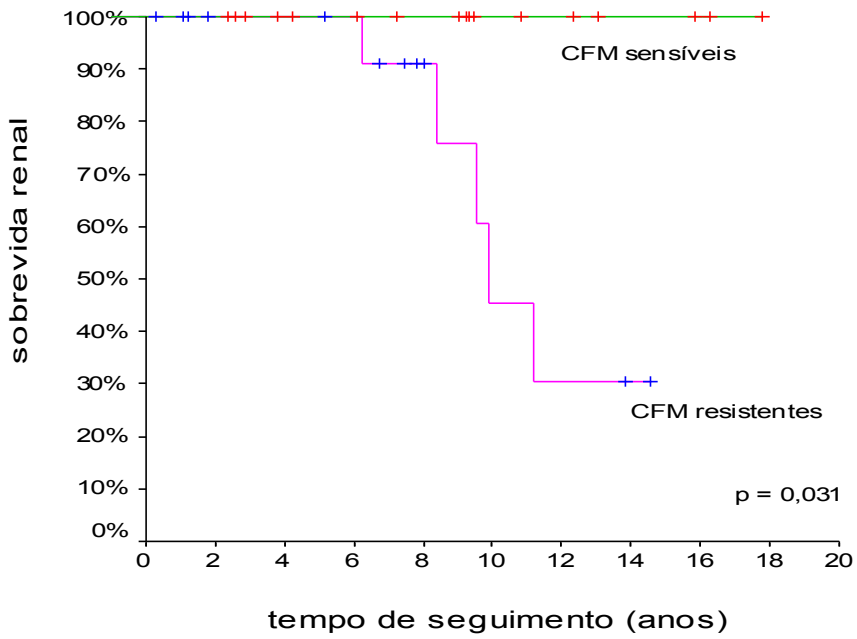

Gráfico 4: Sobrevida renal dos pacientes córtico-resistentes de acordo com a resposta à ciclofosfamida.

Entre os pacientes córtico-sensíveis, a resposta à ciclofosfamida também esteve relacionada à maior sobrevida renal, sendo 75% em 17 anos para aqueles que entraram em remissão, 78% em sete anos para os que apresentaram resposta parcial e 63% em nove anos para os que não apresentaram resposta (GRÁF. 5).

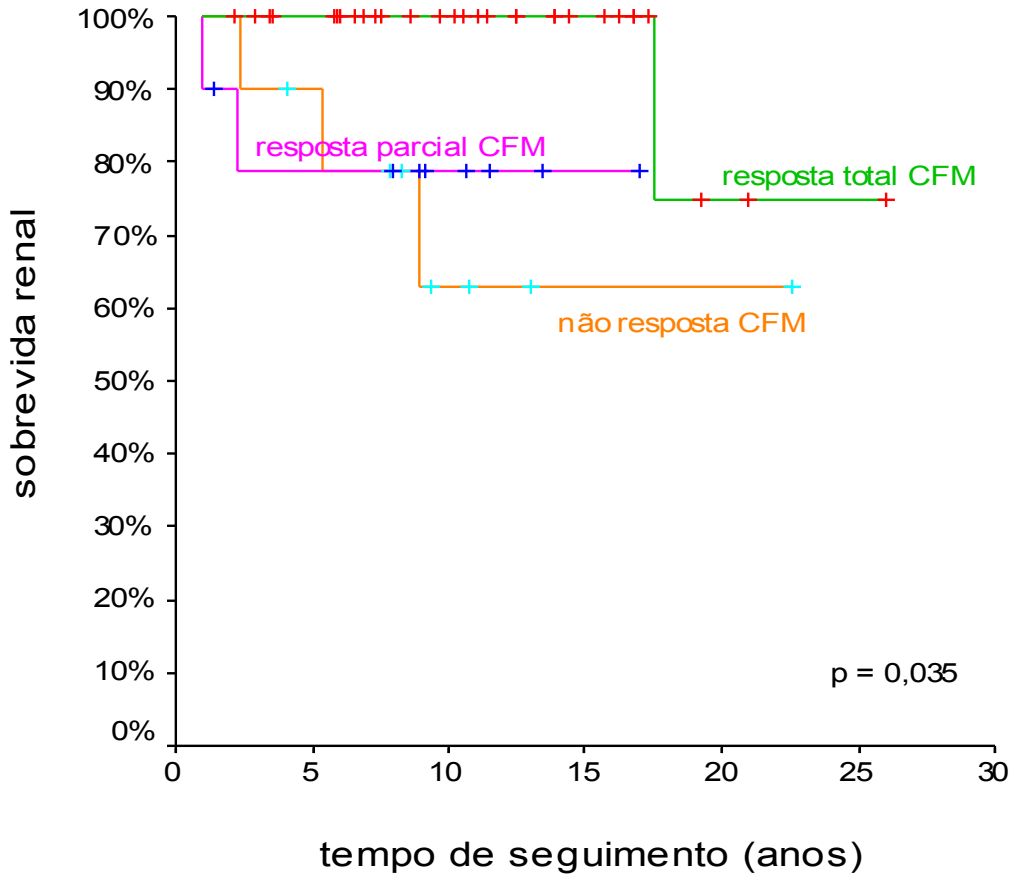

Gráfico 5: Sobrevida renal de pacientes córtico-sensíveis de acordo com a resposta à ciclofosfamida.

5.9.2.Influência da resposta à ciclosporina na sobrevida renal

A sobrevida renal foi de 86% em nove anos para os pacientes que responderam à ciclosporina e apenas 25% em três anos para os que não responderam (GRÁF. 6).

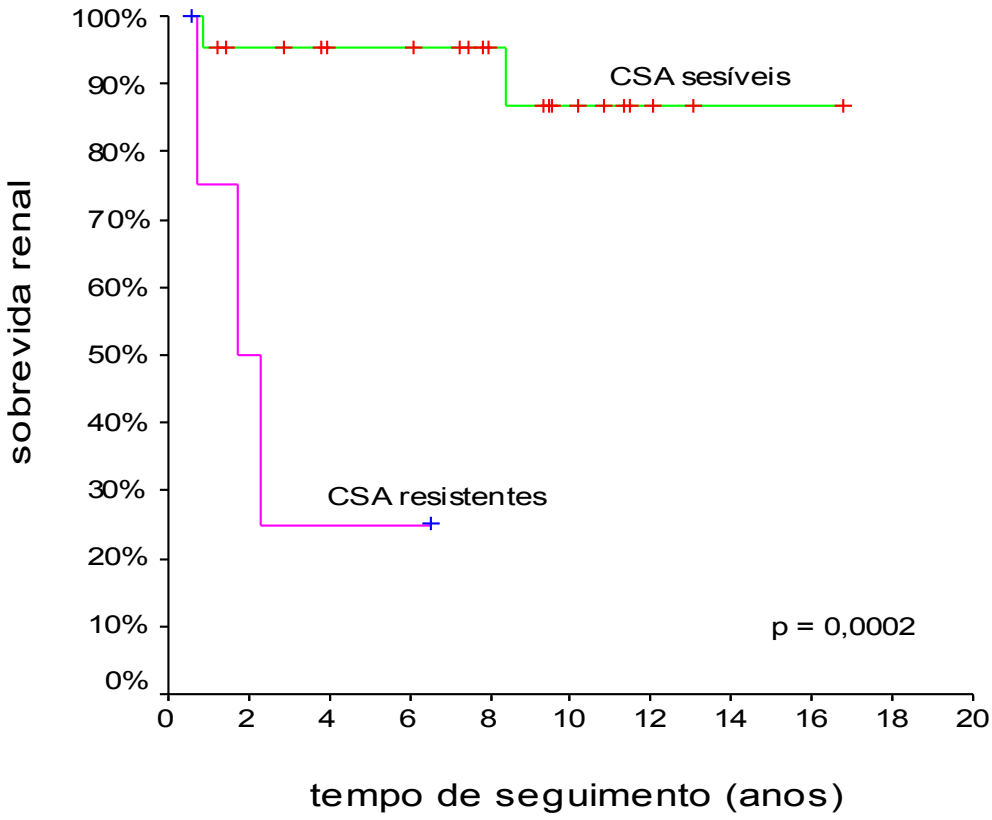

Gráfico 6: Sobrevida renal de acordo com a resposta à ciclosporina.

