

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

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

**MARIA VIRGÍNIA PEREIRA GOMIDE FREITAS**

**SOBREVIDA RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM**  
**NEFROPATIA POR IMUNODEPÓSITOS DE IgA**

**BELO HORIZONTE**

**2008**

**MARIA VIRGÍNIA PEREIRA GOMIDE FREITAS**

**SOBREVIDA RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
NEFROPATIA POR IMUNODEPÓSITOS DE IgA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maria Goretti Moreira  
Guimarães Penido

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eleonora Moreira Lima

**BELO HORIZONTE**

**2008**

F866s Freitas, Maria Virginia Pereira Gomide.  
Sobrevida renal em crianças e adolescentes com nefropatia por imunodepósitos de IgA [manuscrito]. / Maria Virginia Pereira Gomide Freitas. -- Belo Horizonte: 2008.

111f.: il.

Orientadora: Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.

Co-Orientadora: Eleonora Moreira Lima.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Glomerulonefrite por IGA/complicações. 2. Hipertensão. 3. Proteinúria. 4. Hematuria. 5. Estudos Prospectivos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Penido, Maria Goretti Moreira Guimarães. II. Lima, Eleonora Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 320

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor**

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Heloisa Maria Murgel Starling

**Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Jaime Arturo Ramirez

**Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

**FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor**

Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**Coordenador**

Prof. Joel Alves Lamounier

**Sub-Coordenador**

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

**Colegiado do Curso de Pós-Graduação**

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Francisco José Penna

Prof<sup>a</sup>. Regina Lunardi Rocha

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Ludmila Teixeira Fazito Rezende (Representante Discente)



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Eleonora Moreira Lima, Olberes Vitor Braga de Andrade e Marcelo de Sousa Tavares, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“SOBREVIDA RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM NEFROPATIA POR IMUNODEPÓSITOS DE IgA NA UNIDADE DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS”** apresentada pela mestrandia **MARIA VIRGÍNIA PEREIRA GOMIDE FREITAS** para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 18 de dezembro de 2008.

  
Prof.ª Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
Orientadora

  
Prof.ª Eleonora Moreira Lima  
Co-orientadora

  
Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade

  
Prof. Marcelo de Sousa Tavares



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (31) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **MARIA VIRGÍNIA PEREIRA GOMIDE FREITAS**, nº de registro 2006218934. Às nove horas do dia **dezoito do mês de dezembro de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“SOBREVIDA RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM NEFROPATIA POR IMUNODEPÓSITOS DE IgA NA UNIDADE DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Eleonora Moreira Lima/Co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade	Instituição: FCMSCSP	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Marcelo de Sousa Tavares	Instituição: Santa Casa de Misericórdia/BH	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2008.

Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido /Orientadora *Maria Goretti Moreira Guimarães Penido*

Profa. Eleonora Moreira Lima/Co-orientadora *Eleonora Moreira Lima*

Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade *Olberes Vitor Braga de Andrade*

Prof. Marcelo de Sousa Tavares *Marcelo de Sousa Tavares*

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador *Joel Alves Lamounier*

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

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

**CONFERE COM O ORIGINAL**  
Centro de Pós-Graduação

## **Agradecimentos**

A Deus que me criou à sua imagem e semelhança e me abençoou.

Aos meus pais, Carlos César e Lúcia, por me direcionarem com perspicácia. Obrigada pelas renúncias de suas vidas em meu favor, pelas alegrias que me proporcionam e pelo seu amor inexplicável.

Ao Fernando Antônio, meu escolhido, minha nova família, que me apoia com bondade, generosidade e sensatez. Isto sempre me encanta, por isso, te amo!

Às minhas filhas Bárbara e Laura por todo o ensinamento, zelo e carinho tão bem retribuídos... Vocês só me fazem sentir feliz.

Às minhas irmãs: Regina, Brígida e Luisinha por participarem da minha vida, minhas parentes mais próximas.

Ao meu irmão José Villar, o Zé, que tinha sinceridade em seus sentimentos e ficava contente com as nossas conquistas. Fica a sua presença em minha saudade constante.

À minha família (avós – *in memoriam*, tios e tias, primos e primas, sobrinhos e sobrinhas) por serem parte de mim.

Especialmente à minha avó materna (vovó Miquita) que participou da minha formação, ensinando-me o valor das pessoas e o respeito a tudo.

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido por ter acreditado em mim, por partilhar o saber, por sua grande experiência e pelo comprometimento neste trabalho.

À minha coorientadora, Eleonora Moreira Lima, pelo compromisso com uma educação de qualidade.

Aos professores Joel Alves Lamounier, Ivani Novato Silva e Eduardo Araújo de Oliveira pela receptividade e incentivo

Aos professores Olberes Vitor Braga de Andrade e Marcelo de Sousa Tavares pela gentileza e disponibilidade em participarem da banca examinadora.

Ao Prof. Marcelo Militão de Abrantes pela contribuição na estatística neste trabalho.

À Heliane, Mariana., Maria José, Douglas e Áurea pelo acolhimento e amizade. Devo muito a vocês.

À minha colega e amiga Sarah Silva Abrahão e sua mãe D. Naná. A vocês todo o meu apreço.

A todos os colegas e professores da pós-graduação, aos alunos de iniciação científica da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo convívio e aprendizado.

Ao prof. João Milton Martins de Oliveira Penido e família, pela paciência, carinho e apoio nesta jornada.

Aos meus amigos (novos e antigos) que sempre fazem bem ao meu coração.

À CAPES e à FAPEMIG, muito obrigada.



“Nenhum dever é mais importante do que a gratidão.”

Cícero

## **Resumo**

### **Introdução**

No passado, a Nefropatia por IgA foi considerada uma doença benigna, assim como uma disfunção renal com bom prognóstico. Entretanto, estudos prospectivos com acompanhamento a longo prazo mostraram uma progressão para doença renal crônica tanto em adultos, como em crianças.

### **Objetivos**

Os objetivos desse estudo eram avaliar a evolução da função renal em crianças e adolescentes com IgaN, acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UNOHC – FM – UFMG) entre 1987 e 2007, e identificar fatores de risco não usuais para a perda progressiva da função renal dentro dessa população.

### **Métodos**

Esse estudo foi realizado por meio de uma observação retrospectiva de dados demográficos e clínicos e da análise da função da sobrevida renal dessa população. Uma análise de única variável foi conduzida usando a curva de sobrevida de Kaplan-Meier, enquanto a análise de múltiplas variáveis utilizou o modelo de regressão de Cox.

### **Resultados**

O estudo avaliou 61 crianças, com equidade na distribuição de gênero (51% eram homens), 62% eram consideradas caucasianas, com idade média de 8 anos e tempo médio de acompanhamento de 12 anos (variou de 48 a 241 meses). Ao tempo da última avaliação, 4 dos 61 pacientes originais (7%) tinham doença renal em estágio final (ESRD), 10 (16%) apresentavam evidências de doença renal crônica progressiva (CKD), 25 (41%) apresentavam proteína/creatinina >0.5 (definida como Proteinúria 1), 23 (38%) tinham proteína/creatinina > 2.0 (Proteinúria 2), e 13 (21%) tinham hipertensão arterial sistêmica (SAH). A análise desses dados utilizando o modelo de regressão de Cox identificou a idade de início dos sintomas clínicos como preditivos da ESRD (RR 1.6; CI 95% 1.1-2.4; p=0.016). Cada ano na idade de início clínico da doença estava correlacionado a um aumento de 60% no risco de desenvolvimento da ESRD. O risco de Proteinúria 1 em crianças de 8 anos ou mais velhos no momento da manifestação clínica da doença é aproximadamente 2.4 vezes maior do que em

crianças menores de 8 anos (RR 2.4; CI 95% 1.0-5.8; p=0.05). Para aqueles com hematúria macroscópica quando da apresentação clínica inicial, o risco de desenvolvimento de Proteinúria 1 é 5 vezes maior do que para aqueles com hematúria microscópica (RR 2.4; CI 95% 1.5-17.5; p=0.009). Histórico familiar de tratamento dialítico aumentou o risco de proteinúria em um alcance nefrótico em 3.4 vezes (RR 3.4; 95% CI 1.4-8.3; 0-0.006).

## **Conclusão**

Uma parte expressiva dessa população desenvolveu resultados desfavoráveis, que por sua vez, demanda um acompanhamento rigoroso de crianças e adolescentes com nefropatia por IgA. Além disso, a idade de início clínico da doença, hematúria macroscópica, histórico familiar de tratamento dialítico e hepatoesplenomegalia foram significativamente associados com risco renal.

*Palavras-chave:* nefropatia por IgA, hematúria, hipertensão arterial, proteinúria, doença renal crônica, fatores prognósticos

## **Abstract**

### **Introduction**

IgA Nephropathy was considered a benign disease as well as a kidney disorder with good prognosis in the past. However, prospective studies with long-term follow-up showed progression to chronic kidney disease in adults as well as in children.

### **Objectives**

The objectives of this study were to evaluate the evolution of renal function in children and adolescents with IgAN, followed at the Unit of Pediatric Nephrology at the Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UNPHC - FM - UFMG) between 1987 and 2007, and to identify unusual risk factors for progressive loss of renal function within this population.

