

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Ana Carmen Quaresma Mendonça

**Síndrome Nefrótica Idiopática na criança e no adolescente: evolução,
fatores de risco e modelo de predição clínica para progressão da
doença renal crônica**

**Belo Horizonte
2014**

Ana Carmen Quaresma Mendonça

**Síndrome Nefrótica Idiopática na criança e no adolescente: evolução,
fatores de risco e modelo de predição clínica para progressão da
doença renal crônica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Co-Orientadora: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Ciências da Saúde - Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Francisco José Penna**

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

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Prof^a. Teresa Cristina Abreu Ferrari**

Chefe do Departamento de Pediatria: **Prof^a. Benigna Maria de Oliveira**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva**

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente: **Prof. Eduardo Araújo Oliveira**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente – **Membros:**

Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Suplente

Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Débora Marques de Miranda - Suplente

Jorge Andrade Pinto - Titular

Helena Maria Gonçalves Becker - Suplente

Ivani Novato Silva - Titular

Juliana Gurgel - Suplente

Marcos José Burle de Aguiar - Titular

Roberta Maia de Castro Romanelli - Suplente

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Titular

Cláudia Regina Lindgren - Suplente

Suelen Rosa de Oliveira - Disc. Titular

Isabel Vasconcelos Poggiali - Disc. Suplente

RESUMO

A Síndrome Nefrótica Idiopática (SNI) está associada a elevado grau de morbidade e é uma importante causa de Doença Renal Crônica (DRC) na população pediátrica. No entanto, os achados envolvendo fatores de risco relacionados à progressão da DRC em pacientes com SNI ainda são limitados. Nesse contexto, o presente estudo visa descrever o curso clínico de uma coorte de crianças e adolescentes com SNI, acompanhadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UNP-HC-UFGM) no período de 1970 a 2012 e desenvolver um modelo de predição de risco para DRC usando fatores demográficos, clínicos e laboratoriais.

Neste estudo, foram incluídos no estudo 294 pacientes com idade entre 0 a 18 anos, admitidos no programa entre 1970 e 2012. As variáveis analisadas no início e no final do acompanhamento foram: sexo, cor, idade dos sintomas iniciais, idade à admissão, idade na última consulta, pressão arterial, peso, estatura e índice de massa corporal. Além disso, também foram analisados os seguintes dados laboratoriais: hematúria, proteinúria em urina de 24 horas, creatinina sérica e o diagnóstico histopatológico da SNI, nos casos em que foi realizada a biópsia renal. O uso e eficácia dos seguintes imunossupressores foram avaliados: corticoide, ciclofosfamida e ciclosporina A. O desfecho primário foi a progressão para DRC, que foi definida como a redução da Taxa de Filtração Glomerular abaixo de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Análise de sobrevivência foi utilizada para avaliar o tempo até a ocorrência do evento de interesse, com o desenvolvimento de um modelo de predição para DRC. Para isso, o modelo de taxas de falhas proporcionais de Cox e a estatística C foram utilizados. Finalmente, foi desenvolvido um escore de risco prognóstico, por meio de cada variável relacionada à DRC.

Dos pacientes analisados, 187 pacientes eram do sexo masculino e 107 do sexo feminino. A mediana da idade de início dos sintomas foi de 3,1 anos, da idade de admissão foi de 5,2 anos e a de tempo de seguimento foi de 6,9 anos. 38,4% dos pacientes tinham diagnóstico de GESF na biópsia renal. No final do seguimento, 30 pacientes (10,2%) atingiram a DRC. Na análise multivariada, encontramos três variáveis que mantiveram uma associação independente com a progressão da SNI para DRC: idade do início dos sintomas (HR 1,17, IC95% = 1,07- 1,28, $p < 0,001$),

hematúria (HR 3,30, IC95% = 1,48 - 7,35, p = 0,003) e resistência ao corticoide (HR 3,15, IC95% = 5,43 – 100,3, p < 0,001). Dessa maneira, foi atribuído um escore de risco para cada um dos 294 pacientes que variou de 0, para pacientes sem fatores de risco e com idade de início dos sintomas menor que 3 anos, até 13, para aqueles pacientes com todos os fatores de risco e idade de início dos sintomas acima de 12,1 anos de idade. A partir desse escore, estratificamos os pacientes em três categorias: baixo risco (0 e 1), médio risco (2 a 7) e alto risco (8 a 13). A acurácia do modelo foi considerada boa pela estatística c, com uma área sob a curva de 0,92 (IC95% = 0,87 – 0,97) em 10 anos.

Em suma, o presente estudo propõe um modelo de predição de risco para DRC em crianças e adolescentes com SNI. Pacientes que manifestam a SNI com idade maior que 8 anos, que apresentam hematúria e que evoluem com corticorresistência apresentam um pior prognóstico, com grande probabilidade de desenvolver DRC.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótica Idiopática, crianças, adolescentes, predição de risco, Doença Renal Crônica.

ABSTRACT

The Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS) is associated with high morbidity and represents is a major cause of Chronic Kidney Disease (CKD) in the pediatric population. Nevertheless, there are still limited data on risk factors related to the progression of CKD among patients with INS. In view of that, the present study aims to describe the clinical course of a cohort of children and adolescents with SNI, assisted in the Pediatric Nephrology Unit, Clinics Hospital, Federal University of Minas Gerais (UNP-HC-UFGM) in the period between 1970 and 2012 and also to develop a prognostic risk score for CKD using demographic, clinical and laboratory factors.

In this study, 294 patients aged 0-18 years admitted to the program from 1970 to 2012 were included. The variables analyzed at the beginning and at the end of treatment were: sex, race, age of onset of symptoms, age at admission, age at last visit, blood pressure, weight, height and index of body weight. In addition, the following laboratory data were analyzed: hematuria, proteinuria in 24 hours urine, serum creatinine and histopathological diagnosis of SNI, whenever renal biopsy was performed. The use and effectiveness of the following immunosuppressants have been evaluated: corticosteroids, cyclophosphamide and cyclosporin A. The primary outcome was progression to CKD defined as a reduction in glomerular filtration rate below 60mL/min/1.73m². Survival analysis was used to assess the time until the occurrence of the event of interest. A predictive model for the development of CKD was developed. For this, we used the model of failure rates and the Cox proportional statistical C. Finally, we developed a prognostic risk score, using each variable related to CKD.

From the patients analyzed, 187 were male and 107 female. The median age at onset of symptoms was 3.1 years, the age at admission was 5.2 years and the follow-up time was 6.9 years. 38.4 % of patients had a diagnosis of FSGS on renal biopsy. At final follow-up, 30 patients (10.2 %) developed CKD. In multivariate analysis, we found three variables that maintained an independent association with the progression of INS to CKD: age of onset of symptoms (HR 1.17 , 95% CI = 1.07 to 1.28 , p < 0.001), hematuria (HR 3.30, 95% CI = 1.48 to 7.35 , p = 0.003) and resistance to corticosteroids (HR 3.15, 95% CI = 5.43 to 100.3 , p < 0.001). Thus, it was assigned a risk score for each of the 294 patients ranged from 0 to patients without risk factors and age at onset of symptoms less than 3 years, up to 13, for those patients with all risk factors and age

at onset of symptoms above 12.1 years of age. Based on this score, the patients were stratified into three categories: low risk (0 to 1), medium risk (2 to 7) and high risk (8 to 13). The accuracy of the model was considered good by the c statistic, with an area under the curve of 0.92 (95% CI = 0.87-0.97) in 10 years.

In summary, this study proposes a model to predict prognostic risk for CKD in children and adolescents with INS. Patients manifesting INS above 8 years of age who present with hematuria and with resistance to corticosteroid treatment have a poorer prognosis, with a high probability of developing CKD.

Key words: Idiopathic Nephrotic Syndrome, children, prognosis, Chronic Kidney Disease.

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Lili e José Carlos, às minhas irmãs, Mari e Bia e
ao meu companheiro, Raphael.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao meu orientador, Professor Sérgio Veloso Brant Pinheiro, pelo incentivo e disponibilidade nestes últimos dois anos.

À minha co-orientadora, Professora Ana Cristina Simões e Silva, pelo estímulo à carreira acadêmica, desde o primeiro ano de minha residência médica em Nefrologia Pediátrica.

Ao Professor Eduardo Araújo de Oliveira, por sua enorme contribuição na elaboração deste trabalho.

Aos demais membros do Grupo do Rim: Prof. José Silvério Santos Diniz (*in memoriam*), Prof. José Maria Penido Silva, Profa. Eleonora Moreira Lima, Prof. Luiz Sérgio Bahia Cardoso, Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Profa. Mônica Maria de Almeida Vasconcelos, Prof. Marcelo de Souza Tavares, Profa. Cristiane Santos Dias, Profa. Débora Marques de Miranda, Dra. Cristina Maria Boiussou Moraes Soares, Dra. Roberta Gazzi Salum, Dra. Mariana Guerra Duarte e Dra. Débora da Cruz Cerqueira, por todos os ensinamentos recebidos na área da Nefrologia Pediátrica.

À minha grande amiga e companheira de Residência Médica em Nefrologia Pediátrica, Dra. Brunna Pinto e Froes, pelo apoio em todas as etapas da minha vida profissional e acadêmica, desde o início de nossa convivência em 2010.

Aos acadêmicos da UFMG, Lauro, Juliana e Maira, pela ajuda na coleta do banco de dados.

Aos pacientes da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, razão deste e de outros trabalhos.

Aos meus amados pais, Lili e José Carlos, pelo amor incondicional recebido sempre. Às minhas queridas irmãs, Mari e Bia, companheiras de toda a vida, pelo apoio e carinho. À pequena Luiza, por me mostrar o sentido da vida com apenas um sorriso.

Ao meu esposo Raphael, pelo amor, compreensão e incentivo constantes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARA	Bloqueador do receptor do tipo I da angiotensina II
BMP-7	Proteína morfogenética óssea
CFM	Ciclofosfamida
COEP	Comitê de ética e pesquisa
CsA	Ciclosporina A
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HA	Hipertensão Arterial
HGF	Fator de crescimento do hepatócito
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de Confiança
IL	Interleucina
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	índice de massa corporal
IRA	Injúria Renal Aguda
MMP-2	metaloproteinase 2
MMP-9	metaloproteinase 9
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial
SN	Síndrome Nefrótica
SNI	Síndrome Nefrótica Idiopática
SNLM	Síndrome Nefrótica por Lesões Mínimas dos glomérulos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF β	Fator de transformação crescimento tipo beta

Th1 linfócitos T *helper* tipo 1
Th2 linfócitos T *helper* tipo 2
TNF- α Fator de necrose tumoral do tipo alfa
UNP-HC-UFMG Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das
 Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1.1. Aspectos Gerais	13
1.2. Fatores de Progressão da DRC	15
1.3. Fatores Preditivos da Evolução da Síndrome Nefrótica para DRC	
1.3.1. Proteinúria	17
1.3.2. Hipertensão Arterial	19
1.3.3. Resposta ao Tratamento	20
1.3.4. Classificação histopatológica	22
1.3.5. Creatinina Sérica	23
1.3.6. Hematúria	23
1.3.7. Idade de início dos sintomas	23
1.4. Conclusão	24
1.5. Referências Bibliográficas	24
2. Objetivos	
2.1. Objetivo geral	34
2.2. Objetivos específicos	34
3. Resultados	35
Artigo: Síndrome Nefrótica Idiopática na criança e no adolescente: evolução, fatores de risco e modelo de predição clínica para doença renal crônica.	
4. Anexos	55

1. Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial da atualidade e o número de novos casos tem crescido exponencialmente nos últimos anos [1-7]. Estudos epidemiológicos de diversos países alertam para um aumento significativo de casos de Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) dentro das próximas décadas [1-7]. Além disso, o custo socioeconômico da abordagem terapêutica da DRC tem aumentado progressivamente e, em futuro próximo, se tornará inviável para a maioria absoluta dos países ocidentais [2-4,6,8,9]. No Brasil, foi gasto cerca de 1,4 bilhão de reais por ano, somente com programa brasileiro de diálise e transplante renal, o que corresponde a aproximadamente 1,5% do orçamento total do Ministério da Saúde em 2012 [2,3].