6. DISCUSSÃO

A glomeruloesclerose segmentar e focal é a doença glomerular primária que mais freqüentemente leva à doença renal crônica terminal (DRCT) na criança. Cerca de 40 a 80% dos pacientes não respondem à terapia com corticóides e apresentam risco mais elevado de progressão para DRCT. Nesses pacientes, a indução de remissão completa ou parcial da proteinúria por outros agentes imunossupressores pode melhorar ou manter estável a função renal (THOMAS, 2006; TROYANOV *et al.*, 2005).

O presente estudo consistiu na avaliação de parâmetros clínicos, laboratoriais e de biópsia renal associados à resposta ao tratamento em crianças e adolescentes portadoras de GESF, atendidas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UNP–HC–UFMG).

A Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG funciona como um centro de referência para crianças com doenças renais, recebendo pacientes de todo o estado de Minas Gerais e de outros estados do Brasil.

Vários pacientes desta casuística iniciaram tratamento do primeiro episódio de SN em suas regiões de origem e foram encaminhados para o serviço quando apresentaram resposta desfavorável indicando não se tratar de glomerulonefrite por lesões mínimas. Somam-se ainda as dificuldades financeiras, de transporte e culturais de residentes em cidades no interior de Minas Gerais, que contribuem para a demora do atendimento especializado das crianças que são encaminhados após primeira avaliação na cidade de origem. Esses fatores possivelmente explicam a diferença entre a idade do início dos sintomas nefróticos e a idade à admissão no serviço.

Apesar do encaminhamento mais tardio dos pacientes, a grande maioria (84%) foi admitida no serviço com função renal preservada e *clearence* de creatinina superior a 70 mL/min/1,73m^2. A creatinina sérica e o *clearence* de creatinina calculado pela fórmula de Schwartz (SCHWARTZ *et al*., 1976; SCHWARTZ; GAUTHIER, 1985) à admissão no serviço não mostraram relação com a resposta aos esquemas imunossupressores (corticoterapia - TAB. 4; ciclofosfamida - TAB. 12; ciclosporina - TAB. 20). Em estudo realizado em adultos, Rydell *et al.* (1995) mostraram que um aumento na creatinina sérica no início do tratamento estaria relacionado à progressão para doença renal terminal, fato não confirmado no presente estudo.

Apesar da hipertensão arterial (HA) ser, reconhecidamente, um fator de risco para a progressão das doenças renais (FOGO, 2007), no presente estudo a HA à admissão não foi uma

variável relacionada à resposta terapêutica ou ao prognóstico (TAB. 3, 11, 19). A prevalência de HAS à admissão era de 46,9% e no final do estudo de 53,1%. No entanto, dos 53 pacientes hipertensos à admissão, 16 tornaram-se normotensos, o que levou à suspensão da administração de anti-hipertensivos, enquanto 21 (35%) que eram normotensos à admissão desenvolveram hipertensão arterial.

Outras publicações também não destacam hipertensão arterial como fator de risco para pior prognóstico (ABEYAGUNAWARDENA *et al.;* 2007; PAIK *et al.,* 2007; *SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP*, 1985). Todos os hipertensos receberam terapia anti-hipertensiva, com o uso preferencial de IECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), mas também foi usada nifedipina e, com menos freqüência, os demais anti-hipertensivos. É possível que o controle da pressão arterial dos pacientes com os medicamentos anti-hipertensivos tenha contribuído para que esta variável não se associasse à pior resposta terapêutica e/ou prognóstico.

Tem sido observado que crianças que desenvolvem GESF são mais velhas que aquelas com síndrome nefrótica por lesões mínimas (SNLM). Boyer, Moulder e Somers (2007), em estudo realizado com 193 crianças, sendo 48 delas (24,9%) portadoras de GESF e 145 portadoras de SNLM - todos os diagnósticos confirmados por biópsia renal - mostraram mediana de idade de início dos sintomas de 2,9 anos na SNLM e de 5,7 anos na GESF. Esse mesmo estudo evidenciou também maior idade de início dos sintomas nos pacientes córtico-resistentes (7,7 $\pm$ 5,2 anos) em comparação aos córtico-sensíveis (4,7 $\pm$ 3,3 anos; p=0,07).

Os dados da literatura relatam que cerca de 60 a 80% das crianças tiveram o primeiro episódio de SN abaixo de seis anos de idade. Aproximadamente 79,6% dos pacientes com diagnóstico de SNLM e 50% dos pacientes portadores de GESF tinham menos de seis anos ao início dos sintomas. A idade média ao diagnóstico foi de três anos para SNLM e seis anos para GESF. O aumento na idade diminuiu a probabilidade do diagnóstico de SNLM e aumentou a probabilidade de GESF (ISKDC, 1978; SOROF *et al.,* 1998).

No presente estudo, embora todos os pacientes tivessem o diagnóstico de GESF, a idade de início dos sintomas foi uma das variáveis implicadas na resposta à corticoterapia, com valor p=0,231 na análise univariada e p=0,034 na análise multivariada (intervalo de confiança - IC 95%: 1,101-1,269 – TAB. 4 e 6). Para cada aumento de um ano na idade de início dos sintomas da síndrome nefrótica, ocorreu redução de aproximadamente 3% na chance de resposta à corticoterapia (TAB. 7). Este dado é compatível com os publicados na literatura, que evidenciaram relação entre maior idade e córtico-resistência. A idade do início dos sintomas não apresentou relação com a resposta à ciclofosfamida e, para a resposta à ciclosporina, a

idade foi uma variável com tendência à associação estatística (p=0,065) na análise multivariada (TAB. 22). No entanto, com um número mais alto de pacientes tratados com ciclosporina, a resposta terapêutica provavelmente se associará com a idade de início dos sintomas.

A hematúria na síndrome nefrótica varia de acordo com o diagnóstico etiológico. Segundo dados do ISKDC (1978), hematúria acima de 100.000 células/m^2/h em primeira amostra de urina matinal ocorreu em 22,7% dos pacientes com SNLM, 48,4% dos pacientes com GESF e 58,8% dos pacientes com glomerulonefrite membrano-proliferativa. A presença de hematúria é universalmente aceita como fator de risco para diagnóstico de GESF, mas não tem sido apontada como fator de pior prognóstico (ABEYAGUNAWARDENA *et al.,* 2007; EDDY; SYMMONS, 2003; PAIK *et al.,* 2007; *SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP,* 1985).