### **Methods**

It was a retrospective cohort, observational, from demographic data, clinical and analysis of renal function survival in this population. Univariate analysis was conducted using Kaplan-Meier survival curve and multivariate using Cox-regression model.

### **Results**

The study evaluated 61 children, gender equally distributed (male 51%), 62% were considered white, mean age was  $8.3 \pm 4.0$  years (median 8.0 yr) and median time of follow-up of 12 years (range 48 to 241 months). At the time of last evaluation, 4 (7%) of 61 original patients had end stage renal disease (ESRD), 10 (16%) had evidences of progressive chronic kidney disease (CKD), 25 (41%) had proteinuria (defined as protein/creatinine ratio  $> 0.50$  (Proteinuria 1), 23 (38%) had protein/creatinine ratio  $> 2.0$  (Proteinuria 2), and 13 (21%) had systemic arterial hypertension (SAH). Data analysis using the Cox regression model identified the age of onset of clinical symptoms as predictive of ESRD (RR 1.6; CI 95% 1.1-2.4;  $p=0.016$ ). Each year in the age of clinical onset of the disease was correlated to a 60% increase in the risk of developing ESRD. The risk of Proteinuria (1) in children aged 8 years or older at onset of clinical manifestation of the disease is approximately 2.4 times higher than those younger than 8 (RR 2.4; CI 95% 1.0-5.8;  $p=0.05$ ). For those with gross hematuria as initial clinical presentation, the risk of developing Proteinuria 1 is approximately 5-fold higher than those with microhematuria (RR 2.4; CI 95% 1.5-17.5;  $p=0.009$ ). Family history of

dialytic treatment increased the risk of proteinuria in nephrotic range by 3.4 times (RR 3.4; 95% CI 1.4-8.3; p=0.006).

### **Conclusion**

An expressive part of this population developed unfavourable outcomes, which in turn, demands a rigorous follow-up of children and adolescents with IgA nephropathy. Age of clinical onset of the disease, gross hematuria, family history of dialytic treatment and hepatosplenomegaly were significantly associated with renal risk.

Keywords: IgA nephropathy, hematuria, arterial hypertension, proteinuria, chronic renal disease, prognostic factors.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade do estágio final da doença renal de acordo com o surgimento dos sintomas clínicos

FIGURA 2 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da doença renal crônica de acordo com a presença de hepatoesplenomegalia

FIGURA 3 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria não-nefrótica de acordo com o surgimento dos sintomas clínicos

FIGURA 4 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico família de transplante renal

FIGURA 5 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de tratamento dialítico

FIGURA 6 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de hematúria

FIGURA 7 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de transplante renal

FIGURA 8 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de outras doenças renais

FIGURA 9 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da hipertensão arterial de acordo com o histórico familiar de tratamento dialítico

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características clínicas de 61 (crianças e adolescentes) com NIgA

Tabela 2 – Análises finais à época do último seguimento clínico

Tabela 3 – Análise multivariável

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

NIgA – Nefropatia por Imunoglobulina A

IgA - Imunoglobulina da Classe A

UNP – Unidade de nefrologia pediátrica

HC – Hospital das Clínicas

FM UFMG – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

pmpa – por milhão da população por ano

GN – glomerulonefrite

PHS – Purpura de Henoch-Schönlein

IgG – Imunoglobulina da classe G

IgM – Imunoglobulina da classe M

C3 – Fração 3 do complemento

IgA 1 – subclasse 1 da IgA

IgA 2 – subclasse 2 da IgA

Células T – Linfócitos T (imunidade celular)

p IgA – Polímero de IgA

p IgA 1 – Polímero de subclasse da IgA 1

IgA 1-IC – Imuno complexos IgA 1 circulantes nefritogênicos

Fc-alfa R1 (CD89) – Receptor de IgA nos monócitos, neutrófilos e eosinófilos

Gal N Ac – N-acetilgalactosamina

Gal – Galactose

CD71 – Receptor de transferrina

SRA – Sistema renina-angiotensina

IECA – inibidor de enzima conversora de angiotensina

BRA – bloqueador de receptor de angiotensina

IL-1, IL-6 – citocinas pró-inflamatórias

TNF-alfa – Fator de necrose tumoral

Sistema HLA – Sistema antígeno leucocitário humano

DRCT – Doença renal crônica terminal

HAS – Hipertensão arterial sistêmica



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 <i>Referências Bibliográficas</i> .....	16
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
2.1 <i>Artigo de Revisão</i> .....	18
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
3.1 <i>Objetivo Principal:</i> .....	38
3.2 <i>Objetivos Específicos:</i> .....	38
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 <i>População, local, período do estudo e parecer ético</i> .....	38
4.2 <i>Pacientes</i> .....	39
4.3 <i>Investigação e acompanhamento clínicos</i> .....	39
4.4 <i>Métodos</i> .....	40
4.5 <i>Análise Estatística</i> .....	42
4.6 <i>Referências Bibliográficas</i> .....	44
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>76</b>
<b>7. FIGURAS .....</b>	<b>77</b>
<b>8. TABELAS .....</b>	<b>81</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>84</b>

Observação: As referências bibliográficas estão listadas ao final de cada artigo ou seção e estão dispostas em ordem de citação e seguem as normas de Vancouver.

## 1. INTRODUÇÃO

A Nefropatia por imunodepósitos de Imunoglobulina A (NIgA), também conhecida como Doença de Berger, tem sido reconhecida como uma forma distinta de glomerulonefrite primária muito prevalente, desde sua descrição por Berger e Hinglais, em 1968 [1-4].

Ao exame histopatológico esta entidade caracteriza-se pela presença e predomínio de depósitos de IgA no mesângio glomerular de maneira difusa, acompanhada de graus variados de proliferação focal ou difusa, na ausência de qualquer outra doença sistêmica [5, 6].

Os graus da lesão histopatológica variam intensamente entre os pacientes refletindo o grande espectro de apresentação clínica por ocasião do diagnóstico [7, 8].

A apresentação clínica inicial mais freqüentemente encontrada é a hematúria isolada, intermitente ou persistente, macro ou microscópica de origem glomerular. Entretanto, hipertensão arterial e proteinúria podem aparecer em graus variados. É considerada hoje a glomerulopatia primária mais freqüente dentre as demais [7, 9, 10].

Inicialmente era considerada doença benigna e com prognóstico favorável, entretanto, estudos prospectivos com longos anos de seguimento mostraram progressão da doença para a perda completa da função renal em 20 a 50% dos pacientes adultos, após 10 a 20 anos de seguimento [11]. Igualmente em pacientes pediátricos, estudos recentes na França [12], Japão [9, 13, 14], Suécia [15], Alemanha [16], Estados Unidos [17, 18] e Itália [19] têm demonstrado a progressão da Nefropatia de Berger para a perda progressiva da função renal. Yoshikawa et al., em 1989, constataram que 5% das crianças com NIgA progrediram para doença renal crônica terminal em 5 anos após o início da doença, 6% em 10 anos e 11% em 15 anos de doença [9]. Hogg et al., em 1994, realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 13 centros americanos de nefrologia pediátrica, avaliando clínica e laboratorialmente 218 crianças e adolescentes com NIgA. Desses pacientes, 80 foram acompanhados criteriosamente durante quatro anos e foi observado que 12 pacientes (15%) evoluíram para doença renal crônica terminal [20].

Pesquisadores têm buscado identificar fatores clínicos ou laboratoriais nos pacientes com NIgA que poderiam indicar pior prognóstico que orientariam uma conduta talvez mais agressiva e adequada, adiando a progressão da doença [20-22]. Entretanto, esta não é uma tarefa fácil. A identificação de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que permitam prever qual paciente evoluirá com perda da função renal seria de grande relevância na prática clínica, pois é exatamente nesse grupo que as intervenções terapêuticas teriam indicação. Entretanto,

apesar dos evidentes avanços no conhecimento da NIgA, são necessários mais estudos, com maiores amostras e com tempo de seguimento mais longos para que se possa identificar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que sinalizariam pior prognóstico dessa enfermidade.

Nesse contexto, tem-se a expectativa de que o presente estudo possa contribuir para um pequeno avanço na compreensão da evolução dessa glomerulopatia, especialmente em relação ao seu prognóstico.

Este trabalho começou a ser delineado com o intuito de se verificar o curso clínico de crianças e adolescentes com NIgA admitidos e acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC – FM - UFMG). O projeto inicial foi elaborado em 2006, sendo então desenvolvido um banco de dados no programa Epi-Info e iniciada a coleta de dados. Foram coletados dados clínicos e demográficos (datas das primeiras e últimas consultas, idade do diagnóstico, peso, estatura, pressão arterial), dados laboratoriais (função renal, exames de urina) e dados de imagem (ultra-sonografia renal e abdominal).