No que diz respeito à população pediátrica, existem poucos estudos epidemiológicos disponíveis. Segundo dados norte-americanos, estima-se uma incidência anual de 2 novos casos para cada 100.000 indivíduos com menos de 20 anos, o que é 20 vezes menor que na população adulta [10,11]. No entanto, um aumento significativo da incidência de doenças renais na população pediátrica tem sido descrito [10,11]. Entre 2001 e 2005, a incidência de glomerulopatias aumentou cerca de 25% em crianças menores de 14 anos em relação aos anos anteriores, de 1996 a 2000. Em adolescentes, com idade entre 15 e 19 anos, este aumento foi menor, de 13,6% [10]. Entre 1985 e 2000, a incidência de Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GESF) cresceu de 0,37 para 0,94 em 100.000 crianças no Canadá [12,13]. Além disso, a evolução para DRCT aumentou significativamente em pacientes com glomerulopatias [12-16], provavelmente devido a influências genéticas, ambientais e aumento de fatores de risco na população pediátrica, incluindo a obesidade, as dislipidemias e o diabetes melito [17].

A Síndrome Nefrótica (SN) representa uma importante causa de DRC na população pediátrica. A incidência anual nos EUA é de cerca de 7 casos para 100.000 crianças menores de 16 anos e a prevalência é aproximadamente 16 casos para 100.000 crianças menores de 16 anos [10]. No Brasil, não se sabe a incidência e a prevalência da SN, que está associada a elevado grau de morbidade, incluindo: hospitalizações, administração de medicamentos com altos índices de efeitos colaterais, alta taxa de recorrência e risco potencial de evolução para DRCT [18]. Estudos recentes têm mostrado aumento na incidência de SN resistente ao uso de corticoides [19,20]. Este

fato é preocupante, uma vez que 60% dos pacientes que não respondem ao tratamento com corticoides evoluem para DRCT [21]. Nenhuma variável clínica ou histológica é capaz de prever a evolução do paciente portador de Síndrome Nefrótica Idiopática (SNI), com exceção da resposta favorável à corticoterapia que está associada a um melhor prognóstico.

1.1. Aspectos gerais

A síndrome nefrótica se caracteriza por alterações da permeabilidade seletiva da barreira de ultrafiltração glomerular, permitindo o extravasamento de proteínas (notadamente a albumina) para a urina em uma taxa maior do que o normal [18]. Ocorre proteinúria maciça, hipoalbuminemia e graus variados de edema. Hiperlipidemia e lipidúria quase sempre estão presentes [18]. Consideram-se os seguintes critérios laboratoriais para a definição de SN em crianças e adolescentes: (1) Proteinúria em urina de 24h: $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ ou $\geq 50\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$; ou relação proteína/creatinina em amostra simples de urina $\geq 2,0$ e (2) Hipoalbuminemia: $\leq 2,5$ g/dL.

A SN primária é mais comum em crianças do sexo masculino, em uma relação de 2:1, mas essa taxa iguala-se nos dois sexos a partir da adolescência [18]. A ocorrência familiar de SN primária é bem conhecida, ressaltando a interação entre fatores genéticos e ambientais na patogênese da doença [18].

Em relação à etiologia, a SN pode ser classificada em doença glomerular primária ou idiopática e doença glomerular secundária, que, muitas vezes, consiste em manifestação renal de doenças sistêmicas [7,22,23]. Na infância, a SN é, na maioria das vezes, primária, e tem como formas mais comuns a Síndrome Nefrótica por Lesões Mínimas dos glomérulos (SNLM) e a Glomerulosclerose Focal e Segmentar (GESF). Menos comumente, a SN pode ser secundária a doenças infecciosas (HIV, hepatites B e C, malária, sífilis, toxoplasmose), efeito adverso a drogas, doenças malignas e doenças autoimunes (nefrite lúpica) [18,22,23]. Considera-se que a SN é um distúrbio complexo e multifatorial, envolvendo agentes desencadeadores, alterações genéticas e do sistema imune.

O processo fisiopatológico básico da SN é a hiperfiltração glomerular com perda de proteínas através da barreira de ultrafiltração glomerular [23,24]. A proteinúria é predominantemente de origem glomerular. Embora, nos tipos de SN com maior

tendência à evolução para DRC terminal, como na GESF, possa haver também proteinúria de origem tubular [18].

A SN é uma doença extremamente heterogênea. Enquanto a SN congênita e da infância muitas vezes são monogênicas, as causas não-genéticas (infecciosas e imunológicas) predominam em crianças maiores e em adolescentes [18,24-26]. As formas genéticas podem ocorrer como doença renal isolada ou no contexto de síndromes genéticas com manifestações extra-renais [23,25,26]. Embora as formas genéticas de SN sejam pouco frequentes, a identificação dos genes e mutações responsáveis por estas doenças genéticas têm contribuído para o entendimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na filtração glomerular [23,25,26]. Foram identificadas as seguintes causas genéticas de SN isoladas ou associadas a manifestações extra-renais: SN congênita do tipo Finlandês (mutação no gene NPHS1 da nefrina, herança autossômica recessiva), a SN córtico-resistente familiar da infância (mutação no gene NPHS2 da podocina, herança autossômica recessiva), a GESF familiar (mutações no gene CD2AP da proteína associada ao CD2, herança autossômica recessiva), a GESF familiar tipo 1 ou GESF1 (mutações no gene ACTN4 da proteína alfa-actina 4, herança autossômica dominante) [23,25,26]. No entanto, pouco se sabe a respeito das alterações genéticas nas formas primárias de SN com manifestação mais tardia.

Outro mecanismo responsável pela alteração no funcionamento da barreira de ultrafiltração na SN primária é o imunológico. A presença tanto de depósitos intraglomerulares de imunoglobulinas e de proteínas do complemento, quanto de infiltrados de linfócitos T no interstício renal, é forte evidência da participação do sistema imune na patogênese da SN [26]. Os linfócitos T *helper* (Th) são responsáveis pela ativação do sistema imune na SN primária e liberação de citocinas, cujo perfil mais encontrado nos estudos de SN [interleucinas (IL) IL-4, IL-10 e IL-13] sugeriu inicialmente predomínio de resposta Th2 [27-29]. Por outro lado, o fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF α) também foi detectado em alguns estudos, indicando a participação de linfócitos Th1 [27,30,31]. Mediadores imuno-inflamatórios produzidos por células imunes, células mesangiais e podócitos, tais como citocinas [IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, TNF α e fator de crescimento e transformação beta (TGF- β)] e quimiocinas (IL-8, MCP-1 e RANTES), podem se elevar na SN, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação e esclerose glomerular [25,26,32-35].

A avaliação histopatológica da SN está indicada quando há suspeita de glomerulopatia secundária, apresentação clínica e laboratorial atípicas, presença de disfunção renal ao diagnóstico e ausência de resposta à corticoterapia [18,22,23].

O tratamento de uma criança com diagnóstico recente de SN envolve medidas de suporte e uso de corticosteroides, cujo início está indicado mesmo sem realização prévia de biópsia renal, nos casos sugestivos de SNLM [18,22]. O esquema clássico de tratamento consiste no uso de prednisona (ou prednisolona), numa dose de 60 mg/m²/dia, durante 6 semanas, seguido de 40 mg/m²/dia, em dias alternados, por mais 6 semanas [18,22], para, então, realizar-se a retirada gradual do medicamento. Após a remissão dos sinais e sintomas da síndrome, de acordo com a evolução, o paciente pode ser classificado em: (1) SN de recidiva infrequente; (2) SN de recidiva frequente (2 ou mais recidivas em 6 meses ou 4 ou mais recidivas em 1 ano); (3) SN dependente de corticoide (2 recidivas consecutivas ainda em uso de corticoide ou em até 14 dias após sua suspensão) [33].

A SN resistente ao corticoide ocorre quando não há resposta à corticoterapia após 8 semanas de tratamento [34]. Nesses casos, os pacientes devem ser submetidos à biópsia renal, sendo que a histologia renal revela, na maioria das vezes, GESF. O imunossupressor de escolha para esses pacientes é a ciclosporina A (CsA) [22]. Outras terapias utilizadas são pulsoterapia com metilprednisolona, tacrolimus e micofenolato. Para os pacientes que evoluem com SN de recidiva frequente ou com SN dependente de corticoide, deve-se considerar o uso da Ciclofosfamida (CFM). O emprego de inibidores da enzima-conversora de angiotensina (IECA) isoladamente ou em associação com os bloqueadores do receptor do tipo 1 da angiotensina II (ARA) tem sido recomendado no tratamento adjuvante da proteinúria [22].

O sinal de melhor prognóstico na SN é a remissão completa após uso de corticoides [18,22]. Cerca de 60-80% das crianças que respondem ao corticoide terão uma recidiva. Destas, 60% terão 5 ou mais episódios [18,22]. Nos pacientes com SN refratária, a progressão para DRCT é inevitável [22].

1.2. Fatores de Progressão para DRC

A progressão da DRC pode levar à lesão do parênquima renal por meio de mecanismos inflamatórios e fibrogênicos complexos, os quais resultam na perda da função dos rins [35-38]. Os principais mecanismos que contribuem conjuntamente para

a progressão da lesão renal são: (1) hipertensão glomerular, (2) hiperfiltração glomerular; (3) proteinúria; (4) liberação de quimiocinas e citocinas; (5) acúmulo de macrófagos e linfócitos T; (6) alterações na membrana basal e nas células adjacentes com transformação de células mesenquimais em fibroblastos; (7) síntese de matriz extracelular com desarranjo estrutural, disfunção e morte celular [35-38].

A hipertensão glomerular promove a progressão da lesão renal. O processo de inflamação e fibrose resultante dessa cascata de eventos tem como principal consequência a perda de néfrons, sendo que os que remanesçam tentam compensar a redução da função renal, aumentando sua filtração. Com isso, há perda de autorregulação, agravando a hipertensão intraglomerular [35,36,39]. Como consequência, ocorrem várias alterações nos componentes do glomérulo: (1) disfunção endotelial, com exposição da membrana basal, acúmulo de fibrina, agregação plaquetária e liberação de mediadores pró-inflamatórios [36,40-42]; (2) estiramento mesangial, com proliferação celular e acúmulo de matriz mesangial [36,43] e (3) disfunção e morte dos podócitos, com perda de seletividade da membrana de filtração glomerular e proteinúria não seletiva [36,38,44].

As proteínas filtradas em excesso são reabsorvidas nos túbulos proximais por endocitose. Os depósitos de material proteináceo nas células tubulares proximais promovem edema e ruptura dos lisossomos intracelulares, lesão tubular direta e estresse oxidativo [45-47]. A albuminúria também ativa as proteínas do complemento [48-51] e os fatores nucleares kappa-beta (NFk-Beta), estimulando ainda, a liberação de quimiocinas, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), o TGF-beta, bem como o fator de crescimento do hepatócito (HGF) [37,38,50,52-57]. A proteinúria promove o recrutamento de macrófagos, os quais perpetuam a reação inflamatória intersticial, que pode se espalhar para todo o interstício renal, a partir do glomérulo lesado [37,38,50,52-57]. Os mecanismos imunológicos que induzem essa disseminação da inflamação envolvem a perda de tolerância imunológica do parênquima renal; a deposição de imunocomplexos; a lesão glomerular pelo aparecimento de novos epítomos ou ativação de células glomerulares e intersticiais; e a inflamação tubular [36,58].