Huang *et al.* (2004) verificaram que crianças portadoras de GESF com hipercelularidade mesangial apresentaram hematúria mais freqüentemente. No presente estudo, a existência de hematúria à admissão foi uma das variáveis implicadas na resposta à corticoterapia, com valor de p<0,001 na análise univariada e p=0,001 na análise multivariada (IC 95%: 1,711-9,02; TAB. 3 e 6). A existência de hematúria à admissão associou-se à redução na chance de resposta ao corticóide em cerca de 30% para crianças da mesma idade (TAB. 7), mas não foi associada às respostas à ciclofosfamida e ciclosporina.

A proteinúria à admissão mais baixa associou-se à melhor resposta tanto à corticoterapia quando à ciclosporina no presente estudo. No caso da corticoterapia, a proteinúria de 24 horas à admissão foi significativamente associada à resposta na análise univariada (TAB. 4), enquanto para o tratamento com ciclosporina a proteinúria de 24 horas mais baixa foi relacionada à resposta, inclusive na análise multivariada (TAB. 20 e 22). No entanto, a relação entre resposta ao tratamento e a proteinúria em urina de 24 horas não foi descrita em outros trabalhos. É possível que o fato de os pacientes terem sido tratados inicialmente fora do serviço e encaminhados quando apresentaram resultado desfavorável possa ter influenciado esta variável. Alguns pacientes córtico-sensíveis ou córtico-dependentes podem ter sido admitidos com proteinúria mais baixa que os córtico-resistentes. Uma vez que a resposta à ciclosporina foi relacionada à resposta ao corticóide, o mesmo deve ter ocorrido na análise da relação entre proteinúria e resposta à CsA.

6.1. Resposta à corticoterapia

O início do uso de corticóides no tratamento da síndrome nefrótica na década de 1950 resultou em resolução da proteinúria em diversos pacientes, com redução na mortalidade de 67% no período pré-corticóide para aproximadamente 9% (ARNEIL; LAM*,* 1966).

Apesar da corticoterapia ser considerada de primeira linha para os pacientes com GESF, a literatura mostra índice de remissão completa de apenas 30% (EDDY; SYMONS, 2003; ISKDC, 1981). Ainda assim, a resposta favorável à corticoterapia é considerada fator de bom prognóstico, mesmo quando uma resposta inicial é seguida de córtico-resistência após recidivas freqüentes (GIPSON *et al.,* 2007). A córtico-sensibilidade é um importante fator preditor de sobrevida renal para pacientes com GESF, sendo que aqueles que atingem remissão da proteinúria têm desfecho semelhante aos pacientes com SNLM (MEYRER, 2004). No presente estudo, os pacientes córtico-sensíveis também apresentaram melhor preservação da função renal em relação aos córtico-resistentes, com sobrevida renal (considerada como *clearence* de creatinina superior a 50 mL/min/1,73m^2) de 93,6% para os córtico-sensíveis e de 76% para os córtico-resistentes em cinco anos (p=0,0002; GRÁF. 2).

De acordo com o ISKDC (1981), 78,1% das crianças com síndrome nefrótica exibiram resposta à prednisona após oito semanas de uso, mas apenas 29,7% dos pacientes com GESF foram córtico-sensíveis.

Em estudo realizado pelo *Southwest Pediatric Nephrology Study Group* (1985) com 75 crianças portadoras de GESF, entre as 56 que receberam corticóides, apenas 16 (28,6%) tiveram remissão da proteinúria. Nesse estudo, a resposta ao corticóide não foi fator de melhor prognóstico para os pacientes. Em revisão de 12 trabalhos incluindo 378 crianças portadoras de GESF com média de seguimento de 5,8 anos e dados coletados por período superior a 20 anos, 71% das crianças não apresentaram resposta, 3% resposta parcial e apenas 25% tiveram remissão completa da proteinúria em resposta à corticoterapia, administrada de acordo com as recomendações do ISKDC (KORBET; SCHWARTZ; LEWIS, 1994). Estudo recente realizado em Boston (EUA) relata córtico-sensibilidade em apenas 24% dos pacientes portadores de GESF (BOYER; MOULDER; SOMERS*,* 2007).

Todos os pacientes do presente estudo receberam corticoterapia. Verificou-se que 42 (37,2%) entraram em remissão, 25 (22,1%) apresentaram resposta parcial e 46 (40,7%) não responderam e foram considerados córtico-resistentes. Os córtico-sensíveis foram submetidos à biópsia renal porque apresentaram recidivas freqüentes ou porque se tornaram córtico-dependentes de altas doses de corticóides ou córtico-resistentes durante o seguimento. O

percentual de resposta dos pacientes à corticoterapia foi superior ao da maioria dos estudos e comparável somente com a pesquisa canadense, que mostrou remissão em 42% dos pacientes (CATTRAN; RAO, 1998). Dois outros trabalhos realizados no Brasil com portadores de GESF descreveram córtico-sensibilidade de 25,3% no estudo paulista (ANDRADE *et al.*, 2006) e de 35,2% no estudo baiano (MARTINELLI *et al.*, 2004).

Ponticelli *et al.* (1999) obtiveram resposta completa ou parcial da proteinúria e estabelailização da função renal em cerca de 70% dos pacientes ao aumentarem o tempo de tratamento com corticóides para 16 a 75 semanas de uso. Outros autores também referiram melhor resposta (30 a 60%) com a corticoterapia prolongada (AGARWAL *et al.,* 1993; BANFI *et al.,* 1991; KORBET; SCHWARTZ; LEWIS, 1994; PEI *et al.*, 1987; TROYANOV *et al.,* 2005).

A corticoterapia prolongada vem sendo considerada importante tanto na indução como na manutenção de remissão da proteinúria. O tempo médio para remissão da síndrome nefrótica, quando ocorre, é de três a quatro meses ou até seis meses após o início da corticoterapia. Portanto, os estudos com pacientes portadores de SN córtico-resistente em adultos recomendam prolongar por quatro a seis meses o tempo de tratamento com corticóides para definir-se a sensibilidade à medicação (PONTICELLI *et al.*, 1999; THOMAS, 2006).

No presente estudo, por se tratar-se de análise retrospectiva que incluiu pacientes desde a década de 1970, a maioria usou o esquema clássico do ISKDC (1978) e poucos usaram corticoterapia prolongada antes de serem considerados córtico-resistentes.

Como descrito na literatura, também na presente pesquisa os pacientes córtico-sensíveis apresentaram sobrevida renal superior à dos pacientes córtico-resistentes (GRAF. 2), reforçando o conceito de que a córtico-sensibilidade total ou parcial é o parâmetro mais importante relacionado à sobrevida renal.

6.2. Resposta à ciclofosfamida

A ciclofosfamida tem sido usada em crianças com síndrome nefrótica desde a década de 1950. As indicações para seu emprego são córtico-dependência e recidivas freqüentes em pacientes córtico-sensíveis, enquanto para pacientes córtico-resistentes não parece trazer grande benefício (MEYRIER, 2004).

O ISKDC publicou investigação realizada entre junho de 1974 e junho de 1980, com 60 crianças portadoras de GESF córtico-resistente. Dessas crianças, 25 foram tratadas somente com prednisona (40 mg/m^2) em dias alternados e outras 35 com o mesmo esquema de

prednisona, associada a 2,5 mg/kg diários de ciclofosfamida por 90 dias. Durante o período de um ano de seguimento não houve diferença estatística entre o grupo que usou somente prednisona e o que usou prednisona + ciclofosfamida, no que diz respeito à redução da proteinúria e sobrevida renal. Os autores concluíram não haver benefício no uso de ciclofosfamida para pacientes portadores de GESF córtico-resistentes (TARSHISH *et al.,* 1996).