Diante dessas considerações, esta dissertação de mestrado segue o modelo aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, que permite sua confecção no formato de artigos científicos a serem submetidos a revistas médicas. Esse novo formato permite que as dissertações de mestrado e tese de doutorado sejam apresentadas em formato de artigo(s) científico(s), visando aumentar a divulgação e o alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

1. Seção de Introdução
2. Seção de Revisão da Literatura apresentada sob a forma do artigo:  
*Nefropatia por imunodépósitos de imunoglobulina A: avanços na imunopatogênese*
3. Seção de Objetivos
4. Seção de Metodologia
5. Seção de Resultados e Discussão, apresentada sob a forma do artigo:  
*Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy: a 12 year followup*
6. Seção de Comentários Finais
7. Anexos

Observação

As referências bibliográficas estão listadas ao final de cada artigo ou seção e estão dispostas em ordem de citação e seguem as normas de Vancouver.

### 1.1 Referências Bibliográficas

1. Berger J & Hinglais N. Les depots intercapillaire d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74:694-695.
2. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 12:340-347.
3. Shena FP: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 1990; 89:209-215.
4. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738–748.
5. Zhang J, Xu L, Liu G, Zhao M, Wang H. The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:207–212.
6. Lemley KV, Lafayette RA, Derby G, Blouch KL, Anderson L, Efron B, Myers BD. Prediction of early progression in recently diagnosed IgA nephropathy *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:213–222.
7. Barratt J, Feehally. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2088–2097.
8. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Kawasaki Y, Suzuki S, Suzuki H. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol* 2005; 64:171–179.
9. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. IgA nephropathy in children from Japan. *Child Nephrol Urol* 1989; 9:191-199.
10. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, Stafford CC, McMorrow RG, Ferguson T, Jackson E, Woodford SY, Miller PM, Kritchevsky S. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 853-85.
11. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60:60-67.
12. Levy M, Gonzalez-Burchad G, Broyer M, Dommergues J-P, Foulard M, Sorez J-P, Habib R. Berger's disease in children. Natural history and outcome. *Medicine* 1995; 64:157-180.

13. Hattori M, Tokuyama M, Yamaguchi Y, Kawaguchi H, Ito K. Clinicpathologic study of childhood IgA nephropathy fallen into end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 1982; 6:F2.
14. Hattori S, Karashima S, Furuse A, Terashima T, Hiramatsu M, Murakami M Matsuda I. Clinicpathologic correlation of IgA nephropathy in children. *Am J Nephrol* 1985; 5:182-189.
15. Berg UB. Long term follow up of renal function in IgA nephropathy. *Arch Dis Child* 1991; 66:588-592.
16. Soergel M, Waldherr R, Schaefer F, Schärer K. IgA nephropathy in childhood has a poor long-term prognosis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C18.
17. Andreolli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: significance of glomerular basement membrane deposition of IgA *Am J Nephrol* 1986; 6:28-33.
18. Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Child* 1988; 142:789-793.
19. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-237.
20. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA: Prognostic indicators in children with IgA nephropathy - Report of Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:15-20.
21. D'Amico G, Inbasciati E, Belgioioso GB, Bertoli S, Fogozzi G, Ferrario F, Fellin G, Ragni A, Colasanti G, Minetti L, Ponticelli C: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients. *Medicine* 1986; 64:49-60
22. D'Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adults patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membrano-proliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:315-323

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Artigo de Revisão

#### **Nefropatia por imunodepósitos de imunoglobulina A: avanços na imunopatogênese**

Freitas MVPG<sup>1</sup>; Tavares MS<sup>1</sup>; Penido MGMG<sup>1</sup>

\*Correspondência:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
Rua Tomé de Souza, 1292/101,  
Bairro Funcionários, Belo Horizonte, MG, Brasil  
CEP: 30140131  
Fax: 55 31 32414466  
e-mail: [mariagorettipenido@yahoo.com.br](mailto:mariagorettipenido@yahoo.com.br)

#### **AGRADECIMENTO**

Esta revisão contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Pró-Reitoria de Pós-Graduação.

#### **RESUMO**

A Nefropatia por IgA (NIgA) é considerada uma forma distinta de glomerulonefrite primária. Na maioria dos casos tem como apresentação clínica inicial a hematúria isolada, intermitente ou persistente, macro ou microscópica de origem glomerular. Entretanto, hipertensão arterial e proteinúria podem aparecer em graus variados. Na década de 60 era considerada doença benigna e com prognóstico favorável, entretanto, estudos prospectivos

---

<sup>1 1</sup> Unidade de Nefrologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

com longos anos de seguimento mostraram progressão da doença para a perda completa da função renal em pacientes pediátricos e adultos.

Pesquisadores têm buscado encontrar fatores clínicos e laboratoriais que poderiam indicar má evolução da doença, entretanto a imunopatogênese da NIgA permanece obscura. Os avanços no conhecimento do curso clínico da NIgA e de suas consequências têm permitido o aperfeiçoamento na abordagem e seguimento dessa glomerulopatia. No entanto, a identificação de fatores que permitam prever qual paciente evoluirá com perda progressiva da função renal seria de grande relevância na prática clínica, pois é exatamente nesse grupo que se justifica intervenções terapêuticas. A adoção de protocolos terapêuticos eficientes poderia retardar ou impedir a evolução dessa enfermidade para doença renal crônica terminal.

Palavras-chave: nefropatia por IgA; hematúria; hipertensão arterial; proteinúria; doença renal crônica; fatores prognósticos.

## **INTRODUÇÃO**

A Nefropatia por IgA (NIgA), também conhecida como Doença de Berger, tem sido reconhecida como uma entidade clínico-patológica desde sua descrição por Berger e Hinglais em 1968 [20]. Embora seja comum em todas as idades, a frequência é maior na segunda e terceira décadas de vida, com predominância no sexo masculino [21, 22]. A incidência descrita na literatura para países europeus varia de 15 a 40 novos casos por milhão da população por ano (pmpa). No Japão a incidência de NIgA na criança foi calculada como sendo de 4,5 casos/pmpa [23]. Nos Estados Unidos há relato de aumento de cinco casos para 12 pmpa, de 1990 para 1994 [22, 24].

A prevalência tem diferenças geográficas correspondendo a 20-40% das glomerulonefrites em países como Japão, Singapura, França, Itália, Nova Zelândia e Austrália, e dois a 10% nos Estados Unidos, Canadá e Inglaterra [25]. Estas diferenças são, provavelmente, decorrentes de programas de investigação específicos para o diagnóstico de glomerulonefrites [21], além de fatores raciais e ambientais. No Japão, por exemplo, todas as crianças entre seis e 15 anos são avaliadas anualmente e aquelas com alterações urinárias são encaminhadas para investigação mais detalhada [25, 26]. Nesse país, ao contrário de outros como Inglaterra e Estados Unidos, indivíduos sem sintomas e com hematúria microscópica, são frequentemente submetidos à biópsia renal, levando a um maior percentual de diagnóstico da NIgA.

Estudos têm demonstrado que a NIgA primária é uma glomerulonefrite (GN) mediada por imuno-complexos definida histologicamente pela presença de depósitos de IgA acompanhados por uma variedade de lesões histológicas [27]. No entanto, a causa da NIgA e a fonte dos depósitos de IgA na NIgA não estão completamente esclarecidos [28] e não há tratamento efetivo para a doença. Em adição, pacientes com diagnóstico de NIgA não compartilham de um mecanismo patogênético único [29-36]. A deposição mesangial pode ser a expressão final de uma via comum para mais de um tipo de anormalidade do sistema imune de IgA.

Embora a doença primária receba sempre maior atenção, muitas doenças estão associadas com depósitos glomerulares de IgA, sendo a Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) a mais comum, podendo representar a forma sistêmica da NIgA primária [37].

Na maioria dos casos tem como apresentação clínica inicial a hematúria isolada, intermitente ou persistente, macro ou microscópica de origem glomerular. Entretanto, hipertensão arterial e proteinúria podem aparecer em graus variados. É considerada hoje a glomerulopatia primária mais freqüente dentre as demais [38].

A NIgA foi considerada como enfermidade benigna por muitos anos, entretanto, é hoje reconhecida como a principal causa do estágio terminal da doença renal em pacientes com doença glomerular primária em programa de substituição renal. Estudos prospectivos com longos anos de seguimento mostraram progressão para doença renal crônica tanto em adultos, quanto em crianças [4-16]. Progressão da doença para um quadro terminal foi demonstrada em 20 a 50% dos pacientes adultos, após 10 a 20 anos de seguimento [9]. Igualmente em pacientes pediátricos, estudos recentes na França [11], Japão [4, 5, 38], Suécia [8], Alemanha [10] e Estados Unidos [6, 7] e Itália [14] demonstraram progressão da NIgA para a perda progressiva da função renal. Yoshikawa et al., em 1989 [38], constataram que 5% das crianças com NIgA progrediram para doença renal crônica em 5 anos após o início da doença, 6% em 10 anos e 11% em 15 anos de doença. Hogg et al., em 1994 [39], realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 13 centros americanos de nefrologia pediátrica, avaliando clínica e laboratorialmente 218 crianças e adolescentes portadores de NIgA. Desses pacientes, 80 foram acompanhados criteriosamente durante quatro anos e foi observado que 12 pacientes (15%) evoluíram para doença renal crônica.