As células tubulares lesadas por linfócitos e citocinas são susceptíveis à transformação do seu fenótipo para células semelhantes a fibroblastos. Os podócitos e as células epiteliais tubulares lesadas podem tomar dois caminhos: (1) a destruição e o desaparecimento no lume tubular e (2) a transformação em fibroblastos [36,59,60]. A

formação de células tipo fibroblastos a partir da transição epitelial-mesenquimal explica, em parte, o aumento da fibrogênese na DRC [36,61].

A transição epitelial-mesenquimal é mediada pelas citocinas e o desarranjo da membrana basal pelas proteases originadas de células epiteliais afetadas. Proteínas membros da superfamília do TGF- β , particularmente o TGF- β e a proteína morfogenética óssea (BMP-7), representam os principais mediadores desse processo [36-38,59]. Enquanto o TGF- β estimula a transição epitelial-mesenquimal e a síntese de proteínas da matriz extracelular, como colágenos e fibronectina, a BMP-7 inibe a transição epitelial-mesenquimal e estimula a síntese de enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases MMP-2 e MMP-9 [36,38,62,63]. Em modelos experimentais de lesão renal, a administração de BMP-7 foi capaz de atenuar a fibrogênese e, em alguns casos, reverter a transição epitelial-mesenquimal [36,64,65]. Outros agentes biológicos podem também modular a ligação do TGF- β ao seu receptor, incluindo o CTGF [66], o HGF [67] e a proteína KCP [67]. Portanto, a inibição da transição epitelial-mesenquimal e da fibrogênese pode representar, futuramente, uma importante medida para retardar a progressão da DRC.

A cicatriz túbulo-intersticial é o resultado final do processo imuno-inflamatório, sendo composta principalmente de fibronectina, colágenos tipos I e III, além de outras glicoproteínas, como a trombospondina, a osteopontina e os proteoglicanos [35-38,68]. Os fibroblastos formados a partir da transição epitelial-mesenquimal podem proliferar-se, migrar para áreas adjacentes ao processo inflamatório e, então, promover a síntese e deposição de fibronectina e colágeno [35-38,69]. Nas fases iniciais do processo, predomina o colágeno tipo III. À medida que o processo fibrogênico progride, há substituição do colágeno tipo III para o do tipo I. Os fibroblastos túbulo-intersticiais podem secretar colágenos tipo I, III, IV e V, principalmente em resposta à ação do TGF-beta. A fase final do processo culmina em apoptose dos fibroblastos e formação da cicatriz acelular [35-38,68]. Portanto, a fibrose renal, caracterizada pela glomeruloesclerose e fibrose túbulo-intersticial, é a via final comum de várias doenças renais crônicas.

1.3. Fatores Preditivos da Evolução da Síndrome Nefrótica para DRC

1.3.1. Proteinúria

A proteinúria tem sido considerada fator importante na progressão da DRC, portanto, a sua redução deve ser considerada como um fator alvo na terapia renoprotetora. O aumento da proteína urinária provoca, além de lesão de células tubulares que leva à inflamação intersticial e fibrose, a apoptose em células tubulares proximais causando uma atrofia extensa destas células, principalmente nas doenças glomerulares crônicas [70,71].

Estudos em humanos, tanto na população adulta como na pediátrica, demonstraram que a proteinúria é considerada fator de risco independente para o declínio rápido da função renal [72]. Dados do Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study (CKiD), estudo de coorte observacional prospectivo com crianças portadoras de DRC, demonstraram que o nível de proteinúria tende a ser maior quanto menor o ritmo de filtração glomerular, independentemente da etiologia da DRC [73]. Entre os pacientes com DRC secundária a causas glomerulares, os que usaram IECA ou ARA apresentaram níveis significativamente menores de proteinúria, em comparação com aqueles que não fizeram uso desses medicamentos [74].

Nesse contexto, estudos com pacientes diabéticos ou não, portadores de DRC, mostraram que terapia renoprotetora com IECA e ARA limitou o declínio da taxa de filtração glomerular, à medida que reduziu a proteinúria [75-77]. Além disso, em pacientes com DRC em uso de IECA e ARA associados a estatinas, quanto menor a proteinúria, menor o declínio do ritmo de filtração glomerular [79]. Nestes pacientes, foi observada uma redução na incidência de DRCT em comparação com aqueles que receberam tratamento convencional para DRC [78]. Na população pediátrica, também foi verificado benefício com o uso de IECA. Neste sentido, em um estudo com crianças com SN corticorresistente, foi observada uma redução significativa da proteinúria com uso do enalapril de modo dose-dependente [77].

Cerca de 50% dos pacientes adultos com GESF, que apresentaram proteinúria nefrótica acima de 3,5g em 24h, evoluíram para DRCT em um período de 6 a 8 anos [78]. A presença de proteinúria maciça (>10g/24h) está associada a um prognóstico ainda pior, com progressão para DRCT em 3 anos para a maioria dos pacientes [78]. Em contraste, pacientes que apresentam proteinúria não nefrótica têm um prognóstico favorável, com sobrevida renal maior que 80% em 10 anos [78]. Além disso, para os pacientes com GESF, o único fator protetor encontrado para evolução para DRCT foi a remissão da proteinúria [77,79].

Gipson e colaboradores, em uma coorte norte-americana com 60 crianças e adolescentes portadoras de GESF, mostraram que 35% dos pacientes apresentaram DRCT, cujo risco de desenvolvimento relacionou-se à remissão da proteinúria, sendo que os pacientes que atingiram remissão, mesmo que parcial, evoluíram com melhor sobrevida renal. Nesses termos, a sobrevida encontrada em 3 anos foi de 100%, 92% e 47%, para os pacientes que apresentaram remissão total, parcial e ausência de remissão, respectivamente. Nesse trabalho, o único fator preditivo encontrado para remissão da proteinúria foi o uso de IECA e/ou ARA [77].

1.3.2. Hipertensão Arterial

Desde os anos 70, quando Mogensen e colaboradores demonstraram que a terapia anti-hipertensiva retardava o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com nefropatia diabética tipo 1, a Hipertensão Arterial (HA) tem sido reconhecida como um dos principais determinantes de progressão da DRC [80].

Em um estudo publicado em 2003, com afro-americanos não diabéticos, portadores de HA e doença renal com depuração de creatinina entre 65 e 20 mL/min/1,73 m² e idade entre 18 a 70 anos, revelou o benefício significativo da terapia anti-hipertensiva com IECA, em comparação com bloqueadores de canal de cálcio e betabloqueadores. Os pacientes que usaram IECA apresentaram menor declínio no ritmo de filtração glomerular, menor taxa de falência renal e menor risco de morte [81]. Dados do CKiD indicam que a HA é altamente prevalente em pacientes com DRC. Cerca de 37% das crianças com DRC analisadas tinham pressão arterial (PA) sistólica ou diastólica elevadas, ou seja, acima do percentil 95, sendo que 39% delas não estavam em uso de anti-hipertensivos [73].

Diversos estudos publicados em adultos e crianças portadores de DRC demonstraram que pacientes com HA, quando comparados a pacientes normotensos, apresentam um declínio mais rápido da função renal [82-85]. Os resultados do estudo ESCAPE enfatizam a importância da PA elevada tanto como um fator de risco independente, como um alvo a ser considerado no tratamento para evitar a progressão da DRC. Assim, o controle intensivo da PA nas crianças com doenças glomerulares pode ter um grande impacto na sobrevida renal [86].

Em pacientes portadores de GESF, a HA na apresentação da SNI não teve associação significativa com o prognóstico em relação à DRCT [21,79, 87]. Estudo realizado na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade

Federal de Minas Gerais (UNP-HC-UFMG), em 2008, com crianças e adolescentes portadores de GESF, a HA à admissão não foi uma variável relacionada ao prognóstico [88]. No entanto, outro estudo realizado nesta mesma unidade, em 2005, mostrou que entre crianças e adolescentes com GESF que desenvolveram HA durante o seguimento, 45% evoluíram para DRC em 10 anos, em comparação com 4% dos pacientes que se mantiveram normotensos [89].

Apesar de não relatar a HA como fator de risco para DRCT, Chang e colaboradores observaram que pacientes com SNI e que apresentaram Encefalopatia Hipertensiva, complicação que ocorre em pacientes com níveis de PA muito elevados, apresentaram pior prognóstico para DRC, ocorrendo em 2,1% dos pacientes que evoluíram para DRCT, enquanto que, nas crianças com SNI que não desenvolveram DRCT, a Encefalopatia Hipertensiva ocorreu em apenas 0,05% [90].

1.3.3. Resposta ao tratamento

A resposta às drogas terapêuticas é um bom fator preditivo de uma sobrevida renal prolongada em crianças com SNI. Cattran e Rao encontraram 100% de sobrevida renal em 15 anos, nos pacientes com SNI que atingiram remissão após o tratamento com corticoide, em contraste com 51% naqueles que não evoluíram com remissão após a corticoterapia [91]. Chun e colaboradores, em estudo com pacientes adultos, observaram uma diferença de sobrevida renal ainda maior: 92% para os pacientes que atingiram remissão após a corticoterapia e 33% para os corticorresistentes, em um período de 10 anos de acompanhamento [92]. Paik e colaboradores avaliaram 92 crianças com GESF corticorresistente e observaram que o único fator prognóstico para DRC com significância estatística encontrado foi a remissão após o tratamento [87].

A resposta clínica ao tratamento com corticosteroides divide os pacientes portadores de SN em dois grandes grupos: 1- os corticorresistentes, que apresentam grande risco de desenvolverem DRCT e; 2- os corticossensíveis, que apesar de apresentarem melhor prognóstico em relação à DRCT, podem ter comorbidades relacionadas aos efeitos colaterais das drogas imunossupressoras, sobretudo a corticoterapia, principalmente se evoluem com corticodependência ou com recidivas frequentes.

Para o primeiro grupo, o risco para DRCT é maior do que 50% a cada 4 anos do diagnóstico da corticorresistência [93]. Em crianças com SN corticorresistente, a probabilidade de ocorrência de DRCT em 10 anos varia entre 34 e 64% [94]. Estudos de

coorte tem mostrado que a sobrevida renal de pacientes com SN corticorresistente em 5 e 10 anos é de 75 a 92% e de 50 a 86%, respectivamente. Além disso, a recorrência da doença após transplante renal é de 20 a 50% nesses pacientes [90,95]. Por outro lado, um estudo suíço, no qual crianças portadoras de SNI corticossensível foram acompanhadas durante 20 anos (até atingirem a fase adulta), mostrou que todos os pacientes evoluíram com preservação da função renal [96].

É importante ressaltar que entre os pacientes com SNI, aproximadamente 10% apresentam corticorresistência e cerca de 3% dos pacientes inicialmente corticossensíveis evoluem para corticorresistência posteriormente [95]. Em 2005, foram avaliadas 110 crianças e adolescentes com SNI e diagnóstico histopatológico de GESF na UNP-HC-UFGM. A DRC esteve presente em 12% dos pacientes corticossensíveis, 5,9% dos pacientes que apresentaram resposta parcial ao corticóide e 46,9% dos pacientes com corticorresistência, sendo a sobrevida renal em 10 anos para estes pacientes estimadas em 97%, 96% e 54%, respectivamente [89,97].