Abeyagunawardena *et al.* (2007) administraram ciclofosfamida como o primeiro agente citotóxico em 51 crianças córtico-resistentes e obtiveram remissão em 22 (43,1%). A duração dessa remissão variou de oito a 78 meses, com média de 46 meses. Segundo os autores, esta resposta satisfatória à CFM em crianças córtico-resistentes justificou o emprego da droga nesse grupo.

Martinelli *et al.* (2004) estudaram 30 pacientes córtico-sensíveis com recidivas freqüentes e córtico-resistentes (adultos e crianças). Metade dos pacientes recebeu somente prednisona e a outra metade prednisona + CFM, de acordo com o esquema preconizado pelo ISKDC (TARSHISH *et al.,* 1996). Remissão completa ou parcial foi observada em 35,2% dos que usaram somente prednisona e 46,7% dos que fizeram o uso da terapia mista. Quando analisados separadamente, a remissão nos córtico-resistentes foi de apenas 33,3% ao usarem terapia mista. A persistência de proteinúria nefrótica e a progressão para doença renal crônica foram observadas com mais freqüência no grupo que não usou CFM. Os autores concluíram que a ciclofosfamida associada à prednisona é uma alternativa para o tratamento de pacientes portadores de GESF primária córtico-resistente. No entanto, esses resultados devem ser confirmados com estudos controlados usando CFM e placebo (MARTINELLI *et al.,* 2004).

Avaliação feita em Seoul, na qual 48 pacientes córtico-resistentes foram submetidos a curso de ciclofosfamida associada à prednisona por oito semanas, verificou remissão completa em 20% e parcial em 4,2% dos casos. Notou-se melhor resposta à ciclofosfamida em pacientes que eram inicialmente córtico-sensíveis (41,2%) e se tornaram córtico-resistentes ao longo do seguimento do que naqueles que eram córtico-resistentes desde o início (9,7%) - (PAIK *et al.,* 2007). Estes resultados foram confirmados pela presente casuística que também detectou uma melhor resposta à CFM em pacientes inicialmente córtico-sensíveis que se tornaram resistentes ao longo do seguimento, sugerindo, mais uma vez, que a córtico-sensibilidade, mesmo transitória, é um fator muito importante, determinante de melhor resposta às terapias alternativas, assim como melhor sobrevida renal.

Geary *et al.* (1984) obtiveram resposta completa ou parcial em 60% de 29 crianças córtico-resistentes que fizeram uso de ciclofosfamida, além de menor incidência de doença renal terminal entre aqueles que responderam ao tratamento.

No serviço de Nefrologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo, 39,5% dos 96 pacientes portadores de GESF que fizeram uso de ciclofosfamida alcançaram remissão, sendo que 30,2% mantiveram remissão sustentada (ANDRADE *et al.,* 2006).

Nesta análise, 84 (74,3%) pacientes fizeram uso de ciclofosfamida; 58 deles (69%) exibiram resposta parcial ou remissão completa (TAB. 8). Em acordo com os dados da literatura, esta resposta, ainda que parcial, contribuiu para a melhor preservação da função renal tanto em pacientes córtico-sensíveis quanto nos córtico-resistentes (GRÁF. 3, 4, 5). Entre os córtico-resistentes iniciais, 11 (33,3%) tiveram remissão e seis (18,2%) responderam parcialmente à CFM (TAB. 9). Na análise da resposta à ciclofosfamida, de acordo com a córtico-sensibilidade no momento da prescrição da droga, 12 dos pacientes córtico-resistentes (28,6%) apresentaram remissão e sete (16,6%) resposta parcial (TAB. 10). O percentual de resposta observado foi superior aos descritos na literatura.

A sensibilidade ao corticóide foi o único fator preditor de melhor resposta à ciclofosfamida. A porcentagem de resposta completa ou parcial à CFM entre os córtico-sensíveis foi de 80,4%, enquanto entre os córtico-resistentes foi de 51,5% (TAB. 8 - p=0,005). Os pacientes com córtico-resistência inicial apresentaram chance 3,8 vezes maior de não responderem à ciclofosfamida, enquanto os córtico-resistentes no momento da prescrição de CFM tiveram chance de 15,7 vezes maior de não responderam ao tratamento (TAB. 14), reforçando o conceito de que o benefício maior do uso de CFM é para pacientes que responderam ao corticosteróide. Um número significativo de pacientes fez uso de ciclofosfamida; as complicações decorrentes do seu uso foram pouco freqüentes e os resultados foram satisfatórios, condições que justificaram o emprego deste medicamento para o tratamento da GESF nos pacientes aqui analisados.

Também a sobrevida renal dos pacientes com resposta à ciclofosfamida foi melhor do que as dos que não responderam (GRAF. 3). Entre os córtico-resistentes, os com resposta parcial ou que apresentaram remissão com ciclofosfamida não evoluíram para doença renal terminal (GRAF. 4). Menor progressão para doença renal terminal em pacientes que respondem à ciclofosfamida é descrita também por outros autores (TUNE; KIRPEKAR; SIBLEY, 1995). Portanto, o estudo atual reforça as observações de que a resposta ao corticóide, assim como à ciclofosfamida, modifica o prognóstico dos pacientes com síndrome nefrótica por GESF.

6.3. Resposta à ciclosporina

A ciclosporina é um inibidor de calcineurina usado desde a década de 1980 para tratamento imunossupressor de pacientes submetidos a transplante de órgãos. Seu emprego na SN é baseado em sua ação nos seguintes mecanismos: efeito sobre as células T, inibindo a produção de interleucina 2, a proliferação de células T citotóxicas e a ativação de linfócitos B; na indução de vasoconstrição glomerular que resultaria em redução da proteinúria por alterações hemodinâmicas, mas que potencializa a nefrotoxicidade (ZIETSE *et al.* 1992).

A ciclosporina é o imunossupressor de maior importância no tratamento da síndrome nefrótica córtico-resistente (PONTICELLI *et al.*, 1993). A CsA vem sendo usada em pacientes com síndrome nefrótica nas últimas duas décadas, induzindo remissão da proteinúria em cerca de 50 a 100% dos casos (CATRAN *et al.,* 1999; SÜMEGI *et al.,* 2008). Uma resposta favorável à terapia com ciclosporina, mesmo com recidivas posteriores, é relacionada a melhor prognóstico, assim como ocorre com a corticoterapia (CATTRAN *et al.,* 1999). Além de manter remissão sustentada, a CsA permite a redução da exposição ao corticóide nos pacientes córtico-sensíveis (DURKAN *et al.*, 2001).

O uso da ciclosporina por curto período de tempo (seis meses) está associado, após a suspensão da droga, a recidivas freqüentes. Ishikura *et al.* (2008) mostraram que o tratamento com ciclosporina por seis meses iniciais mantendo nível sérico entre 80 e 100 ng/mL, seguido de 18 meses de tratamento com ajuste de dose para manter o nível sérico de CsA entre 60 e 80 ng/mL, ocasionou menos recidivas e porém mais hialinose arteriolar (embora leve) quando comparado ao tratamento com 2,5 mg/kg/dia sem ajuste da dose pelo nível sérico, pelos 18 meses subseqüentes.

A resposta à ciclosporina é estreitamente relacionada à córtico-sensibilidade. A remissão completa com uso de ciclosporina em pacientes com GESF córtico-sensíveis chega a 73% e a resposta parcial a 7%, enquanto para pacientes córtico-resistentes a remissão ocorre em 29% e a resposta parcial em 22% (KORBET, 2002). Shatat *et al.* (2007) encontraram resposta à ciclosporina em apenas 22,2% das crianças córtico-resistentes e 100% das córtico-dependentes em sua casuística composta de 16 crianças portadoras de GESF.