A NIgA caracteriza-se histopatologicamente pela presença e predomínio de depósitos de IgA no mesângio glomerular de maneira difusa, acompanhada de graus variados de proliferação focal ou difusa, na ausência de qualquer outra doença sistêmica. Acompanha-se também, menos freqüentemente e com menor intensidade, de depósitos de IgG, IgM e C<sub>3</sub>. Na



última década ocorreu uma substancial expansão dos conhecimentos sobre vários aspectos da NIgA na criança mesmo estando a patogênese da doença ainda desconhecida e o tratamento não estabelecido [27].

### **IMUNOPATOGÊNESE**

A imunopatogênese da IgAN permanece obscura, embora vários estudos experimentais têm tentado elucidá-la. A imunoglobulina A é o anticorpo mais abundante nas secreções, representando 10-15% de todas as imunoglobulinas circulantes. Ela é a imunoglobulina que contribui para a imunidade no nível do sistema excretório. Sabe-se que existe sob a forma monomérica e a polimérica. A forma monomérica representa 90% da IgA circulante e é produzida pelos linfócitos circulantes e células plasmáticas no baço e medula óssea. A forma polimérica é produzida principalmente pelos linfócitos e células plasmáticas dos tratos respiratório e intestinal [40].

A IgA tem duas subclasses: IgA1 e IgA2. Cerca de 90% do soro humano é composto de IgA1, enquanto que a IgA2 é principalmente originária dos tratos respiratório e gastrointestinal. Ambas IgA1 e IgA2 são produzidas pelas mucosas. Há concordância que 50 a 70% dos pacientes com NIgA têm níveis séricos de IgA aumentados. Sabe-se também que os depósitos no mesângio de imunoglobulinas A são principalmente da sub-classe IgA1, sendo que sua nefritogenicidade depende provavelmente de sua natureza polímera, de sua estrutura molecular e também de sua carga iônica [17, 38].

Investigações científicas mostram que culturas de linfócitos do sangue periférico de pacientes portadores de NIgA produzem mais imunoglobulina A que indivíduos normais. Sabe-se também que este aumento de produção de imunoglobulina A permanece estável nos pacientes com hematúria persistente e que estaria diminuído ou normal naqueles pacientes em remissão clínica. A regulação da produção de IgA é altamente dependente das células T. Desse modo, o aumento da produção dessa imunoglobulina indica alteração na função da célula T [42].

A IgA monomérica está ligada por ponte protéica – cadeia J, para formar dímeros ou polímeros (pIgA). A grande maioria da pIgA é produzida na mucosa do sistema imune [40]. Como já comentado, o ser humano produz duas subclasses de pIgA – IgA1 e IgA2, presentes nas secreções mucosas. As células plasmáticas associadas com os tratos gastrintestinal e respiratório produzem ambas IgAs – IgA1 e IgA2, enquanto as células na medula óssea, linfonodos e fígado produzem, predominantemente, IgA1 [43]. No indivíduo normal a IgA de

mucosa não atinge a circulação; a IgA sérica deriva da IgA1 monomérica produzida na medula [40].

A produção mucosa de IgA está sob o controle das células T, enquanto os mecanismos medulares para o controle da produção de IgA não estão bem definidos [40]. Os depósitos glomerulares de IgA na NIGa parecem ser, exclusivamente, da subclasse pIgA1 [44]. Estudos da mucosa e medula de pacientes com NIGa indicam uma redução da produção de IgA1 e cadeias J na mucosa enquanto ocorre aumento da produção de pIgA1 na medula [40].

A patogênese da NIGa envolve a presença de IgA1 anormalmente glicosilada depositada no mesângio glomerular sob a forma de imunocomplexos [3]. Atualmente, sabe-se que receptores para a imunoglobulina A estão diretamente implicados na patogênese dessa enfermidade [45] e a participação desses receptores na gênese da NIGa pode ser, didaticamente, dividida em três fases: (1) formação de complexos de IgA1 circulantes nefritogênicos (IgA1-IC), (2) interação entre os complexos de IgA1 com receptores mesangiais, (3) e indução de mediadores inflamatórios com infiltração de linfócitos e facilitação de progressão da doença renal até seu estágio final [30].

#### *Formação de complexos de IgA1 circulantes nefritogênicos (IgA1-IC)*

A primeira fase é caracterizada por geração de IgA1-IC circulante nefritogênica, uma subclasse de IgA1 com anormalidade de glicosilação. A formação desse IgA1-IC depende de três processos: (1) da auto-agregação de IgA1 anormalmente glicosilada e/ou indução de resposta imune à IgA1 anormal com formação de imunocomplexos IgA1-IgA1 e IgA1-IgG [46-48]; (2) formação de complexos com IgA Fc receptor I solúvel (FcαRI) que amplifica a medida desses imunocomplexos, e (3) interação da IgA com outras proteínas circulantes [29]. Foi demonstrado que na IgAN, a IgA1 sérica tem um padrão anormal de O-glicanos com um aumento significativo na proporção de GalNAc nas moléculas de IgA1 isoladamente sem Gal [49, 50]. Estudos recentes indicam que a IgA mesangial apresenta o padrão de O-glicosilação-Gal deficiente como na IgA1 sérica [51]. Estas observações sugerem que uma anormalidade do O-glicano está diretamente implicada na deposição mesangial de IgA. A IgA1 com hipogalactosilação tem capacidade aumentada para auto-agregação com afinidade aumentada por diferentes componentes da matriz mesangial [46]. A IgA1 degalactosilada parece ser um dos principais componentes dos complexos imunes circulantes na IgAN, sugerindo que a anormalidade da O-glicosilação pode ter participação no modelo clássico de deposição do complexo imune [40, 47]. Os imuno-complexos circulantes na IgAN consistem de IgA1 com uma região deficiente em galactose (*galactose deficient hinge region*) que pode resultar na

geração de determinantes antigênicos que são reconhecidos por anticorpos IgG e IgA1 [46]. Entretanto, a origem do déficit da galactosilação das IgA1 na NIgA ainda não foi completamente esclarecida.

Outro mecanismo proposto para geração de IgA1-IC depende da interação do Fc $\alpha$ RI (CD89) que está expresso nas células mieloides, e ambas as subclasses de IgA [45]. Este receptor representa uma proteína transmembrana heterogeneamente glicosilada que se liga à ambas as subclasses de IgA, com baixa afinidade [52]. Nos pacientes portadores de NIgA a expressão membranosa do CD89 na superfície dos monócitos está diminuída, apesar de sua síntese intracelular estar normal. Monteiro e colaboradores em 2003 [42], demonstraram a presença de uma forma solúvel do CD89, presente no sangue de pacientes portadores de NIgA e ausente nos indivíduos hígidos, ligada a IgA sob a forma de complexos circulantes CD89-IgA. As anomalias observadas no CD89 dos pacientes com NIgA e os estudos nos camundongos transgênicos sugerem que a fixação das IgAs anormais no CD89 proporcionaria a liberação da porção extracelular do receptor e uma diminuição do CD89 membranoso. Esta parte extracelular do CD89, uma vez na circulação, se ligaria às IgAs formando os complexos solúveis IgA-CD89. Em conseqüência, ocorre diminuição do número de CD89 na superfície das moléculas, diminuição do *clearance* das IgAs poliméricas pelo CD89, aumento da concentração sérica de IgA polimérica e de sua interação com o CD89. Os complexos CD89-IgA formados se depositam nos glomérulos através de ligação aos receptores de superfície das células mesangiais que apresentem afinidade por estas moléculas [42]. A detecção de complexos circulantes contendo IgA e Fc $\alpha$ RI (CD89) solúvel n soro de pacientes com NIgA aumenta a possibilidade de que esses complexos estejam envolvidos no desenvolvimento da doença.

E finalmente, o terceiro mecanismo para geração de IgA1-IC está relacionado com interação da IgA com outras proteínas circulantes como a fibronectina, laminina e colágeno [29, 53, 54]. A favor dessa hipótese, há relato de que quando a uteroglobina, uma proteína sérica que controla os níveis circulantes de fibronectina, é *knocked out* em ratos transgênicos, eles desenvolvem NIgA [55]. Entretanto, nenhuma alteração na uteroglobina foi identificada em humanos com NIgA [56]. Tem sido descrito que pacientes com NIgA têm deposição mesangial de *mannan-binding lectin* (MBL) e MBL associada com serina protease [57, 58]. É possível que a ligação de IgA com MBL e com MBL associada com serina protease possa contribuir para formação de complexos de IgA na NIgA, considerando que na NIgA a imunoglobulina A é glicosilada anormalmente.

### *Interação entre os complexos de IgA1 com receptores mesangiais*

O segundo mecanismo patogénico proposto diz respeito à implicação dos receptores mesangiais de IgA e os IgA1-IC circulantes. Depósitos de IgA1 mesangiais são principalmente poliméricos [45, 59] e esses depósitos contêm IgA1 anormalmente glicosilada [60]. Embora muitas proteínas tivessem sido apontadas como possíveis candidatas a receptores mesangiais de IgA, nenhuma delas foi encontrada no mesângio. Demonstrou-se que um receptor de transferrina (TfR ou CD71), pode ser um receptor de IgA1 [62]. O TfR fixa apenas a IgA1 polimérica e não a monomérica [63], e em contraste com o Fc $\alpha$ RI, este receptor de IgA só se expressa fracamente nas células mesangiais [61]. Interessantemente, em pacientes com NIGa, o TfR está fortemente expresso no mesângio e correlaciona-se com a severidade da doença [61]. Provavelmente, o receptor TfR/CD71 participa na deposição seletiva de complexos de IgA1 pois ele tem uma *overexpression* no mesângio de pacientes com NIGa [61, 62]. Observações semelhantes foram encontradas em pacientes com glomerulonefrite da púrpura de Henoch-Schoenlein com deposição mesangial de IgA [61] e em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico que têm deposição mesangial de IgA [61]. Estudos mais recentes indicaram que a IgA1 anormalmente glicosilada e complexos de IgA1 podem favorecer a interação com TfR como observado em culturas de células de mesângio humano normal [64]. Ainda, polímeros de IgA1 podem induzir a expressão de TfR, liberação de citocinas e proliferação celular, o que poderia explicar em parte, a injúria tecidual observada e a recorrência de depósitos após o transplante renal [64].