No que diz respeito a outras terapias imunossupressoras, um estudo nacional realizado no Rio de Janeiro, com crianças com GESF, mostrou que a resistência aos agentes imunossupressores foi significativamente associada à DRCT, que ocorreu em 53% dos pacientes com resistência ao uso da Ciclofosfamida, *versus* 15,4% dos pacientes que responderam a essa mesma droga. Já para a Ciclosporina A, a diferença foi ainda maior - 60,7% *versus* 17,3% entre os resistentes e os sensíveis à CsA, respectivamente. Os pacientes com resistência a CsA foram 4,3 vezes mais propensos a desenvolver a DRCT do que os pacientes sensíveis à CsA [94]. Nesse contexto, Ghiggeri e colaboradores, em um estudo multicêntrico retrospectivo em quatro centros italianos, envolvendo 139 pacientes (crianças e adultos) com SNI corticorresistente - GESF sem mutação genética -, mostraram que a progressão para DRCT ocorreu em 10% dos pacientes responsivos a CsA, 60% dos pacientes resistentes e 62% dos pacientes não tratados [98].

Na UNP-HC-UFGM, Salum e colaboradores (2008), avaliando 113 crianças e adolescentes com diagnóstico de GESF, mostraram que a corticossensibilidade, mesmo que transitória, associou-se com melhor sobrevida renal em 5 anos - 93,6% nos corticossensíveis *versus* 76% nos corticorresistentes [88]. Da mesma forma, a resposta à Ciclofosfamida ou à Ciclosporina também foi relacionada com melhor preservação da função renal quando comparada aos pacientes que não responderam a nenhum desses tratamentos [88].

1.3.4. Classificação histopatológica

A resposta à corticoterapia está relacionada também à histopatologia, tendo em vista que mais de 90% dos pacientes com diagnóstico de SNLM apresentam remissão após o uso do corticoide, ao contrário dos portadores de GESF, em que a maioria evolui com corticorresistência [93]. A Glomeruloesclerose focal e segmentar acomete de 7 a 20% das crianças com SNI e é a causa mais comum de SN corticorresistente, sendo encontrada em 75% dos pacientes com SNI que não respondem ao corticoide [21, 87, 97,99]. Entre as glomerulopatias, é a principal responsável pela DRCT na infância, já que 25% a 62% das crianças com GESF desenvolvem DRCT em 5 a 10 anos [77, 90, 99].

Poucos relatos na literatura têm mostrado que a lesão histológica inicial não tem influência sobre o desenvolvimento da DRCT. Em um estudo multicêntrico Europeu envolvendo crianças com SNI corticorresistente, o padrão histopatológico inicial não foi um fator preditivo significativo para DRCT [93]. Niaudet e colaboradores também verificaram que, em pacientes com SNI corticorresistente, a progressão para DRCT foi semelhante àqueles com SNLM ou GESF na biópsia inicial. No entanto, os pacientes com SNLM que progrediram para DRCT desenvolveram GESF diagnosticada em biópsias subsequentes [18]. Em um estudo realizado por Zagury e colaboradores no Rio de Janeiro, a GESF foi a lesão mais prevalente em SN corticorresistente inicial e, também, a causa mais frequente de DRCT, permitindo, assim, associação entre a ineficácia inicial do corticoide e a maior probabilidade de progressão para DRCT. Em comparação aos pacientes com SNLM, aqueles com GESF tinham um risco nove vezes maior de desenvolver DRCT [94]. A evolução da GESF para DRCT, ao longo de 10 anos do diagnóstico, é estimada em aproximadamente 30 a 40%, variando de 13% a 78%, em estudos com tempo de seguimento maior (20 anos) [87,91,94,99].

Em estudo realizado na UNP-HC-UFGM (2005), no qual se procedeu à análise de 110 crianças e adolescentes portadoras de SNI com diagnóstico histopatológico de GESF, foi observada que a evolução para DRC ocorreu em 21,8% dos pacientes. A probabilidade de desenvolver DRC nestes pacientes foi estimada em 8% em 5 anos, 17% em 10 anos, 32% em 15 anos e 43% em 20 anos, após diagnóstico da síndrome nefrótica [89]. Outro estudo em Taiwan, com 4.083 crianças e adolescentes com SNI e tempo de seguimento médio de 7,7 anos, mostrou que 3,6% dos pacientes evoluíram para DRCT com sobrevida renal de 96,9% em 5 anos e 95,7% em 10 anos. Dos pacientes que evoluíram para DRCT, 17,9% tinham diagnóstico de GESF [90].

1.3.5. Creatinina sérica

Em pacientes com GESF, a creatinina sérica no momento da manifestação da SNI apresenta relação inversa com o tempo de progressão para DRCT. Pacientes com creatinina sérica maior que 1,3 apresentaram sobrevida renal significativamente pior, independentemente do valor da proteinúria [79,97].

Estudo realizado na UNP-HC-UFGM, com crianças com GESF primária, identificou associação entre creatinina sérica à admissão e sobrevida renal. Pacientes com creatinina sérica <1,0mg/dL tiveram sobrevida renal de 89%. Já nos casos em que a creatinina sérica à admissão foi mais elevada (>1,0mg/dL), a sobrevida encontrada foi de 43% em 10 anos [97].

Apesar de Injúria Renal Aguda (IRA) não ser uma complicação comum da SNI, Chang e colaboradores verificaram uma correlação positiva entre os pacientes que apresentaram IRA durante o seguimento e os que evoluíram com DRCT [90]. As causas possíveis de IRA em pacientes com SNI incluem trombose de veia renal bilateral, edema intersticial, necrose tubular aguda secundária à sepse e à hipovolemia. Hipoalbuminemia e infecções são consideradas fatores de risco para IRA em crianças com SNI.

1.3.6. Hematúria

Em pacientes com GESF, hematúria na apresentação da SNI não teve associação significativa com o prognóstico em relação à doença renal crônica terminal [79]. A presença de hematúria na SNI é universalmente aceita como característica sugestiva de GESF, mas não tem sido apontada como fator de pior prognóstico [21,87].

1.3.7. Idade de início dos sintomas

Alguns trabalhos mostram que, quanto mais jovens os pacientes à época da apresentação da SNI, mais favorável é o prognóstico da doença [99]. Um estudo chinês, realizado com 99 crianças divididas em 2 grupos segundo a idade de apresentação da SNI, mostrou que pacientes que manifestaram a SNI mais precocemente evoluíram com melhor prognóstico. Foi observado que crianças que manifestaram SNI após os 8 anos de idade apresentaram maior taxa de hematúria (28% *versus* 8,2%), HA e pior prognóstico em relação à DRC. Ao mesmo tempo, a taxa de GESF nesses pacientes era maior do que nas crianças mais jovens, cujo diagnóstico histopatológico mais comum foi SNLM [100]. Chang e colaboradores também descreveram que no grupo de

pacientes com SNI que evoluíram para DRCT a faixa etária das crianças na apresentação da SNI era mais alta ($12,00 \pm 4,83$ versus $7,91 \pm 5,16$) [90].

Outro estudo europeu, realizado com 78 crianças corticorresistentes, em que a sobrevida renal encontrada foi de 75%, 58% e 53%, para 5, 10 e 15 anos de evolução respectivamente, o único fator preditivo para DRCT observado foi idade maior que 10 anos na apresentação da SNI [95]. Na UNP-HC-UFMG em 2005, também foi identificada uma associação entre a idade do início dos sintomas e a sobrevida renal em crianças com GESF. Os pacientes menores de 6,5 anos tiveram sobrevida renal de 89%, em contraste com os mais velhos, nos quais a sobrevida encontrada foi de 59%, em 10 anos [97].

1.4. Conclusão

A SNI é uma doença renal muito prevalente na população pediátrica e que, cada vez mais, tem cursado com a progressão para DRC terminal. Consequentemente, o conhecimento da evolução da SNI, bem como a busca de marcadores de prognóstico clínico e terapêutico, são fundamentais para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas que visem retardar, ou mesmo impedir a progressão para DRCT.

1.5. Referências Bibliográficas

1. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (94): S14-8.
2. Romão Jr JE, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM – Censo SBN 2002: Informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 188-99.
3. Romão Jr, JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 24 (supl 1): 1-3.
4. St Peter WL. Introduction: chronic kidney disease: a burgeoning health epidemic. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (9 Suppl D): S2-5.
5. U.S. Renal Data System (USRDS) - Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute

of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007. The data reported here have been supplied by the United States Renal Data System (USRDS).

6. Choudhury D, Luna-Salazar C; Medscape. Preventive health care in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (4): 194-206.
7. Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1122-5.
8. St Peter WL. Chronic kidney disease and medicare. *J Manag Care Pharm* 2007;13 (9 Suppl D): S13-8.
9. Hunsicker LG. The consequences and costs of chronic kidney disease before ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1363-4.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
11. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2007 Annual Report, Bethesda, MD, 2005. The data reported here have been supplied by the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). The interpretation and reporting of these data are the responsibility of the author(s) and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the U.S. government.
12. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis: epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:183-6.
13. Filler G, Young E, Greier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephritic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1107-13.
14. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-90.
15. Chesney R. The changing face of childhood nephritic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66: 1294-302.

16. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275-81.
17. Wang Y, Chen X, Klag MJ, Caballero B. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13 (4): 336-51.
18. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children; clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology. 6th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg*; 2009. p.667-702.
19. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Nogueira PC. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1309-13.
20. Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (8): 1159-66.
21. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees Lesley, vant-Hoff W, et al. Predictors of long-term outcome children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 215-221.
22. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124; 747-57.
23. Lennon R, Watson L, Webb NJA. Nephrotic syndrome in children. *Paediatrics Child Health* 2009; 20:36-42.
24. Patrakka J, Tryggvason K. new insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat. Rev. Nephrol* 2009; 5, 463-8.
25. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Immunology* 2009; 133: 13–21.
26. Zenker M, Machuca E, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. *J Mol Med* 2009; 87: 849–57.
27. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:245-248.

28. Gutcher I, Becher B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 2007; 117:1119-1127.
29. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14:1693-1711.
30. Van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Science* 2004; 107:125-136.
31. Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:603-610.
32. Sahali D, Pawlak A, Valanciute A, Grimbert P, Lang P, Remy P, et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1238-47.
33. Weisbord SD. Symptoms and their correlates in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14 (4): 319-27.
34. Kidney International Supplements **2**, 172-176 (June 2012) | doi:10.1038/kisup.2012.17
35. Eddy AA. Progression in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12 (4): 353-65.
36. Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med* 2006; 57: 365-80.
37. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213-7.
38. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007 22: 2011-22.
39. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002; 110: 1753-8.
40. Futrakul P, Sitprija V, Yenrudi S, Poshyachinda M, Sensirivatana R, Watana D, et al. Glomerular endothelial dysfunction determines disease progression: a hypothesis. *Am J Nephrol* 1997; 17 (6): 533-40.

41. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, Truong L, Anderson S, Kerjaschki D, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 806-16.
42. Zoccali C. The endothelium as a target in renal diseases. *J Nephrol* 2007; 20: S39-44.
43. Cortes P, Riser BL, Yee J, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (6): 1351-4.
44. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of chronic kidney disease: insights from animal models. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (3): 250-7.
45. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
46. Olbricht CJ, Cannon JK, Garg LC, Tisher CC. Activities of cathepsins B and L in isolated nephron segments from proteinuric and nonproteinuric rats. *Am J Physiol* 1986; 250: F1055-62.
47. Alfrey AC. Toxicity of tubule fluid iron in the nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1992; 263: F637-41.
48. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2323-31.
49. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-75.
50. Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Perico N, Bertani T, et al. Antiproteinuric therapy while preventing the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein- and complement- dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 804-13.
51. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. C6 mediates chronic progression of tubulointerstitial damage in rats with remnant kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 928-36.

52. Wang SN, Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F554-60.
53. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2392-99.
54. Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Tomasoni S, Remuzzi G. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int* 2002; 61: 2066-77.
55. Donadelli R, Abbate M, Zanchi C, Corna D, Tomasoni S, Benigni A, et al. Protein traffic activates NF-kB gene signaling and promotes MCP-1-dependent interstitial inflammation. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1226-41.
56. Morigi M, Macconi D, Zoja C, Donadelli R, Buelli S, Zanchi C, et al. Protein overload-induced NF-kappaB activation in proximal tubular cells requires H2O2 through a PKC-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1179-89.
57. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 1998; 53: 1608-15.
58. Kuncio GS, Neilson EG, Haverty TP. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 1992; 39: 550-56.
59. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-84.
60. Liu Y. New Insights into Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222.
61. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-50.
62. Morrissey J, Hruska K, Guo G, Wang S, Chen Q, Klahr S. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl. 1): S14-21.