Tejani, Suthanthiran e Pomrantz (1991) realizaram estudo randomizado com 28 crianças distribuídas em dois grupos: um tratado com ciclosporina e baixas doses de prednisona e outro apenas com altas doses de prednisona (ambos tratados por oito semanas). Das 14 crianças que receberam a terapia combinada, 13 (92,8%) apresentaram remissão contra oito (57,1%) das 14 do grupo tratado somente com prednisona. Não houve evidências de

nefrotoxicidade pela ciclosporina nesses pacientes, nem diferença entre os grupos em relação à sustentação da remissão.

Estudo duplo-cego realizado por Lieberman e Tejani (1996) em um grupo de 25 crianças portadoras de GESF córtico-resistente ressaltou redução significativa na proteinúria no grupo que fez uso de ciclosporina (3 mg/kg/dia divididos em duas doses diárias), em comparação ao grupo que usou placebo. A remissão da proteinúria foi observada em 33,3% dos pacientes que usaram ciclosporina, com resposta parcial nos demais 66,6% do mesmo grupo. No grupo placebo, constatou-se resposta parcial em 16%. Nesse estudo o único fator preditor da resposta à ciclosporina em análise multivariada foram os níveis de colesterol sistêmico antes do emprego da droga. A ciclosporina é uma droga lipofílica e a hipercoclesterolemia pode levar à redução de sua biodisponibilidade (LIEBERMAN; TEJANI, 1996).

Avaliação semelhante realizada por Cattran *et al.* (1999) obteve 70% de remissão em pacientes córtico-resistentes em terapia combinada de prednisona + ciclosporina, enquanto a remissão no grupo placebo + prednisona foi de apenas 4%, concluindo que a CsA é um imunossupressor efetivo no tratamento da síndrome nefrótica córtico-resistente.

Recentemente, Sümegi *et al.* (2008), comparando respostas à terapia ciclofosfamida e ciclosporina em pacientes portadores de GESF e SNLM inicialmente córtico-sensíveis que se tornaram córtico-dependentes ou córtico-resistentes, sugeriram que a CFM é tão efetiva quanto a CsA para manter o paciente em remissão. A remissão parcial ou completa ocorreu em 81,8% dos que usaram ciclofosfamida e em 93,2% dos que usaram ciclosporina. No final de cinco anos de seguimento, 66,2% dos que usaram CFM e 66,6% dos que usaram ciclosporina continuaram em remissão. A remissão sustentada sem recidivas por longo prazo foi mais freqüente no grupo que usou ciclofosfamida. Esse estudo concluiu que a córtico-sensibilidade inicial foi fator de bom prognóstico, ainda que os pacientes se tornassem córtico-dependentes ou córtico-resistentes ao longo do seguimento e necessitassem de terapia alternativa, observação também confirmada na presente pesquisa.

Segundo Abeyagunawardena *et al.* (2007), a resposta à ciclosporina em pacientes córtico-resistentes é de cerca de 40%. Paik *et al.* (2007) relataram remissão completa em 33,3% e parcial em 7,4% dos pacientes córtico-resistentes (n=27) submetidos à terapia com CsA. Não foi evidenciada relação entre a resposta inicial ao corticóide e a resposta à ciclosporina. De acordo com os autores, um curso mais prolongado de corticoterapia e a introdução precoce da ciclosporina poderiam melhorar o prognóstico dos portadores de GESF córtico-resistente (PAIK *et al.,* 2007).

Entre os 25 pacientes portadores de GESF tratados com ciclosporina na Santa Casa de São Paulo, a remissão foi observada em 52%, sendo sustentada em apenas 20% (ANDRADE *et al.,* 2006).

Na presente casuística, 27 crianças fizeram uso de ciclosporina. De acordo com a sensibilidade ao corticóide no momento da prescrição, a resposta à ciclosporina ocorreu em 100% dos córtico-sensíveis (90% dos córtico-sensíveis iniciais) e em 70,6% dos córtico-resistentes (75% dos córtico-resistentes iniciais) - (TAB. 7 e 18). A melhor resposta dos pacientes córtico-sensíveis é concordante com os dados encontrados na literatura, com tendência à significância estatística nesta análise (p=0,07). A sobrevida renal dos pacientes que responderam à ciclosporina foi superior à dos que não responderam, reforçando a hipótese de que uma resposta à ciclosporina, ainda que parcial, é preditora de melhor prognóstico (p=0,0002; GRAF. 6).

Enquanto a idade à admissão no serviço mostrou apenas tendência à associação com a resposta à CsA, a proteinúria à admissão foi a única variável relacionada a esta resposta na análise multivariada, refletindo talvez, a condição de melhor resposta nos pacientes córtico-sensíveis cuja proteinúria à admissão seria mais baixa em conseqüência de córtico-terapia prévia (TAB. 22). Outros trabalhos descrevem albumina sérica mais baixa, hipercolesterolemia e maior idade ao diagnóstico como preditores de pior resposta à CsA (SHATAT *et al.* , 2007). A hipercolesterolemia não foi analisada neste estudo.

6.4. Histopatologia

Neste estudo foram analisadas e reclassificadas 110 biópsias renais dos 113 pacientes portadores de glomeruloesclerose segmentar e focal acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-HFMG no período de 1970 a 2007.

A influência da histopatologia na resposta aos imunossupressores e na sobrevida renal tem sido motivo de controvérsias entre os diversos autores (ABEYAGUNAWARDENA *et al.*, 2007; DEEGENS *et al.,* 2008; THOMAS *et al.*, 2006).

Em estudo realizado pelo *Southwest Pediatric Nephrology Study Group* (1985), um aumento na porcentagem de esclerose global dos glomérulos esteve relacionada à progressão para doença renal crônica terminal. Alguns autores enfatizam melhor prognóstico para pacientes com lesões *tip* (BEAMAN *et al.,* 1987; D'ÁGATI, 2003) e pior prognóstico para pacientes com a variante colapsante (SILVERSTEIN; CRAVER, 2007), mas esses dados não foram observados no presente trabalho.

Esta investigação constatou que as variáveis forma da lesão (clássica ou colapsante), grau de lesão vascular e imunofluorescência direta positiva para IgM e C'3 apresentaram tendência à associação com a resposta ao corticóide ($p<0,25$), sendo incluídas na análise multivariada. No entanto, apenas a variável "grau de lesão vascular" tendeu à significância estatística, indicando uma pior resposta em pacientes com maior grau de lesão ($p=0,056$).

Abeyagunawardena *et al.* (2007) mostraram que as lesões *tip* e expansão mesangial foram fatores preditores de melhor resposta à ciclofosfamida, enquanto a presença de lesões de esclerose segmentar extensas foi associada à pior resposta.

Na análise univariada as variáveis celularidade mesangial, grau de fibrose intersticial, atrofia tubular e envolvimento de vasos sangüíneos tenderam à associação com a resposta à ciclofosfamida, com $p<0,25$. No entanto, nenhuma delas mostrou associação quando testadas pela análise multivariada.

Nenhuma das alterações histopatológicas associou-se à resposta à ciclosporina. Nesta pesquisa, as variáveis histológicas não foram preditoras da resposta aos imunossupressores nem de sobrevida renal. A análise retrospectiva das lâminas de biópsias renais pode ter contribuído para a redução do poder do estudo, uma vez que os cortes realizados algumas vezes não permitiram maior detalhamento das lesões.