Outro receptor descrito para IgA e IgM é o Fc $\alpha$ / $\mu$ R [59]. Provavelmente este receptor é regulado pela IL-1, implicando em outro mecanismo para deposição mesangial de IgA. Entretanto, este receptor não foi encontrado em cultura de células mesangiais humanas [65]. Entretanto, esse receptor não pode ser excluído como possível causa para deposição de IgA no mesângio em alguns casos de NIGa com depósitos de IgA e IgM, especialmente em casos com severo processo inflamatório.

### *Indução de mediadores inflamatórios e facilitação de progressão da doença renal*

Embora a deposição de IgA e o início da inflamação glomerular seja um processo específico da NIGa, os processos inflamatórios são semelhantes aos observados em outras doenças glomerulares e incluem alterações na proliferação/sobrevida da célula mesangial no estado contrátil ou secretório, resultando na aquisição de um fenótipo pró inflamatório e pró fibrótico por esta célula [40]. Em adição, as células mesangiais produzem o fator de

crescimento derivado da plaqueta cadeia beta (PDGFB) que induz proliferação mesangial contribuindo para a doença renal progressiva [40].

Após a deposição da IgA e formação ou deposição dos complexos imunes no mesângio ocorre: 1 - ativação das células mesangiais através dos receptores para IgA: a IgA ao se ligar às células mesangiais induz proliferação das células e produção de citocinas; 2 – ativação local de complemento: em pacientes com IgAN ocorre ativação sistêmica de complemento provavelmente mediada pela via alternativa com deposição mesangial de C3 mas não de C1, C2 ou C4, sugerindo um papel patogênico da IgA na IgAN. Após a ativação de C3 ocorre geração de C5b-9 cujas concentrações podem ativar as células mesangiais para produzir mediadores inflamatórios e proteínas de matriz [40].

A severidade da NIgA frequentemente está associada com a infiltração leucocitária e a progressão da enfermidade está associada com a presença de monócitos, macrófagos e células T [66, 67]. Proliferação mesangial e presença de glomeruloesclerose estão relacionadas com aumento de fixação de IgA por fagócitos do sangue de pacientes com NIgA [52]. Endocitose deficiente de Fc $\alpha$ RI e maior oferta de IgA tem sido demonstrado na NIgA [68].

Estudos demonstraram que a ativação de Fc $\alpha$ RI transmembrana e interação com IgA-IC agrava a NIgA através de indução da cascata de citocinas e quimiocinas e da infiltração leucocitária [69]. Outro fator que contribui para a evolução da enfermidade para DRCT é a *overexpression* de TfR pelas células mesangiais que facilita a deposição mesangial de IgA1-IC [62]. Esta interação desencadeia uma resposta inflamatória promovendo liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  com conseqüente proliferação celular e fibrose [45].

Muito se tem estudado sobre os eventos patológicos que causam a progressão das doenças glomerulares; entretanto, ainda não está esclarecido que eventos levam à fibrose renal após a deposição mesangial de IgA. O sistema renina-angiotensina (SRA) tem sido envolvido no desenvolvimento da glomeruloesclerose progressiva na nefropatia diabética e não diabética [70]. Angiotensina II (AII) tem um papel chave na glomeruloesclerose através da indução da expressão de TGF- $\beta$  nas células mesangiais. TGF- $\beta$  estimula a síntese de proteína de matriz extracelular, aumenta os níveis do receptor de proteína de matriz e altera o equilíbrio das proteases/inibidores de proteases e, portanto, inibe a degradação de matriz [70]. TGF- $\beta$  está envolvido no desenvolvimento de fibrose glomerular e tubular. Não só as células mesangiais de pacientes com IgAN produzem TGF- $\beta$  como também há aumento da expressão genética de TGF- $\beta$  em células T CD4+ circulantes nestes pacientes [70].

Lai e colaboradores, em 2003 [70], demonstraram que pIgA1 de pacientes com IgAN estimulavam diretamente o SRA em células mesangiais que ativa a síntese de TGF- $\beta$  causando formação e acumulação de matriz extracelular, trans diferenciação de mioblastos do epitélio tubular e fibrose renal. *In vitro* o bloqueio do SRA com inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) suprimiu a síntese de TGF- $\beta$  prevenindo o desenvolvimento de fibrose renal. A supra regulação de renina e AII pela pIgA1 em células mesangiais sugere que o bloqueio precoce e agressivo do SRA é essencial para a prevenção da progressão da lesão renal [70].

Wyatt e colaboradores em 1987 [71] sugeriram que alterações no sistema de complemento, juntamente com deficiências hereditárias do complemento poderiam ser importantes para a expressão clínica da IgAN em indivíduos com susceptibilidade à mesma. Sabe-se que a ativação do sistema de complemento pode acontecer na IgAN com depósitos glomerulares de C3, tanto em adultos quanto em crianças e que as concentrações séricas desse C3 podem estar normais ou alteradas. Anormalidades nas vias clássica e alternativa de ativação do complemento têm sido encontradas em alguns pacientes.

Do mesmo modo, Masashi e colaboradores em 1994 [72], demonstraram que os níveis de IgA correlacionam fortemente com a porcentagem de anticorpos monoclonais CD4+ e CD5+ no sangue periférico desses mesmos pacientes. Há ainda relatos de associação entre o sistema HLA e a NIgA, apesar dos resultados conflitantes [38].

Em conclusão, o mecanismo patogênico proposto para a NIgA é iniciado pela alteração na estrutura da IgA1, seguido pela formação de complexos envolvendo IgA1, Fc $\alpha$ RI solúvel e outros componentes. Na célula mesangial, a seqüência é a indução do receptor mesangial de IgA, o TfR. Isto representa o ponto crucial para a formação de depósitos e desencadeia o terceiro passo que é a progressão da IgAN para DRCT.

## GENÉTICA

Fatores genéticos têm sido sugeridos como importantes na susceptibilidade para a GN, assim como na gravidade e curso natural da doença. A IgAN é rara em negros e, nos Estados Unidos, é mais comum entre índios e hispânicos do que em brancos [73]. Tem sido observada uma freqüência aumentada de antígenos HLA específicos em algumas populações de pacientes, assim como predisposição familiar. Em estudos populacionais há uma grande variedade geográfica. Em coortes relativamente pequenas de pacientes, a IgAN foi associada com HLA-B35, HLA-B12, HLA-B37, HLA-DR4 e HLA-DR111. No estudo de Scolari e colaboradores, em 1999 [73], não foi encontrado aumento de haplotipos HLA específicos

entre os membros das famílias com IgAN. Portanto, os achados não confirmam conclusivamente que o sistema HLA esteja envolvido na patogênese da IgA e que seja a base genética para uma maior susceptibilidade à doença [74].

A forma de transmissão genética da doença não está estabelecida. A transmissão em famílias acometidas pode ser por um único traço genético (Mendeliana) com penetrância incompleta. É autosômica recessiva e nas famílias com filhos acometidos, um dos pais deve ter a forma assintomática da IgAN. Em estudos mais amplos, envolvendo múltiplos membros afetados, a doença apresenta o padrão de distribuição genética multifatorial com fatores causais poligênicos e ambientais, o que pode explicar a prevalência aumentada da doença entre parentes dos indivíduos também acometidos. A doença genética multifatorial é consequência de interação complexa entre um número de alterações genéticas e fatores ambientais. O contrário ocorre na herança mendeliana que é resultado de um defeito genético único [73]. Portanto, a IgAN não segue um padrão claro de herança mas, há uma agregação familiar da doença. Um número de gens polimórficos com efeitos aditivos pequenos codifica a susceptibilidade à doença. Fatores ambientais atuando em indivíduos geneticamente susceptíveis podem acionar o processo levando à expressão clínica da doença [73]. Recentemente, foram investigados o papel do gene megsina e outros genes em pacientes com IgAN [75]. Megsina (SERPINB 7) é um gene expresso predominantemente no mesângio e pertence à superfamília da serpin (serine proteinase inhibitor). O megsina foi clonado em 1998 [76] e tem sido responsabilizado como um gene associado com, ou contribuindo para várias lesões mesangiais. Estudos de imunohistoquímica e hibridização *in situ* têm mostrado que ele está supra regulado na IgAN quando comparado com tecido normal e outras formas de glomerulonefrite [76]. A supra regulação do megsina coincide com a proliferação mesangial e expansão extracelular de matriz. Os autores mostraram que os alelos 2093C e 2180T foram transmitidos mais freqüentemente de pais heterozigotos para os pacientes afetados do que se esperaria estatisticamente. Os resultados indicam que, na população estudada, variações genéticas ou variações do megsina conferem susceptibilidade a IgAN [76].