63. Wang S, Chen Q, Simon TC, Strebeck F, Chaudhary L, Morrisey J, et al. Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 2037-49.
64. Zeisberg M, Hanai JI, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9: 964-68.
65. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med* 2004; 82:175-81.
66. Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM. Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signaling by BMP and TGF-beta. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 599-604.
67. Lin J, Patel SR, Cheng X, Cho EA, Levitan I, Ullenbruch M, et al. Kielin/chordin-like protein, a novel enhancer of BMP signaling, attenuates renal fibrotic disease. *Nat Med* 2005; 11: 387-93.
68. Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In *The Kidney*, ed. BMBrenner, pp. 1483-512. Philadelphia: Saunders, 2004.
69. Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 24: 459-76.
70. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:353-365.
71. Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ. Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1199-1208.
72. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123(10): 754-62.
73. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh SR, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease. A report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 2008; 52: 631-637.

74. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 812-819.
75. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516.
76. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080.
77. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESDR in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 344-349.
78. Ruggenenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1213-1224.
79. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 3: 68-73.
80. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976 Jul; 36(4): 383-388.
81. Gassman JJ, Greene T, Wright JRJT, Agodoa L, Barkris G, Beck GJ, et al. Design and Statistical Aspects of the African American Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S154-S165.
82. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:461-7.
83. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13-18.
84. Mitsnefes M, Ho PL, McEnrey PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A report of the North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618-2622.
85. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children.

- European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997; 349: 1117-1123.
86. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1639-50.
87. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 389-395.
88. Salum RG. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal primária: curso clínico e fatores preditores da resposta ao tratamento em crianças e adolescentes [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008
89. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:482-489.
90. Chang JW, Tsai HL, Yang LY, Chen TJ. Epidemiology and Predictors of End-stage Renal Disease in Taiwanese Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Epidemiol* 2012; 22(6): 517-522.
91. Cattran DC, Panduranga R. Long-Term Outcome in Children and Adults With Classic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32: pp72-79.
92. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169-2177.
93. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WS. Childhood nephrotic syndrome- current and future therapies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:445-458.
94. Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JAA, Novaes RHL, Moraes CAP, Tavares MS. Síndrome Nefrótica córtico-resistente na criança: evolução e fatores de risco para doença renal crônica terminal. *J Bras Nefrol* 2013; 35(3): 191-199.
95. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1525-1532.

96. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhas TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; 147: 202-7.
97. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1003-10012.
98. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: na open label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004; 26:1411-8.
99. El-Refaey AM, Bakr A, Hammad A, Elmougy A, El-Houseeny, Abdelrahman, et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in Egyptian children: a 10-year single centre experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1369-1373.
100. Chang JW, Tsai HL, Wang HH, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1189-1194.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral:

Estudar a progressão da Doença Renal Crônica (DRC) em crianças e adolescentes com Síndrome Nefrótica Idiopática, atendidas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UNP-HC-UFG) entre 1970 e 2012.

2.2. Objetivos específicos:

- Determinar os fatores associados com a progressão da Doença Renal Crônica em crianças e adolescentes com Síndrome Nefrótica Idiopática, atendidas na UNP-HC-UFG entre 1970 e 2012.
- Desenvolver um modelo de predição de risco para DRC nos pacientes com SNI.

3. Resultados

Artigo original:

Síndrome Nefrótica Idiopática na criança e no adolescente: evolução, fatores de risco e modelo de predição clínica para progressão da doença renal crônica

Ana Carmen Quaresma Mendonça, Brunna Pinto e Fróes, Lauro Damasceno de Carvalho Faria, Juliana Silva Pinto, Maira de Melo Ibrahim Nogueira, Ana Cristina Simões e Silva, Eduardo Araújo Oliveira, Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Introdução

A Síndrome Nefrótica Idiopática (SNI) representa uma importante causa de Doença Renal Crônica (DRC) na população pediátrica. Nos EUA, a incidência anual é de cerca de 7 casos para 100.000 crianças menores de 16 anos e a prevalência é de cerca de 16 casos para 100.000 crianças menores de 16 anos [1]. A SNI está associada a elevado grau de morbidade, incluindo: hospitalizações, administração de medicamentos com altos índices de efeitos colaterais, alta taxa de recorrência e risco potencial de evolução para Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) [2]. Estudos recentes têm mostrado aumento na incidência de Síndrome Nefrótica (SN) resistente ao uso de corticoides [3,4]. Este fato é preocupante, uma vez que 60% dos pacientes que não respondem ao tratamento com corticoides evoluem para DRCT [5]. Cerca de 50% dos pacientes com proteinúria nefrótica progridem para DRCT em 10 anos. A busca de marcadores de prognóstico clínico e terapêutico é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e de prevenção que visem retardar e até mesmo impedir a progressão para DRCT. Este estudo tem como objetivo descrever a evolução de crianças com SNI, identificar os fatores de risco relacionados à DRC e desenvolver um modelo preditivo clínico para estratificar o risco de DRC nesses pacientes.

Materiais e Métodos

Foram analisados os dados dos prontuários de 294 crianças e adolescentes, de 1970 a 2012, com SNI, acompanhadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital

das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UNP-HC-UFGM). Os critérios de inclusão dos pacientes foram idade variando entre zero e 18 anos e diagnóstico de SNI por período mínimo de seguimento ambulatorial de 12 meses. Foram excluídos da análise os pacientes admitidos na unidade com depuração de creatinina estimada abaixo de $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ou que apresentavam outras formas de Síndrome Nefrótica que não a idiopática, como as secundárias às doenças infecciosas e às doenças sistêmicas. Dados clínicos como sexo, cor, idade dos sintomas iniciais, idade à admissão, década de admissão na UNP-HC-UFGM, idade na última consulta, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica e classificação da PA. O peso e a estatura, com os respectivos escores, e o índice de massa corporal (IMC) com o diagnóstico nutricional através do IMC foram avaliados no início e no final do acompanhamento dos pacientes. Para a variável peso, foi considerado apenas o peso seco do paciente, evitando, assim, que o peso fosse superestimado naqueles pacientes com edema. Além disso, também foram analisados os seguintes dados laboratoriais: hematúria à admissão, proteinúria, creatinina sérica e o diagnóstico histopatológico da SNI nos casos em que foi realizada biópsia renal. O uso e a eficácia dos principais medicamentos imunossupressores usados no tratamento da SNI também foram avaliados: corticosteroide, ciclofosfamida (CFM) e ciclosporina A (CsA).

Definições

A SN foi definida como edema clínico acompanhado de hipoalbuminemia $\leq 2,5$ g/dL e proteinúria em urina de 24h $\geq 40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ ou relação proteína/creatinina em amostra simples de urina $\geq 2,0$. A variável cor foi estabelecida pelo exame clínico de acordo com a cor da pele e cor e textura dos cabelos e foi subdividida em duas categorias: raça branca e não branca.

Os índices biométricos peso, estatura e IMC foram classificados de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, utilizando o escore Z, para sexo e idade. Para fins de análise do diagnóstico nutricional, os pacientes foram subdivididos em três grupos: (1) pacientes com o escore Z do IMC < -2 , (2) eutróficos (com o escore Z entre -2 e $+1$) e (3) pacientes com o escore Z do IMC $> +1$.

A hipertensão arterial (HA) no início e durante o acompanhamento foi definida como valores de pressão sistólica e/ou diastólica persistentemente superiores ao

percentil 95 para sexo, idade e estatura, de acordo com medidas estabelecidas pelo “The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”[6]. De acordo com esse mesmo consenso, os valores de PA foram classificados em: normotensão, pré-hipertensão (níveis pressóricos iguais ou acima do percentil 90 e inferiores ao percentil 95 ou iguais ou acima de 120 x 80mmHg em adolescentes), hipertensão estágio 1 (média das medidas de PA entre o percentil 95 e o percentil 99 acrescido de 5mmHg) e hipertensão estágio 2 (PA acima do percentil 99 mais 5 mmHg).

A proteinúria foi considerada nefrótica quando a dosagem de proteína na urina de 24horas mostrou-se superior a 40mg/m²/hora. Para os pacientes sem controle de esfíncteres, em que não foi possível a coleta de urina de 24horas, foi considerada a relação proteinúria/creatinúria em amostra única de urina maior que 2,0. O clearance de creatinina estimado foi calculado pela fórmula de Schwartz [7] e a DRC foi definida como a redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) abaixo de 60mL/min/1,73m². A hematúria foi considerada presente quando em sedimento urinário foram encontradas 5 ou mais hemácias em campo de grande aumento (400x).

Foram considerados como diagnósticos histopatológicos: Síndrome Nefrótica por Lesões Mínimas dos glomérulos (SNLM), Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF), glomerulonefrite proliferativa mesangial discreta, glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa, glomerulopatia membranosa, glomerulonefrite mesângiocapilar e glomerulopatia mesangial de etiopatogenia não definida. É importante ressaltar que nem todos os pacientes apresentaram diagnóstico histopatológico, uma vez que a indicação da realização da biópsia renal para pacientes com SNI na UNP-HC-UFMG restringiu-se às seguintes situações: corticorresistência e suspeita de lesões complexas (hematúria persistente, HAS grave ou persistente, comprometimento da função renal, sinais ou sintomas de doença sistêmica, idade de início de sintomas superior a 10 anos ou inferior a um ano de idade).

O tratamento inicial foi com a prednisona ou a prednisolona na dose de 60mg/m²/dia (máximo de 60mg/dia), por até 8 semanas, seguido de redução gradual. Os pacientes foram classificados de acordo com a resposta ao corticoide em: (1) corticossensíveis - que evoluíram com remissão clínica e laboratorial; (2) corticodependentes - que evoluíram com recidiva da doença durante a retirada da corticoterapia ou dentro de duas semanas após a suspensão da droga; e (3)

corticorresistentes - pacientes que não apresentaram reversão da proteinúria com a corticoterapia. Alguns pacientes que evoluíram como corticodependentes e corticorresistentes fizeram uso de outros medicamentos imunossupressores: Ciclofosfamida e Ciclosporina A, seguindo protocolos clínicos bem fundamentados [8].

Análise estatística e desenvolvimento do modelo de predição de risco

Os valores analisados no presente estudo foram expressos como mediana e intervalo interquartil, ou média e desvio padrão. Os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar variáveis contínuas de forma não paramétrica. Odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) a 95% foram usados para medir associação dos grupos. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo até a ocorrência do desfecho estudado (DRC). Hazard ratio ou razão de taxa de falha (HR) e o respectivo IC a 95% foram usados na análise univariada (regressão de Cox). As diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste de log-rank bilateral.

Utilizou-se o modelo de taxas de falha proporcionais de Cox para identificar as variáveis que foram independentemente associadas à ocorrência de DRC. Foram incluídas neste modelo apenas aquelas variáveis associadas ao evento de interesse na análise univariada ($p < 0,25$). Utilizando a estratégia estatística denominada *backward elimination strategy*, foram incluídas, no modelo final, aquelas variáveis que se associaram de forma independente ao desfecho. Todos os valores de p foram bi-caudais e o valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Um modelo preditivo foi, assim, construído a partir desses dados, dividindo cada coeficiente β no modelo multivariado final pelo menor coeficiente β encontrado nessa análise. Desta feita, com base nesses resultados, foi atribuído um peso para cada variável do modelo. Finalmente, um escore de risco para cada paciente foi obtido pela soma dos pesos para cada variável presente. Os escores de risco obtidos para os pacientes foram agrupados em três grupos de risco para DRC: baixo risco, médio risco e alto risco.