7. CONCLUSÕES

- Resposta ao corticóide

Após o uso da prednisona, a remissão completa ou parcial ocorreu em 59% dos pacientes, superior à resposta descrita na literatura.

A presença de hematúria à admissão e a idade maior ao início dos sintomas estiveram relacionadas à pior resposta à corticoterapia.

As alterações histológicas encontradas não estiveram relacionadas à resposta à prednisona.

- Resposta à ciclofosfamida

O uso de ciclofosfamida em 84 pacientes (74,3%) associou-se à remissão completa ou parcial em 69% dos pacientes, também superior aos dados da literatura.

A córtico-sensibilidade inicial foi relacionada à melhor resposta à CFM, resposta esta 3,8 vezes maior entre os córtico-sensíveis iniciais e 15,7 vezes maior entre os córtico-sensíveis no momento da prescrição da CFM. Embora a resposta à CFM tenha sido melhor entre os córtico-sensíveis, 45,2% dos córtico-resistentes apresentaram resposta completa ou parcial e melhor preservação da função renal que os que não responderam. Estes resultados permitem sugerir que a ciclofosfamida é uma opção terapêutica para pacientes com GESF córtico-sensíveis mas também em pacientes córtico-resistentes selecionados.

- Resposta à ciclosporina

O uso da ciclosporina em 27 pacientes se associou à remissão em todos os pacientes córtico-sensíveis e 12 (71%) dos córtico-resistentes. A resposta à ciclosporina foi superior à resposta à ciclofosfamida, justificando seu emprego como agente de primeira escolha para os pacientes portadores de GESF córtico-resistentes.

- Sobrevida renal

A córtico-sensíbilidade mesmo que transitória se associou com melhor sobrevida renal. Da mesma forma a resposta à ciclosfosfamida ou ciclosporina também foi relacionada

com melhor preservação da função renal quando comparados aos pacientes que não responderam a nenhum destes tratamentos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome nefrótica córtico-resistente é relativamente pouco freqüente na criança, correspondendo a 10-20% dos casos de síndrome nefrótica na criança.e representa um dilema terapêutico para o pediatra e o nefrologista pediátrico devido à má resposta terapêutica a aos riscos de progressão para doença renal crônica terminal. O tratamento das crianças com SN córtico-resistente constitui um problema, sendo dirigido contra alterações imunológicas ainda pouco conhecidas e inclui o uso de corticosteróide, agentes alquilantes (CFM) ou inibidores da calcineurina (CsA). Os estudos tem também demonstrado o efeito benéfico anti-proteinúrico dos inibidores de enzima conversora e do receptor de angiotensina II. A ausência de resposta ao tratamento sabidamente se associa em médio ou longo prazo, com a perda progressiva da função renal e conseqüente necessidade de terapia de substituição renal. Os estudos controlados e randomizados assim como os observacionais incluem uma população heterogênca de pacientes que reúne pacientes córtico-sensíveis, córtico-resistentes iniciais e tardios, e com diagnósticos histopatológicos de lesões mínimas e GESF. Em adição, os pacientes com GESF com córtico-resistência inicial geralmente respondem pior à terapia imunossupressora que pacientes com lesões mínimas ou córtico-sensibilidade inicial.

A SN córtico-resistente secundária à GESF compreende um grupo heterogêneo de doenças que poderia explicar as variações de resposta terapêutica. Embora a maioria dos casos de GESF seja esporádico, casos familiares foram identificado com herança autossômica recessiva, autossômica dominante ou padrão de herança ainda desconhecido. As formas de GESF familiar com comprometimento genético parecem ser causadas por alterações estruturais do podócito ou da barreira de filtração glomerular. Em adição, há certas formas de GESF associadas à presença de mediadores circulantes que alteram a permeabilidade da membrana glomerular.

Houve avanço no controle da doença, mas ainda longe do ideal, sendo necessários estudos multicêntricos, randomizados e controlados para estabelecer a terapia mais eficaz no controle da GESF. As crianças com mutações genéticas deveriam ser excluídas destes estudos, uma vez que raramente respondem à terapêutica. No entanto, os testes genéticos estão disponíveis em poucos centros e o custo ainda não permite o seu amplo uso.

A presente casuística foi avaliada por um período de quase 4 décadas e os diversos esquemas terapêuticos prescritos refletem a dificuldade de se estabelecer uma linha terapêutica eficaz para o tratamento da GESF. É interessante ressaltar que, apesar das diferenças

populacionais no que se refere a carga genética, influências ambientais e culturais o comportamento clínico foi semelhante aos dados relatados nas diversas séries publicadas na literatura. Reconhecemos ser fundamental a utilização dos testes genéticos para definir as populações que realmente se beneficiarão do uso dos diferentes imunossupressores que, apesar dos vários efeitos colaterais, são eficazes na prevenção da perda da função renal.

REFERÊNCIAS

ABEYAGUNAWARDENA, A. *et al.* Immunosuppressive therapy of childhood idiopathic nephrotic syndrome. **Expert Opin Pharmacother**, v.3, n.5: p.513-9, May 2002.

ABEYAGUNAWARDENA, A.S. *et al.* Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.2: p.215-21, Feb 2007.

ABRAMOWICZ, M. *et al.* Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. **Lancet,** v.9; n.1(7654): p. 959-61, May 1970.

ABRANTES, M.M. *et al.* Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.21, n.7: p.1003-12, Jul 2006a.

ABRANTES, M.M. *et al.* Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.21, n.4: p.482-9, Apr 2006b.

AGARWAL, S.K. *et al.* Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. **Nephron,** v.63, n.2: p.168-71, 1993.

ANDRADE, O.V.B. *et al.* Glomeruloesclerose segmentar e focal primária na infância. *In*: TOPOROVSKI, J. *Et al.* **Nefrologia Pediátrica**. 2ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006, pp162-175.

ARBUS, G.S. *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical response. **J Pediatr**, v.101, n.1: p.40-5, 1982.

ARNEIL, G.C.; LAM, C.N. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. **Lancet,** v.15; n.2(7468): p.819-21, Oct 1966.

BAHIENSE-OLIVEIRA, M. *et al.* Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? **Clin Nephrol**, v.61: p.90-97, 2004. (Epub ahead of print).

BANFI, G. *et al.* The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. **Clin Nephrol**, v.36, n.2: p.53-9, Aug 1991.

BARRATT, T.M. *et al.* Controlled trial of azathioprine in treatment of steroid-responsive nephritic syndrome of childhood. **Arch Dis Child**, v.52, n.6: p.462-3, 1977.

DANTAS, M., COSTA, R.S., Glomeruloesclerose segmentar e focal *In:* BARROS, R.T. *et al.* **Glomerulopatias patogenia, clínica e tratamento**. 2ª ed, Sarvier, São Paulo, 2006, pp. 142-156.

BEAMAN, M. *et al.* The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. **Clin Nephrol**, v.27, n.5: p.217-21, May 1987.

BHIMMA, R. *et al.* Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. **Am J Nephrol**, v.26, n.6: p.544-51, 2006.

BOUTE, N. *et al.* Characterization of the NPH2 gene, coding for the glomerular protein podocin, implicated in a familial form of cortico-resistant nephrotic syndrome transmitted as an autosomal recessive. **Nephrologie,** v.23, n.1: p.35-6, 2002.