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da IgAN é feito apenas pela biópsia renal através da demonstração à imunofluorescência da presença da imunoglobulina A no mesângio glomerular, como a imunoglobulina única ou predominante.

Microscopia óptica: mostra um padrão de glomerulonefrite proliferativa focal (envolvendo menos de 50% dos glomérulos) ou difusa com gravidade variável. Muitos

pacientes apresentam apenas um leve alargamento mesangial difuso com aumento discreto da matriz e da celularidade e com alças capilares de aspecto normal; este quadro histológico é classificado como glomerulonefrite proliferativa difusa; em outros pacientes a doença segmentar focal ou difusa é mais grave, ocasionalmente com crescentes. Depósitos hialinos se localizam no mesângio e, nos casos mais graves acometem a parede do capilar glomerular; a atrofia tubular é proporcional à extensão do acometimento glomerular e as arteríolas podem estar hialinizadas. Geralmente não há glomeruloesclerose à biópsia inicial; a glomeruloesclerose proeminente se associa com insuficiência renal e proteinúria nefrótica [40]. De acordo com a quantidade de proliferação das células mesangiais as biópsias podem ser classificadas de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde [77, 78]:

1 – Lesão glomerular mínima: maioria dos glomérulos apresenta-se opticamente normal, alguns com leve aumento da matriz mesangial com ou sem hiper celularidade (<4 células por alça capilar). Pode haver pequenos focos de atrofia tubular e infiltrado linfocitário

2 – Proliferação mesangial focal: a proliferação mesangial moderada a grave acomete até 80% dos glomérulos e geralmente associada com aumento da matriz. Crescentes celulares ou fibrocelulares, quando presentes, raramente acometem mais de 20% dos glomérulos. Outras alterações podem estar presentes: adesão capsular, esclerose global de pequeno número de glomérulos, atrofia tubular, fibrose intersticial, infiltrado linfocitário intersticial.

3 – Proliferação mesangial difusa: mais de 80% dos glomérulos apresentam proliferação celular moderada a grave de intensidade variável associada com aumento da matriz mesangial. Frequentemente estão presentes crescentes celulares e fibrocelulares que, geralmente, acometem menos de 50% dos glomérulos. Outras alterações presentes são frequentes: adesão capsular, esclerose global de pequeno número de glomérulos, atrofia tubular, fibrose intersticial, infiltrado linfocitário intersticial; em cerca de 10% dos pacientes estas alterações são graves.

Microscopia eletrônica: as alterações típicas são de grandes depósitos eletrodensos, arredondados primariamente limitados ao mesângio da maioria dos lóbulos. Depósitos na parede capilar subepitelial, subendotelial ou ambos encontram-se presentes principalmente associados com os episódios agudos. A membrana basal do capilar glomerular pode apresentar áreas segmentares de adelgaçamento e rarefação (46)

Imunofluorescência define a doença; os achados patognomônicos observados à imunofluorescência são os depósitos granulares de IgA no mesângio e em menor extensão na parede do capilar glomerular, isoladamente ou associados com C3, IgG, IgM ou ambas.



Geralmente os depósitos destas imunoglobulinas são em menor intensidade em comparação à IgA [79].

Os níveis séricos de IgA geralmente estão elevados em 30 a 50% dos adultos com IgAN mas em apenas 8 a 16% das crianças. Biópsias de pele, IgA sérica e outros fatores circulantes têm sido investigados como testes úteis para o diagnóstico da IgAN porém, não apresentam especificidade ou sensibilidade suficiente para evitar a biópsia renal [40]. Os níveis séricos de complemento geralmente são normais e sua dosagem em um paciente com quadro nefrítico permite afastar a glomerulonefrite infecciosa aguda. A proteinúria, quando presente, deve ser quantificada. A creatinina sérica deve ser medida para se estimar a função renal. No paciente com síndrome nefrótica é necessário quantificar as proteínas e lípidos séricos [78]. O diagnóstico definitivo só pode ser fornecido pela biópsia. No entanto, há controvérsias quanto à sua indicação em pacientes assintomáticos com hematúria microscópica ou macroscópica de origem glomerular. Muitos nefrologistas realizam biópsia renal apenas quando a proteinúria é superior a 1g/dia porque, nesta situação, há indicação de iniciar tratamento [40].

#### **PROGNÓSTICO**

A maioria dos pacientes evolui com recidiva da hematúria macroscópica, às vezes acompanhada por proteinúria transitória e, em 10 a 15% dos casos, apresentam elevação também transitória da creatinina. Estes surtos geralmente acompanham uma infecção que em 80% dos casos se situa nas vias aéreas superiores [80]. Algumas crianças têm remissão prolongada com normalização do exame de urina, enquanto outras evoluem com proteinúria que pode atingir níveis superiores a 1g/dia associada ou não à hipertensão arterial [80].

A incidência de hipertensão arterial em crianças é menor em relação ao adulto, aparecendo em cerca de 20% dos casos. A proteinúria grave tem incidência similar àquela do adulto (48). A doença renal crônica terminal (DRCT) ocorre em 20 a 35% dos pacientes adultos com IgAN durante um período de seguimento de cerca de 20 anos (26). Na criança a DRCT é observada em 10 a 15% dos casos após 15 anos de evolução e em 20% após mais de 20 anos [80].

A curva de sobrevida renal de um grupo de 103 crianças com IgAN 10 anos a partir do diagnóstico foi de 87%, semelhante à observada na população adulta [71]. Os autores concluem que a evolução de crianças com IgAN é tão grave quanto a relatada para pacientes adultos. Recomendam a manutenção do seguimento dessas crianças com alterações clínicas persistentes [71]. Por outro lado, Lévy e colaboradores em 1985 [11], descrevem uma

sobrevida renal em 10 anos de 93% em 91 crianças portadoras de IgAN, assim como descreveram manifestações clínicas como hipertensão arterial, proteinúria, comprometimento da função renal e lesões histológicas no momento da biópsia menos graves do que na população adulta. O prognóstico de 169 crianças japonesas com IgAN seguidas por mais de 10 anos detectou 9% de evolução para DRCT em 15 anos [78].

A variabilidade detectada na taxa de progressão da doença para a fase terminal crônica tem estimulado estudos para a identificação de fatores prognósticos na IgAN. Na população de pacientes adultos os seguintes fatores têm sido associados com pior prognóstico: proteinúria nefrótica, hipertensão arterial persistente e redução da filtração glomerular à apresentação [14, 81]. Os estudos de pacientes com início da IgAN na infância sugerem que a gravidade da proteinúria, hipertensão arterial e redução da função renal se correlacionam com pior prognóstico e com a gravidade das lesões morfológicas glomerulares, enquanto a idade de início da doença e sexo não são fatores de prognósticos concordantes na literatura [1, 13, 22, 36, 39]. Os achados histopatológicos associados com pior prognóstico compreendem: esclerose glomerular associada com proliferação ou esclerose em mais de 20% dos glomérulos, presença de crescentes ou adesão capsular e de alterações túbulo-intersticiais moderadas a graves [13, 36, 78].

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar dos grandes avanços no entendimento da IgAN nas últimas décadas, ainda persistem inúmeras dúvidas. Hoje se sabe que o prognóstico dessa enfermidade não é tão benigno e estudos prospectivos, com longos anos de seguimento mostraram progressão da doença para perda completa da função renal em pacientes pediátricos e adultos. Pesquisadores têm buscado encontrar fatores clínicos menores que poderiam indicar má evolução da doença e que orientariam a conduta adequada.

A identificação de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que permitam prever quais os pacientes evoluirão com perda da função renal seria de grande relevância na prática clínica. Assim sendo, estudos nessa área apresentam grande relevância, seja para detectar quais pacientes têm predisposição para má evolução, ou para desenvolver tratamentos que atuem de forma mais específica no processo fisiopatológico dessa enfermidade.

## Referências Bibliográficas

1. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:340-347.
2. Rychlik I, Andrassy K, Waldherr R, Zuna I, Tesar V, Jancová E, Stejskalová A, Ritz E. Clinical features and natural history of IgA nephropathy. *Ann Med Interne* 1999; 150: 117-126.
3. Baratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088-2097.
4. Hattori M, Tokuyama M, Yamaguchi Y, Kawaguchi H, Ito K. Clinicpathologic study of childhood IgA nephropathy fallen into end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 1982; 6:F2.
5. Hattori S, Karashima S, Furuse A, Terashima T, Hiramatsu M, Murakami M Matsuda I. Clinicpathologic correlation of IgA nephropathy in children. *Am J Nephrol* 1985; 5:182-189.
6. Andreolli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: significance of glomerular basement membrane deposition of IgA. *Am J Nephrol* 1986; 6:28-33.
7. Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Child* 1988; 142:789-793.
8. Berg UB. Long term follow up of renal function in IgA nephropathy. *Arch Dis Child* 1991; 66:588-592.
9. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60:60-67.
10. Soergel M, Waldherr R, Schaefer F, Schärer K. IgA nephropathy in childhood has a poor long-term prognosis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C18.
11. Levy M, Gonzalez-Burchad G, Broyer M, Dommergues J-P, Foulard M, Sorez J-P, Habib R. Berger's disease in children. Natural history and outcome. *Medicine* 1995; 64:157-180.
12. Penido MGMG, Diniz JSS, Moreira MLSF, Tupinambá ALF, França A, Andrade BH, Campos CO, Fagundes Junior AAP, Veloso CER. Behavior of IgA Nephropathy in Children and Adolescents in Southeast Brazil. In: *XV International Congress of Nephrology* 1999, Buenos Aires. 1999; 1:24-24.
13. Penido MGMG, Lima EM, Tupinambá ALF, França A, Souto MFO. IgA nephropathy in children and adolescents and evolution to renal failure. In: *The 12th Congress of International Pediatric Nephrology Association* 2001; 16: C85-C85.

14. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-237.
15. Hastings MC, Delos Santos NM, Wyatt RJ. Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy *Pediatr Nephrol* 2007; 22:317–318.
16. Lemley KV, Lafayette RA, Derby G, Blouch KL, Anderson L, Efron B, Myers BD. Prediction of early progression in recently diagnosed IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 213-222.
17. Conley ME, Cooper MD, Michael AF. Selective deposition of IgA1 in IgA nephropathy, anaphylactoid purpura nephritis, and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1980; 66:1432-1436.
18. Julian BA, Wyatt RJ, Matousovicc K, Moldoveanua Z, Mesteckya J, Novaka J. IgA Nephropathy: A Clinical Overview Tomino Y (ed): IgA Nephropathy Today *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2007, vol 157, pp 19–26.
19. Rifai A & Dworkin LD. IgA nephropathy: markers of progression and clues to pathogenesis *Kidney Int* 2008; 73, 1338–1340.
20. Berger J & Hinglais N. Les depots intercapillaire d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74:694-695.
21. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 1990; 89:209-215.
22. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, Stafford CC, McMorrow RG, Ferguson T, Jackson E, Woodford SY, Miller PM, Kritchevsky S. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 853-85.
23. Utusunomiya Y, Koda T, Kado T, Okada S, Hayashi A, Kanzaki S, Kasagi T, Hayashibara H, Okasora T. Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:511-515.
24. Donadio JV, Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347:738-748.
25. Petterson E. IgA nephropathy: 30 years on. *J Intern Med* 1997; 242:353-359.
26. Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:256-263.
27. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA Nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:446-457

28. Emancipator SN. IgA nephropathy morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:451-462.
29. Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsnik F, Blank U, Monteiro RC. The Glomerular Response to IgA Deposition in IgA Nephropathy *Semin Nephrol* 2008; 28(1):88-94.
30. Monteiro RC. Pathogenic Role of IgA Receptors in IgA Nephropathy *Contrib Nephrol* Basel, Karger 2007; 157:64–69.
31. Rifai A. IgA nephropathy: Immune mechanisms beyond IgA mesangial deposition *Kidney Int* 2007; 72:239–241.
32. Roos A & Van Kooten C. Underglycosylation of IgA in IgA nephropathy: More than a diagnostic marker? *Kidney Int* 2007; 71:1089-1091.
33. Eijgenraam JW & Van Kooten C. IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: As sweet as it can be *Kidney Int* 2008; 73:1106–1108.
34. Zhang J, Xu L, Liu G, Zhao M, Wang H. The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:207–212.
35. Smith A, Molyneux K, Feehally J, Jonathan Barratt J. Is sialylation of IgA the agent provocateur of IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2176–2178.
36. Hogg RJ. IgA nephropathy: what's new? *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1809–1814.
37. Raí A, Nast C, Adler S. Henoch-Schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2637-2644.
38. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H: IgA nephropathy in children from Japan. *Child Nephrol Urol* 1989; 9:191-199
39. Hogg R, Silva FG, Wyatt RJ, Reish JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy – Report of the Southwest Pediatric Nephrology Group. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:15-20.
40. Floege J & Feehally J. IgA Nephropathy: Recent Developments. *Am Soc Nephrol* 2000; 11:2395-2403.
41. Yoshikawa N, White RHR. IgA Nephropathy. In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology*. 3a ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pp 719-728.
42. Monteiro, RC, Leroy V, Launay P, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Benhamou M, Haddad E. Pathogénie de la maladie de Berger: implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs. *Médecine Sciences* 2003; 19:233-1241.
43. Mestecky J, Russell MW, Jackson S, Brown TA. The human IgA system: a reassessment. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40:105-114.

44. Lomax-Smith JD, Zabrowarny LA, Howarth GS, Seymour AE, Woodroffe AJ. The immunochemical characterization of mesangial IgA deposits. *Am J Pathol* 1983; 113:359-364.
45. Monteiro RC, Moura IC, Launay P, Tsuge T, Haddad E, Benhamou M, Cooper MD, Arcos-Fajardo M. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy. *Trends Mol Med* 2002; 8:464–468.
46. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, Kobayashi Y: Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2048-2054.
47. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J: Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies *J Clin Invest* 1999; 104:73 -81.
48. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mesteck J. Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy *J Clin Immunol* 2001; 21:310–327.
49. Feehally J, Allen AC: Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy *J Nephrol* 1999; 12:59-65.
50. Allen AC, Bailey EM, Barratt J, Buck KS, Feehally J. Analysis of IgA1 O-glycans in IgA nephropathy by fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis *J Am Soc Nephrol* 1999a; 10:1763-1771.
51. Allen AC, Bailey EM, Buck KS, Barratt J, Brenchley PEC, Feehally J. O-glycosylation of mesangial IgA1 in IgA nephropathy [Abstract] *J Am Soc Nephrol* 1999b; 10:506A.
52. Grossetête B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC. Down-regulation of Fc alfa receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA *Kidney Int* 1998; 53:1321–1335.
53. van den Wall Bake AW, Kirk KA, Gay RE, Switalski LM, Julian BA, Jackson S, Gay S, Mestecky J. Binding of serum immunoglobulins to collagens in IgA nephropathy and HIV infection *Kidney Int* 1992; 42:374-82.
54. Shinkai Y, Karai M, Osawa G, Sato M, Koshikawa S. Antimouse laminin antibodies in IgA nephropathy and various glomerular diseases *Nephron* 1990; 56:285-96.
55. Zheng F, Kundu GC, Zhang Z, Ward J, DeMayo F, Mukherjee AB. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice *Nat Med* 1999; 5:1018-25. 2005; 22:31-42.

56. Coppo R, Chiesa M, Cirina P, Peruzzi L, Amore A, European IgACE Study Group. In human IgA nephropathy uteroglobin does not play the role inferred from transgenic mice *Am J Kidney Dis* 2002; 40:495-503.
57. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1984-90.
58. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, Stahl GL, Matsushita M, Fujita T, van Kooten C, Daha MR. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1724-34.
59. Gomez-Guerrero C, Suzuki Y, Egido J. The identification of IgA receptors in human mesangial cells: in the search for 'Eldorado' *Kidney Int* 2002; 62:715-717.
60. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2088-2097.
61. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD, Monteiro RC. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy *J Exp Med* 2001; 194:417-425.
62. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher MA, Baudouin V, Alberti C, Loirat C, Monteiro RC, Peuchmaur M. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schonlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:327-337.
63. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C, Leroy V, Benhamou M, Novak J, Vrtovsnik F, Haddad E, Chintalacharuvu KR, Monteiro RC. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:622-634.
64. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N, Lepelletier Y, Vrtovsnik F, Haddad E, Benhamou M, Monteiro RC. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2667-2676.
65. McDonald KJ, Cameron AJ, Allen JM, Jardine AG. Expression of Fc $\alpha$ / $\mu$  receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in IgA nephropathy *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290:438-442.