Por derradeiro, foi avaliada a acurácia preditiva do modelo derivado através dos componentes desta: discriminação e calibração. Usou-se, para a discriminação, a estatística C, que representa a área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*), sendo que a maior área indica a melhor discriminação. Já o modelo de

calibração (o quanto mais próximo às probabilidades preditivas refletem o risco atual) para a predição de DRC em 10 anos foi determinado na população estudada pelo método de Kaplan-Meier e pelas razões proporcionais de Cox. Foi estimada, ainda, pelo método de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevida renal de acordo com as categorias de risco (baixo, médio e alto) derivadas do modelo.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais em 02 de setembro de 2009 (Parecer ETIC n316/09) – [Anexo].

Resultados

Dados clínicos e características demográficas

Duzentos e noventa e quatro crianças (187 meninos e 107 meninas) preencheram os critérios de inclusão em nosso estudo. Praticamente metade dos pacientes foi classificada como branca. No momento da admissão, a hematúria esteve presente em 86 pacientes (29,3%) e a hipertensão arterial em 124 pacientes (42,2%). Dos hipertensos, 51% apresentavam hipertensão estágio 2. Segundo o IMC, 52% eram eutróficos no momento da admissão e 45% apresentaram IMC > +1.

A mediana da idade do início dos sintomas foi de 3,1 anos, enquanto a mediana da idade de admissão foi de 5,2 anos. Apenas quatro pacientes apresentaram SNI antes de um ano de idade. A maior parte da casuística é de pacientes admitidos nas décadas de 1990 e 2000. O período de acompanhamento variou entre 1 e 28 anos, com mediana de tempo de 6,9 anos. A mediana de creatinina sérica encontrada foi de 0,47 e a do clearance de creatinina estimado foi de 134,7. Na admissão, 16,7% dos pacientes apresentavam clearance de creatinina estimado menor que 90mL/min/1,73m². A mediana da proteinúria de 24horas/superfície corporal encontrada foi 134mg/m²/hora.

Segundo o diagnóstico histopatológico, 103 pacientes (35%) não foram submetidos à realização da biópsia. Os diagnósticos histopatológicos dos pacientes que realizaram a biópsia foram: SNLM em 22 pacientes (7,5%), GESF em 113 pacientes (38,4%) e outros diagnósticos em 56 pacientes (19,1%). Nos diagnósticos agrupados

como outros estão: glomerulopatia membranosa, glomerulopatia mesângiocapilar, glomerulopatia mesangial difusa, glomerulopatia mesangial de etiopatogenia não definida e glomerulopatia mesangial discreta. Este último diagnóstico esteve presente em 39 pacientes, ou seja, 13,3% do total de pacientes da amostra.

As características dos pacientes na admissão estão descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Características dos pacientes portadores de SNI na admissão (n=294)

Variável		N (%)
Gênero	<i>Masculino</i>	187 (63,6)
	<i>Feminino</i>	107 (36,4)
Cor [#]	<i>Branca</i>	143 (51,6)
	<i>Não-branca</i>	134 (48,4)
Hematúria	<i>Sim</i>	86 (29,3)
	<i>Não</i>	208 (70,7)
Hipertensão arterial	<i>Normotensão</i>	142 (48,3)
	<i>Pré-hipertensão</i>	28 (9,5)
	<i>Hipertensão Estágio 1</i>	60 (20,4)
	<i>Hipertensão Estágio 2</i>	64 (21,8)
Idade de início de sintomas (anos)		3,1 (2,1-5,8) ^{##}
Idade de admissão no serviço (anos)		5,2 (3,4-8,7) ^{##}
Creatinina (mg/dL)		0,47 (0,35-0,6) ^{##}
Clearance de creatinina (mL/min/1,73m ²)		134,7 (98,2-173,4) ^{##}
P24h/SC		134 (9,1-197,4) ^{##}
IMC	<-2	6 (2)
	<i>Eutrofia</i>	155 (52,7)
	>+1	133 (45,2)
Ano de admissão	<i>1970-1979</i>	7 (2,4)
	<i>1980-1989</i>	53 (18)
	<i>1990-1999</i>	115 (39,1)
	<i>2000-2009</i>	102 (34,7)
	<i>2010-2012</i>	17 (5,8)
Tempo de seguimento (anos)		6,9 (1,0-28,9)
Histopatologia	<i>sem biópsia</i>	103 (35)
	<i>lesões Mínimas</i>	22 (7,5)
	<i>GESF</i>	113 (38,4)
	<i>outras</i>	56 (19,1)

- # Foram analisados 277 pacientes, pois 17 apresentavam cor desconhecida
- ## Mediana (P25-P75)
- ### P24h/SC: proteinúria em urina de 24h (mg) por superfície corpórea

Sobrevida Renal e Análise Univariada

No final do seguimento, 30 pacientes (10,2%) atingiram a DRC (**Figura 1**).

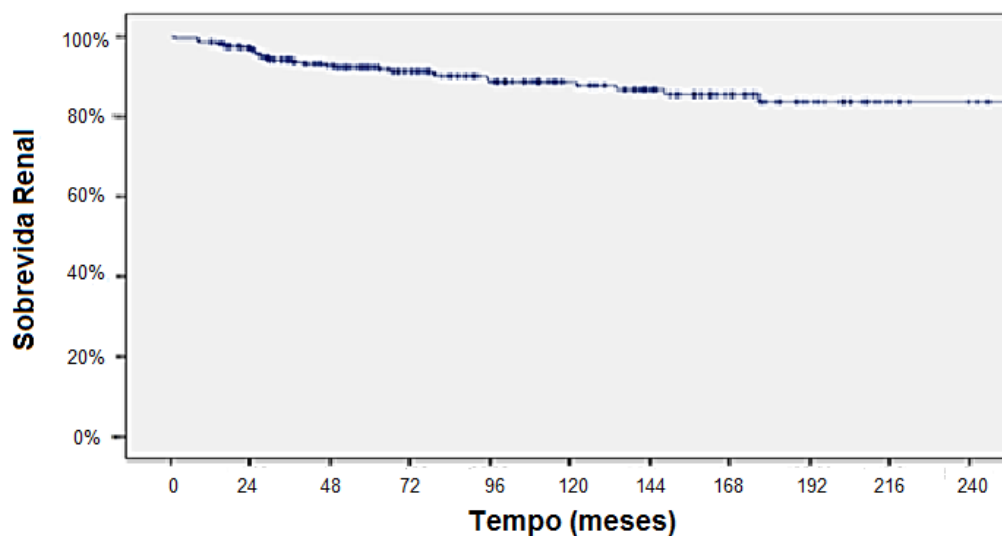


Figura 1. Sobrevida Renal

As variáveis nominais relacionadas à DRC encontradas na análise univariada foram: hipertensão arterial, presença de hematúria, tipo histopatológico (GESF e não GESF), resposta ao corticoide e resposta ao tratamento com outros imunossupressores (Ciclofosfamida e Ciclosporina A) (**Tabela 2**). As variáveis contínuas que se correlacionaram à DRC foram idade do início dos sintomas, proteinúria de 24 horas em gramas, creatinina sérica à admissão e o escore Z de IMC (**Tabela 3**).

Tabela 2. Análise Univariada: variáveis nominais preditivas do desfecho

Variável		DRC sim (%)	DRC não (%)	p
Gênero	<i>Masculino</i>	18 (6,1)	169 (57,5)	0,86
	<i>Feminino</i>	12 (4,1)	95 (32,3)	
Cor [#]	<i>Branca</i>	15 (5,4)	128 (46,2)	0,87
	<i>não branca</i>	13 (4,7)	121 (43,7)	
Hipertensão arterial	<i>Ausente</i>	4 (1,4)	130 (44,2)	0,001*
	<i>Presente</i>	26 (8,8)	134 (45,6)	
IMC	<i>Obesidade</i>	5 (1,7)	21 (7,1)	0,09
	<i>não obesidade</i>	25 (8,5)	243 (82,7)	
Hematúria	<i>Ausente</i>	10 (3,4)	198 (67,3)	< 0,001*
	<i>Presente</i>	20 (6,8)	66 (22,5)	
Histopatologia	<i>GESF</i>	24 (8,2)	89 (30,3)	< 0,001*
	<i>não GESF</i>	6 (2,0)	175 (59,5)	
Corticoterapia	<i>Sensível</i>	1 (0,3)	100 (34,6)	< 0,001*
	<i>dependente</i>	1 (0,3)	99 (34,3)	
	<i>Resistente</i>	26 (9,0)	62 (21,5)	
Uso de CFM ^{##}	<i>Resposta</i>	1 (0,8)	84 (62,7)	< 0,001*
	<i>não resposta</i>	14 (10,4)	35 (26,1)	
Uso CsA ^{###}	<i>Resposta</i>	2 (3,5)	38 (66,7)	< 0,001*
	<i>não resposta</i>	8 (14,0)	9 (15,8)	
Ano de admissão	<i>até 1990</i>	11 (3,7)	49 (16,7)	0,064
	<i>após de 1990</i>	19 (6,5)	215 (73,1)	

DRC – Clearance de Creatnina estimado < 60 mL/min/1,73m²; GESF – Glomeruloscleros Focal e Segmentar; CFM – Ciclofosfamida; CsA – Ciclosporina

[#] nesta análise forma incluídos 277 pacientes

^{##} nesta análise forma incluídos 134 pacientes que fizeram uso de CFM

^{###} nesta análise forma incluídos 57 pacientes que fizeram uso de CsA

* p < 0,05

Tabela 3. Análise Univariada: variáveis contínuas preditivas do desfecho

	Hazard Ratio	95% IC	p
Idade dos sintomas	1,25	1,15 - 1,37	< 0,001*
Albumina [#]	0,67	0,44 - 1,01	0,058
Proteinúria 24horas (g)	1,16	1,09 - 1,22	< 0,001*
Creatinina	9,66	2,91 - 32,03	< 0,001*
<i>Clearence</i> de Creatinina	0,99	0,98 - 1,00	0,23
Z IMC	0,72	0,59 - 0,88	0,001*
Z Estatura	0,8	0,59 - 1,10	0,17

* p < 0,05

[#] nesta análise foram incluídos 270 pacientes**Análise multivariada**

Na análise multivariada, três variáveis mantiveram uma associação independente com a progressão para a DRC: idade dos sintomas (como variável contínua), presença de hematúria à admissão e resposta ao corticoide (como variáveis dicotômicas) (**Tabela 4**). Os pacientes foram agrupados em dois grupos, segundo a resposta à corticoterapia: um grupo com os corticorresistentes e outro grupo com os corticosensíveis e corticodependentes/recidivas frequentes.

Tabela 4. Análise Multivariada: modelo final preditivo do desfecho

Variável	Coefficiente	Hazard Ratio	95% IC	Valor p
Idade dos sintomas	0,157	1,17	1,07-1,28	< 0,001*
Hematúria	1,19	3,30	1,48 - 7,35	0,003
Resposta ao corticoide	3,15	23,3	5,43 - 100,3	< 0,001*

* p < 0,05

Na **Tabela 5** podem ser observados os escores utilizados para a definição e desenvolvimento do modelo de predição clínica. Em relação à idade do início dos sintomas, por se tratar de uma variável contínua, os escores foram divididos de acordo com cinco faixas de risco [9].

Tabela 5. Análise Multivariada: escores usados na construção do modelo de predição de risco.