BOYER, O.; MOULDER, J.K.; SOMERS, M.J. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.8: p.1159-66, Aug 2007.

BRIGHT, R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminious urine. **Guys Hospital Report**, v.1: p.38-400, 1836.

BURGESS, E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. **Kidney Int**, v.55, supl 70: p.S-26-S32, 1999.

CATTRAN, D.C. *et al.* A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. **Kidney Int**, v.56, n.6: p.2220-6, 1999.

CATTRAN, D.C. *et al.* Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. **Clin Nephrol**, v.62, n.6: p.405-11, 2004.

CATTRAN, D.C.; RAO, P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. **Am J Kidney Dis**, v.32, n.1: p.72-9, 1998.

CHESNEY, R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v.66: p. 1294-1302, 2004.

CHO, H.Y. *et al.* WT1 and NPHS2 mutations in Korean children with steroid-resistant nephritic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.23, n.1: p.63-70, Jan 2008.

CHOI, M.J. *et al.* Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. **Kidney Int**, v.61, n.3: p.1098-114, 2002.

CHUN, M.J. *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. **J Am Soc Nephrol**, v.15, n.8: p. 2169-77, Aug 2004.

CHURG, J.; HABIB, R.; WHITE, R.H. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. **Lancet,** v.20; n.760(1): p. 1299-302, 1970.

D'AGATI, VB.; FOGO, AB. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol**, v.23: p.117, 2003.

DEEGENS, J.K. *et al.* Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population: epidemiology and outcome. **Nephrol Dial Transplant**, v.23, n.1: p.186-92, Jan 2008.

DURKAN, A.M. *et al.* Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Kidney Int**, v.59, n.5: p.1919-27, 2001.

EDDY, A.A.; SYMONS, J.M. Nephrotic syndrome in childhood. **Lancet,** v.23; n.362(9384): p. 629-39, 2003.

FAHR, T. Patholoqische anatomie des morbus brightic in Handbuch der Speziellen. **Patholoqische Anatomie and Histologic**, editec by Hencke F, Lubarcsh O, Berlin, Springer, 1925, p.222.

FILLER, G. *et al.* Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? **Am J Kidney Dis**, v.42: p.1107-1113, 2003.

FOGO, A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, v.22, n. 12: p.2011-22, Dec 2007.

GEARY, D.F. *et al.* Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. **Clin Nephrol**, v.22, n.3: p.109-13, Sep 1984.

GIPSON, D.S. *et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. **Pediatr Nephrol**, v.4: p.34-46, 2006.

GIPSON, D.S. *et al.* Therapeutic approach to FSGS in children. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.1: p. 28-36, Jan 2007.

GLASSOCK, R.J.; COHEN, A.H.; ADLER, S.G. Primary glomerular diseases. *In*: BRENNER, B.M. **Brenner & rector's the kidney**. 5º ed. Philadelphia, USA. W.B.Saunders Co. 1996, p. 1392-1497.

HAAS, M.; YOUSEFZADEH, N. Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: a study of autopsies before 1950. **Am J Kidney Dis**, v.39, n.6:1168-75, Jun 2002.

HABIB, R.; GUBLER, M.C. Focal sclerosing glomerulonephritis. **Perspect Nephrol Hypertens**, v.1: Pt 1:263-78, 1973.

HODSON, E.M.; CRAIG, J.C. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, Mar 2008 (Epub ahead of print).

HUANG, J.P. *et al.* Clinical and pathological characteristics of focal segmental glomerulosclerosis in children. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, v.42, n.7: p.516-9, Jul 2004.

INGULLI, E.; TEJANI, A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. **Pediatr Nephrol**, v.5, n.4: p.393-7, Jul 1991.

ISHIKURA, K. *et al.* Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. **Kidney Int**, v.73, n.10: p.1167-73, May 2008.

ISKDC. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. **Kidney Int**, v.13: p.159-165, 1978.

ISKDC. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. **J Pediatr**, v.98: p.561-4, 1981.

KANEMOTO, K. *et al.* WT1 intron 9 splice acceptor site mutation in a 46,XY male with focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.3: p.454-8, Mar 2007.

KAPLAN, J.M.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc**, v.53: p.457-481, 1958.

KAPLAN, J.M. *et al.* Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. **Nat Genet**, v.24, n.3: p.251-6, Mar 2000.

KORBET, S.M. Primary focal segmental glomerulosclerosis. **Ther Nephrol Hypertens**, London, p.223-236, 2003.

KORBET, S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. **Kidney Int**, v.62, n. 6: p.2301-2310, 2002.

KORBET, S.M.; SCHWARTZ, M.M.; LEWIS, E.J. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. **Am J Kidney Dis**, v.23, n.6: p. 773-83, 1994.

LIEBERMAN, K.V.; TEJANI, A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. **J Am Soc Nephrol**, v.7, n.1: p.56-63, Jan 1996.

MARTINELLI, R. *et al.* Cyclophosphamide in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. **Braz J Med Biol Res**, v.37, n.9: p.1365-72, Sep 2004.

McENERY, P.T. *et al.* Renal transplantation in children and adolescents: the 1992 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Pediatr Nephrol**, v.7, n. 6: p.711-20, Dec 1993.

MENDIZÁBAL, S. *et al.* Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.20, n.7: p.914-9, Jul 2005.

MENDOZA, A.S.; TUNE, B.M. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. **J Am Soc Nephrol,** v.8: p.824, 1997.

MENDOZA, A.S.; REZNIK, M.; GRISWOLD, W.R. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. **Pediatr Nephrol**, v.4: p.303, 1990.

MEYRIER, A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. **Nephrol Dial Transplant**, v.19, n.10: p.2437-44, 2004.

MEYRIER, A. *et al.* Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. **Kidney Int**, v.45, n.5: p.1446-56, May 1994.

MEYRIER.A Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. Nat Clin Pract Nephrol. v.1, n.1: p.44-54, Nov 2005.

MICHIELSEN, P. Recurrence of the original disease. Does this influence renal graft failure? **Kidney Int Suppl**, v.52: p.S79-84, Dec 1995. Review.

MIYATA, J. *et al.* Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmantal glomerulosclerosis. **Nephron,** v.44: p.115-120, 1986.

MULLER, F. Morbus Brighitti. **Verh Dtsch Pathol Ges**, v.9: p.64, 1905.

NAGAI, R.; CATTRAN, D.C.; PEI, Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. **Clin Nephrol**, v.42, n.1: p.18-21, Jul 1994.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics,** v.114, n.2: p.555-76, August 2004.

NIAUDET, P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology, **J Pediatr**, v.125, n.6 Pt 1): p.981-6, 1994.

NIAUDET, P.; GUBLER, M.C. WT1 and glomerular diseases. **Pediatr Nephrol**, v.21, n.11: p. 1653-60, Nov 2006.

PAIK, K.H. *et al.* Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.3: p.389-95, Mar 2007.

PEI, Y. *et al.* Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. **Am J Med**, v.82, n.5: p. 938-44, May 1987.

PETROIANU, A. **Pesquisa em Medicina**. *In*: PETROIANU, A. Ética, moral e deontologia médicas, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000; p.174-178.

PONTICELLI, C. *et al.* A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. **Kidney Int**, v.43, n.6: p.1377-84, 1993.

PONTICELLI, C. *et al.* Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? **Am J Kidney Dis**, v.34, n.4: p.618-25, 1999.

PRAGA, M.; HERNANDEZ, E.; MONTOYOC. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. **Am J Kidney Dis**, v.20: p. 240-248, 1992.