Variável	Coefficiente	Hazard Ratio	95% IC	Valor p	Escore
Idade dos sintomas	0,157	1,17	1,07-1,28	< 0,001	
0-3,0					0
3,1-6,0					1
6,1-9,0					2
9,1-12					3
12,1-15					4
Hematuria	1,19	3,30	1,48 - 7,35	0,003	2
Resposta ao corticoide	3,15	23,3	5,43 - 100,3	< 0,001	7

Dessa maneira, foi atribuído um escore de risco para cada um dos 294 pacientes com SNI. Esse escore individual variou de zero para pacientes sem fatores de risco e com idade de início dos sintomas menor que 3 anos, até 13, para aqueles pacientes com todos os fatores de risco e idade de início dos sintomas acima de 12,1 anos de idade. Assim, foi construído um escore de risco, estratificando-se os pacientes em três categorias: baixo risco (0 e 1), médio risco (2 a 7) e alto risco (8 a 13). Na **Tabela 6** pode ser observada a distribuição das frequências dos pacientes inseridos na análise por grupo, através do escore proposto acima.

Tabela 6. Frequência dos pacientes segundo o grupo de risco

Grupos	N	%
Baixo Risco	131	45,3
Médio risco	90	31,1
Alto risco	68	23,5

A **Figura 2** ilustra a diferença significativa da sobrevida renal entre os três grupos. A probabilidade de DRC em 10 anos para os grupos de baixo, médio e alto risco é, respectivamente, de 0%, 5% e 40%.

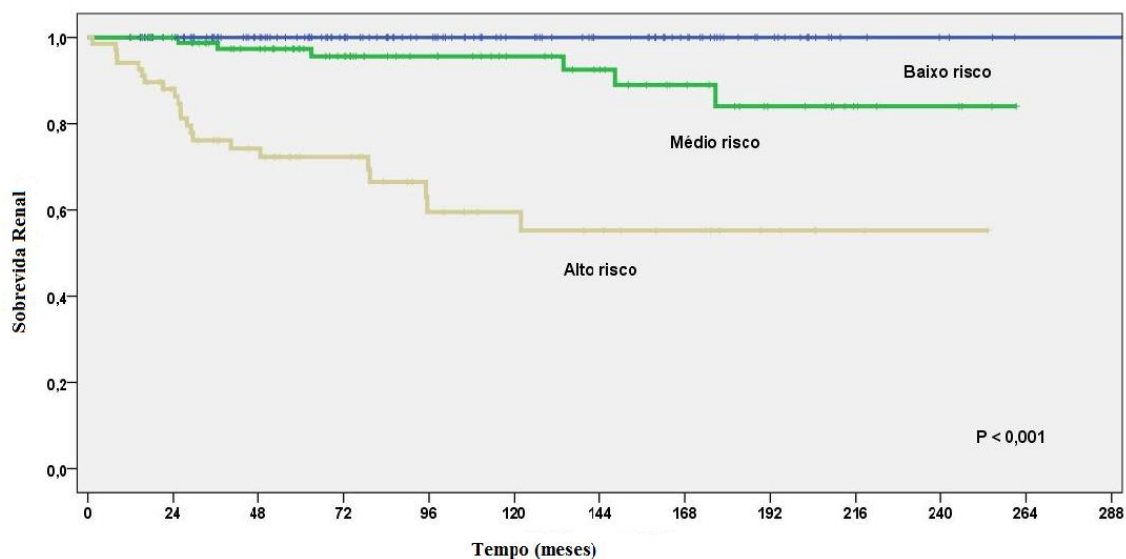


Figura 2. Sobrevida renal de acordo com o escore de risco (Kaplan-Meier)

Finalmente, a performance do modelo foi testada para a probabilidade dos pacientes evoluírem para o desfecho (DRC) no período de 2, 5 e 10 anos. A **Figura 3** ilustra esse desempenho, com uma área sob a curva de 0,95 (IC95%=0,91-0,99) para 2 anos, 0,92 (IC95%=0,88-0,96) para 5 anos e 0,92 (IC95%=0,87-0,97) em 10 anos.

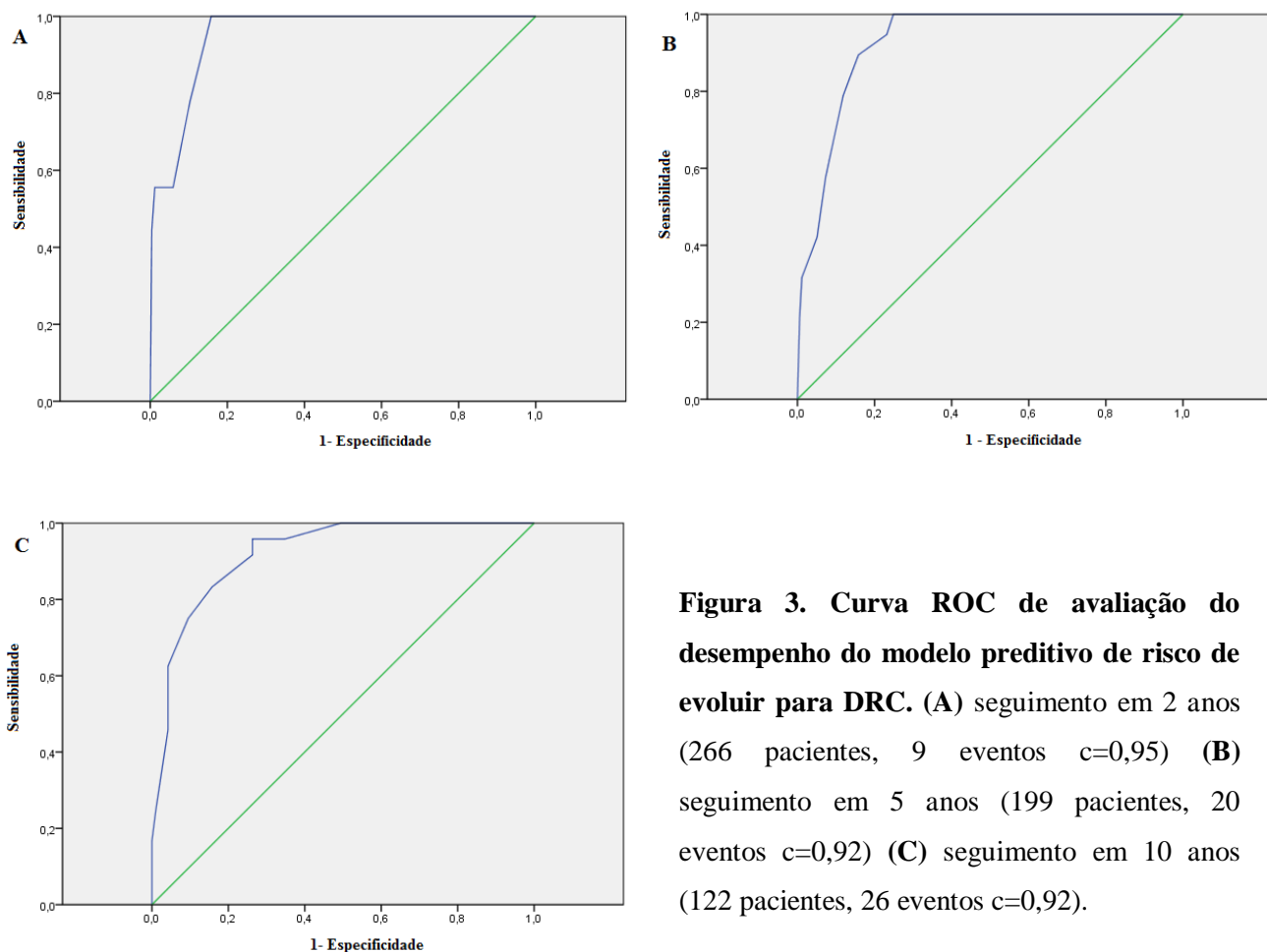


Figura 3. Curva ROC de avaliação do desempenho do modelo preditivo de risco de evoluir para DRC. (A) seguimento em 2 anos (266 pacientes, 9 eventos $c=0,95$) **(B)** seguimento em 5 anos (199 pacientes, 20 eventos $c=0,92$) **(C)** seguimento em 10 anos (122 pacientes, 26 eventos $c=0,92$).

Discussão

Nesse estudo de coorte retrospectivo longitudinal de 294 crianças e adolescentes portadores de SNI foram analisados fatores demográficos, clínicos e laboratoriais que se correlacionaram com a progressão para DRC. Três fatores independentes foram preditivos do desfecho: idade do início dos sintomas, hematúria e resposta à corticoterapia. Foi desenvolvido um modelo de predição com essas três variáveis, que demonstrou uma boa acurácia e um bom desempenho na predição de evolução para DRC.

Em relação à casuística estudada, nossa amostra é semelhante a diversas séries publicadas de crianças e adolescentes com SNI mostrando a predominância de pacientes do sexo masculino, em uma relação de 1,7:1, próxima à encontrada na literatura, em que se descreve uma relação de 2:1 para o sexo masculino [10]. Em relação à cor, embora esta classificação seja meramente fenotípica e tenham sido excluídos 17 pacientes por falta de dados, o que encontramos foi leve predominância dos pacientes brancos, o que

está de acordo com outros estudos realizados no nosso meio [10]. Além disso, a SNI é sabidamente mais frequente entre as idades de 1 a 6 anos, com pico máximo entre 2 e 3 anos [10]. Em nosso estudo, a mediana da idade do início dos sintomas foi de 3,1 anos, apesar da mediana da idade de admissão no serviço ter sido maior, de 5,2 anos. Por se tratar de um serviço especializado, alguns pacientes foram encaminhados para a nossa unidade após atendimento inicial em serviços de atenção primária.

O diagnóstico histopatológico mais observado no nosso estudo foi GESF. No entanto, pelas características clínicas, pode-se supor que muitos dos pacientes não submetidos à biópsia renal apresentaram a SNLM que é a forma mais frequente de SN primária na infância e frequentemente se caracteriza por boa evolução e resposta favorável aos corticoides. Sabe-se que a incidência da GESF tem aumentado nos últimos anos, sobretudo em crianças com a forma mais grave da SNI que geralmente cursa com corticorresistência [8]. Em nosso trabalho, encontramos 88 pacientes com corticorresistência, sendo que 73% tinham diagnóstico histopatológico de GESF, o que está de acordo com outros estudos da literatura que descrevem a GESF como causa mais comum de SNI corticorresistente: aproximadamente 75% dos pacientes com SNI que não respondem ao corticoide apresentam GESF [5,11,12,13]. Entre as glomerulopatias, a GESF é a principal responsável pela DRCT na infância. Cerca de 25% a 62% das crianças com GESF desenvolvem DRCT em 5 a 10 anos [12,14,15]. Em nosso estudo, 80% das crianças que evoluíram para DRC tiveram diagnóstico de GESF. Zagury e colaboradores também descrevem a GESF como a lesão mais prevalente na SNI corticorresistente, bem como a doença glomerular que mais frequentemente cursa com DRCT, permitindo associação entre a não resposta esteroide inicial e a maior probabilidade de progressão para DRCT [16]. Nesse contexto, foi também descrito que, em comparação com pacientes com SNLM, aqueles com GESF possuem um risco de progressão para DRCT 9,25 vezes maior [16]. Outro estudo realizado em Taiwan, com 4.083 crianças e adolescentes com SNI e tempo de seguimento médio de 7,7 anos, mostrou que 145 pacientes (3,6%) evoluíram para DRCT. A sobrevida renal encontrada foi de 96,9% em 5 anos e 95,7% em 10 anos. Além disso, dos pacientes que atingiram DRCT, 17,9% tinham diagnóstico de GESF [15].

A Hipertensão Arterial (HA) esteve relacionada com a sobrevida renal ($p = 0,001$). Apesar de algumas publicações não destacarem a HA como fator de risco para DRC nos casos de SNI, mesmo nos casos de GESF, sabe-se que a HA é

reconhecidamente um fator de risco para progressão de doenças renais [5,13,17,18]. Diversos estudos publicados com adultos e crianças portadores de DRC demonstraram que os pacientes com HA, quando comparados a pacientes normotensos, apresentam um declínio mais rápido da função renal [19-22]. Em estudo realizado na UNP-HC-UFMG, em 2008, com crianças e adolescentes portadores de GESF, a HA à admissão não foi uma variável relacionada ao prognóstico [23]. No entanto, estudo realizado na unidade em 2005 mostrou que entre as crianças e os adolescentes com GESF que desenvolveram HA durante o seguimento, 45% evoluíram para DRC em 10 anos, *versus* 4% dos pacientes que se mantiveram normotensos [24]. No nosso estudo, a presença de HAS também ocorreu durante o seguimento, o que pode estar relacionado à piora da função renal naqueles pacientes que evoluíram para DRC.

Apesar de a hematúria ser universalmente aceita como característica clínica da GESF, não tem sido apontada como fator de pior prognóstico em estudos anteriores [5,13]. Em contraste com os dados da literatura, no nosso estudo, a hematúria foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) e esteve presente em 23,2% dos pacientes com GESF, em 38,9% dos pacientes com outros diagnósticos e em 66% dos pacientes que evoluíram para DRC.

A resposta ao tratamento inicial com corticoides é um bom preditor de uma sobrevida renal prolongada em crianças com SNI. Cattran e Rao encontraram 100% de sobrevida renal em 15 anos em pacientes com SNI que atingiram remissão após o tratamento com corticoide, em contraste com 51% para aqueles que não evoluíram para remissão após a corticoterapia [25]. Chun e colaboradores, em estudo com pacientes adultos, encontraram uma diferença ainda maior em 10 anos de sobrevida renal: 92% e 33% para os pacientes que atingiram ou não a remissão após a corticoterapia, respectivamente [26]. Paik e colaboradores, em estudo envolvendo 92 crianças com GESF corticorresistente, observaram que o único fator prognóstico para DRC encontrado foi a remissão após o tratamento [13]. Em nosso estudo, a resposta ao tratamento esteve relacionada ao desfecho ($p < 0,01$). No final do seguimento, 28 pacientes que evoluíram para DRC foram avaliados em relação à corticoterapia. Dois pacientes, apesar de terem evoluído para DRC, não fizeram uso do corticoide durante o acompanhamento, sendo excluídos dessa análise. Os pacientes foram subdivididos em corticossensíveis, corticodependentes e corticorresistentes. Entre os pacientes que evoluíram para DRC, 93% apresentavam corticorresistência. Em contraste, 101

pacientes eram corticossensíveis e apenas um deles evoluiu para DRC no final do seguimento. Estudos de coorte têm mostrado que a sobrevida renal de pacientes com SN corticorresistente em 5 e 10 anos varia de 75 a 92% e de 50 a 86%, respectivamente [15,27]. Um estudo suíço, em que crianças com SNI corticossensível foram acompanhadas durante 20 anos, mostrou que todos os pacientes evoluíram com boa preservação da função renal [28].

A resposta aos outros imunossuppressores, Ciclosporina A e Ciclofosfamida, também esteve relacionada à sobrevida renal ($p < 0,001$) em nosso estudo. Em relação à Ciclosporina A, 57 pacientes usaram a medicação. Desses, 10 evoluíram para DRC no final do seguimento, sendo que 80% apresentaram resistência à droga e 2 apresentaram remissão apenas parcial. Entre os 47 pacientes que não atingiram o desfecho final, a resposta à ciclosporina foi satisfatória, com mais de 80% dos pacientes alcançando remissão. O mesmo foi observado em relação à Ciclofosfamida. 134 pacientes fizeram uso da medicação e 15 evoluíram para DRC no final do seguimento. Destes, 14 apresentaram resistência à Ciclofosfamida, sendo que 1 paciente apresentou remissão, mas apenas parcial. Nos 119 pacientes restantes que evoluíram bem, sem atingir DRC, a sensibilidade à ciclofosfamida foi alta, em torno de 70%. Em estudo realizado no Rio de Janeiro, com crianças com GESF, a resistência aos agentes imunossuppressores foi significativamente associada com DRCT que ocorreu em 53% dos pacientes com resistência ao uso da Ciclofosfamida, *versus* 15,4% dos pacientes que responderam a essa mesma droga. Já para a Ciclosporina A, a diferença foi ainda maior (60,7% *versus* 17,3% entre os resistentes e os sensíveis à CsA respectivamente). Os pacientes com resistência a CsA foram 4,3 vezes mais propensos a desenvolver a DRCT do que os pacientes sensíveis à CsA [16].

Ghiggeri e colaboradores, em um estudo multicêntrico retrospectivo envolvendo 139 pacientes (crianças e adultos) com SNI corticorresistente, mostraram que a progressão para DRCT ocorreu em 10% dos pacientes responsivos a CsA contra 60% dos pacientes resistentes à CsA, e 62% dos pacientes não tratados [29]. Outro estudo realizado na UNP-HC-UFMG, em 2008, por Salum e colaboradores, em que foram analisadas 113 crianças e adolescentes com diagnóstico de GESF, mostrou que a corticossensibilidade, mesmo que transitória, associou-se a melhor sobrevida renal em cinco anos (93,6% nos corticossensíveis *versus* 76% nos corticorresistentes) [23].

Nosso estudo propõe um modelo de predição clínica do risco de DRC em crianças com Síndrome Nefrótica Idiopática. Cerqueira e colaboradores escreveram um modelo preditivo clínico semelhante, em que foi avaliado o risco de evolução para doença renal crônica terminal em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento conservador [30]. Os autores detectaram que a creatinina sérica basal, a proteinúria grave à admissão e a glomerulopatia como causa da doença renal primária representam fatores de risco associados a um prognóstico desfavorável e maior chance de evolução pra DRCT. Em nossa análise, as variáveis encontradas foram idade do início dos sintomas, hematúria e resposta ao tratamento com corticosteroides. Não achamos na literatura, até o presente momento, nenhum trabalho que propusesse esse tipo de modelo para crianças com SNI.

Nosso estudo tem algumas limitações e várias considerações metodológicas devem ser levadas em conta na avaliação de nossos resultados. Não validamos este instrumento de predição de risco em uma coorte independente e nossa amostra consistiu em uma população pediátrica acompanhada em um centro terciário. Portanto, nossas conclusões devem ser consideradas para amostras similares. No entanto, algumas características do estudo podem aumentar a força de nossos achados, como o grande conjunto de dados coletados ao longo de muitos anos e o atendimento sequencial realizado por uma equipe de nefrologistas pediátricos que trabalharam com a mesma linha de tratamento.

Conclusão

O presente estudo propõe um modelo de predição de risco para a progressão para DRC em crianças e adolescentes portadoras de Síndrome Nefrótica Idiopática, por meio de uma análise de dados clínicos e laboratoriais que são rotineiramente solicitados nas consultas dos pacientes avaliados e que podem ser facilmente integrados em um sistema de informação laboratorial ou clínico. Além disso, os resultados encontrados poderão auxiliar profissionais envolvidos no atendimento destas crianças e adolescentes, que possivelmente poderão instituir intervenções apropriadas a cada grupo de risco.

Referências Bibliográficas

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
2. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children; clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology*. 6th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p.667-702.
3. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Nogueira PC. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1309-13.
4. Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (8): 1159-66.
5. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees Lesley, van-Hoff W, et al. Predictors of long-term outcome children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 215-221.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-63. PMID:9511142
8. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747-57.
9. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Statist. Med.* 2004; 23:1631-1660.
10. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children; clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology*. 6th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p.667-702.

11. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1003-10012.
12. El-Refaey AM, Bakr A, Hammad A, Elmougy A, El-Houseeny, Abdelrahman, et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in Egyptian children: a 10-year single centre experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1369-1373.
13. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 389-395.
14. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESDR in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 344-349.
15. Chang JW, Tsai HL, Yang LY, Chen TJ. Epidemiology and Predictors of End-stage Renal Disease in Taiwanese Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Epidemiol* 2012; 22(6): 517-522.
16. Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JAA, Novaes RHL, Moraes CAP, Tavares MS. Síndrome Nefrótica córtico-resistente na criança: evolução e fatores de risco para doença renal crônica terminal. *J Bras Nefrol* 2013; 35(3): 191-199.
17. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 3: 68-73.
18. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976 Jul; 36(4): 383-388.
19. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:461-7.
20. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13-18.
21. Mitsnefes M, Ho PL, McEnrey PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A report of the North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618-2622.
22. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children.

- European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997; 349: 1117-1123.
23. Salum RG. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal primária: curso clínico e fatores preditores da resposta ao tratamento em crianças e adolescentes [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
 24. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:482-489.
 25. Cattran DC, Panduranga R. Long-Term Outcome in Children and Adults With Classic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32: pp72-79.
 26. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169-2177.
 27. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1525-1532.
 28. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhas TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; 147: 202-7.
 29. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: na open label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004; 26:1411-8.
 30. Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, Magalhães JO, Barcelos IP, Duarte MG, et al. A predictive Model of progression of CKD to ESRD in a Predialysis Pediatric Interdisciplinary Program. *Clin J AM Soc Nephrol* 2014.

4. Anexos



**Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas**

Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão

Belo Horizonte, 21 de setembro de 2011.

PROCESSO: Nº 33/09 “DOENÇA RENAL CRÔNICA: AVALIAÇÃO, EVOLUÇÃO, FATORES PROGNÓSTICOS, MEDIADORES E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO, FIBROSE E APOPTOSE.”

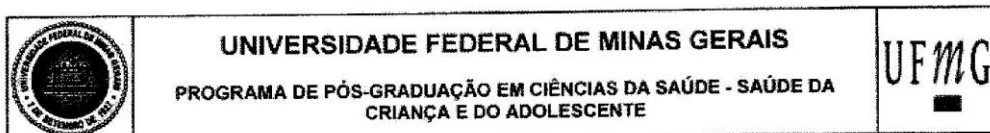
SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 02/09/2009, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF.ª ANDRÉA MARIA SILVEIRA
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Ào Sr.
Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro
Depto. Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA ANA CARMEM QUARESMA MENDONÇA

Realizou-se, no dia 20 de março de 2014, às 09:00 horas, Sala, 340, 3º andar, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE: EVOLUÇÃO, FATORES DE RISCO E MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA", apresentada por ANA CARMEM QUARESMA MENDONÇA, número de registro 2012654953, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Sergio Veloso Brant Pinheiro – Orientador, Ana Cristina Simões e Silva, Cristiane dos Santos Dias (todas da UFMG) e Vera Maria Santoro Belangero (UNICAMP).

A Comissão considerou a dissertação:


Aprovada

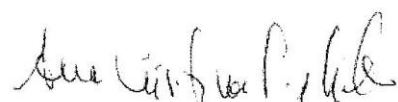
Reprovada


Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de março de 2014.

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG


Prof. Sergio Veloso Brant Pinheiro (Doutor)


Profª. Ana Cristina Simões e Silva (Doutora)


Profª. Cristiane dos Santos Dias (Doutora)

Profª. Vera Maria Santoro Belangero (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

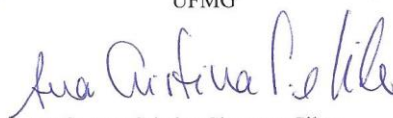
**SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE:
EVOLUÇÃO, FATORES DE RISCO E MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA
DOENÇA RENAL CRÔNICA**


ANA CARMEM QUARESMA MENDONÇA


Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração Ciências da Saúde

Aprovada em 20 de março de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Orientador
UFMG


Prof. Ana Cristina Simoes e Silva
UFMG


Prof. Cristiane dos Santos Dias
UFMG


Prof. Vera Maria Santoro Belangero
UNICAMP

Belo Horizonte, 20 de março de 2014.