RANA, K. *et al.* Clinical, histopathologic, and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. **Am J Kidney Dis**, v.1, n.6: p.1170-8, Jun 2003.

RYDEL. J.J. *et al.*. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. **Am J Kidney Dis**, v.25, n.4: p.534-42, Apr 1995.

SAHIN, G.M. *et al.* Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. **Nephrol** (Carlton), v.12, n.3: p.285-8, Jun 2007.

SCHWARTZ, G.J. *et al.* A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body lenth and plasma creatinine. **Pediatrics**, v.58: p.263, 1976.

SCHWARTZ, M.M. *et al.* Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. **Am J Kidney Dis**, v.25, n.6: p.845-52, Jun 1995.

SCHWARTZ, G.J.; GAUTHIER, B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr,** v.106, n.3: p.522-26, 1985.

SEGARRA, A. *et al.* Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. **Nephrol Dial Transplant**, v.17, n.4: p.655-62, 2002.

SHARMA M, SHARMA R, McCARTHY ET, SAVIN VJ. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: biochemical characteristics and biological effects. **Exp Biol Med** (Maywood), v. 229, n.1: p.85-98, Jan 2004.

SHATAT, I.F. *et al.* Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.22, n.6: p.834-9, Jun 2007.

SILVERSTEIN, D.M.; CRAVER, R. Presenting features and short-term outcome according to pathologic variant in childhood primary focal segmental glomerulosclerosis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.2, n.4: p.700-7, Jul 2007.

SOROF, J.M. *et al.* Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v.12, n.9: p.764-8, Nov 1998.

SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. **Kidney Int**, v.27: p.442-9, 1985.

SRIVASTAVA, T. ; SIMON, S.D. ; ALON, U.S. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. **Pediatr Nephrol**, v.13, n.1: p.13-8, Jan 1999.

SÜMEGI, V. *et al.* Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine-A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. **Pediatr Nephrol**, v.7, Mar 2008.

TARSHISH, P. *et al.* Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. **Pediatr Nephrol**, v.10, n.5: p.590-3, Oct 1996.

TEJANI, A.; SUTHANTHIRAN, M.; POMRANTZ, A. A randomized controlled trial of low-dose prednisone and ciclosporin versus high-dose prednisone in nephrotic syndrome of children. **Nephron,** v.59, n.1: p.96-9, 1991.

THOMAS, D.B. *et al.* Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. **Kidney Int**, v.69, n.5: p.920-6, Mar 2006.

THOMAS, M. The CARI Guidelines. Prevention of progression of kidney disease. Focal segmental glomerulosclerosis: treatment with steroids. **Nephrology,** v.11, Issue s1: p.S182-189, April 2006.

TRACHTMAN, H. Educational feature on focal segmental glomerulosclerosis (FSGS): an introduction.**Pediatr Nephrol**. v.22, n.1: p.26-7, Jan 2007.

TROYANOV, S. *et al.* Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. **J Am Soc Nephrol**, v.16, n. 4: p.1061-8, Apr 2005.

TUNE, B.M.; KIRPEKAR, R. ; SIBLEY, R.F. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal glomerulosclerosis: A long-term follow-up. **Clin Nephrol**, v.43: p.84, 1995.

TUNE, B.M.; LIEBERMAN, E.; MENDOZA, S.A. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatabelale disease. **Pediatr Nephrol**, v.10, n.6: p.772-8, Dec 1996.

WHITE, C.T. *et al.* Antiproteinuric effects of enalapril e losartan: A pilot study. **Pediatr Nephrol**, v.18: p.1038-1043, 2003.

YOSHIKAWA, N. *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children. **J Pediatr**, v.109, n.1: p.65-70, Jul 1986.

ZIETSE, R. *et al.* Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. **Clin Sci**, v.82, n.6: p.641-50, Jun 1992.

ANEXOS

UFMG | **Universidade Federal de Minas Gerais**
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 224/06

Interessada: Profa. Eleonora Moreira Lima
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 25 de outubro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado **"Glomeruloesclerose segmentar e focal: curso clínico e fatores preditivos da resposta ao tratamento em crianças adolescentes"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 - 31270-901 – BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4516 - coep@prpq.ufmg.br

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
e-mail: cpg@medicina.ufmg.br

UFMG

DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eleonora Moreira Lima, Eduardo Araújo Oliveira, Eduardo Alves Bambirra, Olberes Vitor Braga de Andrade, aprovou a defesa da dissertação intitulada **"GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL: CURSO CLÍNICO E FATORES PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"** apresentada pela mestranda **ROBERTA GAZZI SALUM** para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 19 de junho de 2008.

Profa. Eleonora Moreira Lima
Orientadora

Prof. Eduardo Araújo Oliveira
Co-orientador

Prof. Eduardo Alves Bambirra

Prof. Olbere Vitor Braga de Andrade

FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
e-mail: cpg@medicina.ufmg.br

UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ROBERTA GAZZI SALUM**, nº de registro 2006218993. Às nove horas do dia **dezenove de junho de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **"GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL: CURSO CLÍNICO E FATORES PREDITORES DA RESPOSTA AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Eleonora Moreira Lima, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a argüição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Eleonora Moreira Lima/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: APTO
Prof. Eduardo Araújo Oliveira/Co-orientador	Instituição: UFMG	Indicação: APTO
Prof. Eduardo Alves Bambirra	Instituição: UFMG	Indicação: APTA
Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade	Instituição: FCMSC/SP	Indicação: APTA

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 19 de junho de 2008.

Profa. Eleonora Moreira Lima/Orientadora _____

Prof. Eduardo Araújo Oliveira/Co-orientador _____

Prof. Eduardo Alves Bambirra _____

Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade _____

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador _____

PROF JOEL ALVES LAMOUNIER
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu(ua) filho(a) tem uma doença denominada síndrome nefrótica cuja biópsia renal mostrou **glomeruloesclerose segmentar e focal** e está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre esta doença. Os avanços na área da saúde ocorrem por meio de estudos como este e, por isso, a participação de seu(ua) filho(a) é importante.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a evolução desta doença, visando à melhora no seu tratamento. Será realizada somente a coleta de dados dos prontuários de pacientes com diagnóstico de glomeruloesclerose segmentar e focal, sem a necessidade de exames ou consultas extras. O tratamento de seu(ua) filho(a) continuará normalmente, conforme determinações do médico-assistente. Caso você concorde com a participação de seu(ua) filho(a), não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá nenhum valor em dinheiro nem terá qualquer tipo de despesa. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número.

Eu, _____, responsável pelo menor _____, li e ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que meu(inha) filho(a) será submetido(a). A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.
Eu concordo em participar do estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

_____

Ass. Responsável pelo menor

_____

Ass. Pesquisador responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADOLESCENTES E ADULTOS

Você tem uma doença denominada síndrome nefrótica cuja biópsia renal mostrou **glomeruloesclerose segmentar e focal** e está sendo convidado a participar de um estudo sobre esta doença. Os avanços na área da saúde ocorrem por meio de estudos como este e por isso a sua participação é importante.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a evolução desta doença, visando à melhora no seu tratamento. O projeto inclui somente a coleta de dados dos prontuários de pacientes com diagnóstico de glomeruloesclerose segmentar e focal, sem a necessidade de exames ou consultas extras, continuando normalmente o seu tratamento. Caso você concorde em participar, não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número.

Eu,_____,

li e ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.
Eu concordo em participar do estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

_____

Ass. Paciente (adulto / adolescente)

_____

Ass. Pesquisador responsável