66. Arima S, Nakayama M, Naito M, Sato T, Takahashi K. Significance of mononuclear phagocytes in IgA nephropathy *Kidney Int* 1991; 39:684–692.
67. Falk MC, Ng G, Zhang GY, Fanning GC, Roy LP, Bannister KM, Thomas AC, Clarkson AR, Woodroffe AJ, Knight JF. Infiltration of the kidney by  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells: effect on progression in IgA nephropathy *Kidney Int* 1995; 47:177–185.
68. Monteiro RC, Grossetête B, Nguyen AT, Jungers P, Lehuen A. Dysfunctions of Fc $\alpha$  receptors by blood phagocytic cells in IgA nephropathy *Contrib Nephrol* 1995; 111:116–122.
69. Kanamaru Y, Arcos-Fajardo M, Moura IC, Tsuge T, Cohen H, Essig M, Vrtovsnik F, Loirat C, Peuchmaur M, Beaudoin L, Launay P, Lehuen A, Blank U, Monteiro RC. Fc $\alpha$  receptor I activation induces leukocyte recruitment and promotes aggravation of glomerulonephritis through the FcR $\alpha$  adaptor *Eur J Immunol* 2007; 37(4):1116-28.
70. Lai KN, Tang SCW, Guh JY, Chuang TD, Lam MF, Chan LYY, Tsang AWL, Leung JCK. Polymeric IgA1 from Patients with IgA Nephropathy Up regulates Transforming Growth Factor- $\beta$  Synthesis and Signal Transduction in Human Mesangial Cells via the Renin-Angiotensin System *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3127-3137.
71. Wyatt RJ, Kritchovsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S III, Holand NH, Jackson E, Bishof NA. IgA nephropathy: Long-term prognosis for pediatric patients *J Pediatr* 1995; 127:913-919.
72. Masashi S, Haisuka H, Asakura H. Relationship between IgA levels and CD4 subsets in IgA nephropathy *Nephron* 1994; 68: 20-24.
73. Scolari F. Familial IgA nephropathy *J Nephrol* 1999; 12:213-219
74. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, Mazzola G, Prati E, Valzorio B, Viola BF, Bossini N, Movilli E, Sandrini M, Campanini M, Maiorca R. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population *Am J Kidney Dis* 1999; 33:857-865.
75. You-Ji L, Yong D, Cai-Xia L, Hui G, Joseph CK. L, Man FL, Niansheng Y, Fengxian H, Yun C, Ji-Qian F, Patrick HM, Kar NL and Yiming W. Family-Based Association Study Showing that Immunoglobulin A Nephropathy Is Associated with the Polymorphisms 2093C and 2180T in the 3' Untranslated Region of the Megin Gene *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1739-1743.
76. Miyata T, Nangaku M, Suzuki D, Inagi R, Urugami K, Sakai H, Okubo K, Kurokawa K: A mesangium-predominant gene, megin, is a new serpin upregulated in IgA nephropathy *J Clin Invest* 1998; 102:828–836.



77. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T. for The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:101-109.
78. Yoshikawa N Immunoglobulin A Nephropathy. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology* 5th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p 615-628.
79. Gala JH. IgA nephropathy *Kidney Int* 1995; 47:2004-07-22.
80. Decramer S. La maladie de Berger chez l'enfant *Arch Pediatr* 2002; 9:519-529.
81. Bartosik LP, Ginette L, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy *Am J Kidney Dis* 2001; 38:726-735.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Principal:**

Avaliar a evolução clínica e a sobrevida renal de crianças e adolescentes com Nefropatia por Imunodepósitos de IgA e identificar fatores de risco habituais e não habituais, acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- Avaliar a sobrevida renal das crianças e adolescentes com Nefropatia por Imunodepósitos de IgA acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
- Avaliar a evolução clínica das crianças e adolescentes com Nefropatia por Imunodepósitos de IgA acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
- Identificar fatores de risco habituais para perda da função renal das crianças e adolescentes com Nefropatia por Imunodepósitos de IgA acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
- Identificar fatores de risco não habituais para perda da função renal das crianças e adolescentes com Nefropatia por Imunodepósitos de IgA acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

### **4. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **4.1. População, local, período do estudo e parecer ético**

Estudo de coorte retrospectiva, observacional, de avaliação de prontuários clínicos de pacientes com o diagnóstico histopatológico de Nefropatia por Imunodepósito de IgA, feito por biópsia renal percutânea, sendo o material analisado à microscopia ótica e à imunofluorescência. A população estudada foi composta por crianças e adolescentes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC FM UFMG) de Janeiro de 1987 a Dezembro de 2007.

#### 4.1.1 Consentimento livre e esclarecido

Todos os responsáveis pelas crianças e adolescentes foram previamente esclarecidos da natureza, significado, metodologia e propósitos da pesquisa, sendo incluídos apenas aqueles que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido fornecido em duas vias (Anexos 1 e 2), de acordo com as normas nacionais e internacionais que regem as pesquisas clínicas.

#### 4.1.2 Comitê de ética em pesquisa

Este estudo foi submetido à avaliação pela Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e foi aprovado em 08/10/2004 (Anexo 3). Foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e aprovado em 15/06/2005 (Anexo 4).

## 4.2 Pacientes

#### 4.2.1 Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC FM UFMG desde 1987, de ambos os sexos, com o diagnóstico histopatológico de Nefropatia por Imunodepósito de IgA, feito por biópsia renal percutânea, sendo o material analisado à microscopia ótica e à imunofluorescência, e lido por um único examinador.

#### 4.2.2. Critérios de exclusão

Crianças e adolescentes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC FM UFMG cujos pais não concordaram em participar.

## 4.3 Investigação e acompanhamento clínicos

Os pacientes foram submetidos, na admissão, a completo exame físico, avaliação laboratorial e propedêutica de imagens. Como mencionado anteriormente, este é um estudo retrospectivo envolvendo um longo período de tempo. Todos foram acompanhados no Ambulatório da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital Bias Fortes, anexo do Hospital das Clínicas da UFMG, a cada quatro meses. Esse seguimento clínico foi flexível o suficiente para se adaptar às condições clínicas dos pacientes.

Na primeira consulta ambulatorial, os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo-se mensuração de dados antropométricos, mensuração da pressão arterial sistêmica, ausculta cardíaca e respiratória, palpação abdominal e exame da genitália. A avaliação por imagem foi obtida por ultra-sonografias renais e abdominais anuais e os exames laboratoriais eram feitos a cada quatro meses.

Uma visita clínica foi considerada adequada quando dosagem sérica de creatinina, dosagem urinária de proteína (ou microalbuminúria), mensuração da estatura, peso e da pressão arterial estivessem disponíveis no prontuário. O acompanhamento mínimo dos pacientes foi de quatro anos e o início do período de acompanhamento foi definido a partir da data da biópsia renal.

## 4.4 Métodos

### 4.4.1 Desenho do estudo

O estudo foi uma coorte histórica dos dados epidemiológicos e uma análise de sobrevida renal das crianças e adolescentes com o diagnóstico histopatológico de Nefropatia por Imunodepósito de IgA, acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC FM UFMG, desde 1987 até 2007.

### 4.4.2 Metodologia da revisão da literatura

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE, consultada através da internet, via U.S. National Library of Medicine, no seguinte endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>.

Inicialmente, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *IgA nephropathy, IgA1 glycosylation, immune mechanisms, long-term outcome of IgA nephritis, prognostic*

*indicators in IgA nephropathy, pathogenic role of IgA receptors, glomerular response to IgA deposition.*

A pesquisa ateve-se às revistas médicas disponíveis nas bases de dados da BIREME, COMUT e UFMG. Contato direto via Internet foram feitos com vários autores internacionais. Posteriormente, no desenvolvimento do estudo, a pesquisa foi se tornando mais específica, limitando-se a sobrevida renal e fatores prognósticos de progressão da doença. Algumas das palavras-chave utilizadas nessa segunda fase foram: *proteinuria, prognosis, renal survival, markers of progression, chronic renal failure, hypertension, chronic renal disease.*

#### 4.4.3 Metodologia das referências

Para as citações do texto, foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979, e atualizados em 2004 (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication - [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)).

#### 4.4.4 Coleta de dados

Os pacientes selecionados foram contatados e retornaram para nova avaliação clínica e laboratorial. Durante a avaliação clínica eram anotados peso, estatura, pressão arterial e história clínica. A coleta de dados foi realizada também em prontuários. Foram coletados dados referentes à: sexo, idade, cor da pele, característica da hematúria, início de aparecimento da hematúria, história familiar positiva para doenças renais, observação de outros sinais ou sintomas clínicos que denunciem outra doença sistêmica (febre, edema, disúria, oligúria, erupções cutâneas, artralgias, urgência miccional, hepatoesplenomegalia, dor abdominal crônica), associação com exercícios físicos e infecção de vias aéreas superiores. Foram feitas avaliação pômdero-estatural, medida da pressão arterial e exames laboratoriais (urina rotina, urocultura e antibiograma, gram de gota de urina não centrifugada, microscopia de contraste de fase, proteinúria de 24 horas, pesquisa de proteína e creatinina em amostra urinária única de segunda micção matinal, *clearance* de creatinina estimado, hemograma completo, uréia e creatinina). Também foram coletados os seguintes dados na história clínica: data do diagnóstico da nefropatia, início de proteinúria e avaliação a cada quatro meses, início de hipertensão arterial e avaliação a cada quatro meses, início de queda de função renal e avaliação a cada quatro meses, história familiar de tratamento dialítico, história familiar de transplante renal.

#### 4.4.5 Exames laboratoriais

Amostras de urina para exame do sedimento, cultura e dosagem de proteína; amostras de sangue para hemograma, uréia e creatinina de todos os pacientes foram obtidas na admissão. Os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, com técnicas padronizadas. A função renal foi estimada de acordo com a fórmula proposta por Schwartz et al., 1976 e 1987 [1, 2].

$$\text{Clearance de creatinina estimado (mL/min/1,73m}^2\text{)} = K \times \text{estatura (cm)} / \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

A avaliação por imagem foi obtida por ultrassonografias renais e abdominais anuais.

#### 4.4.6. Definições clínicas e laboratoriais

Todos os parâmetros clínicos e laboratoriais analisados foram obtidos dos pacientes em cada visita ao ambulatório. Hipertensão arterial foi definida como valores maiores que o percentil 95 para peso, estatura e faixa etária, em três medidas diferentes [3, 4, 5].

As ultrassonografias renais e abdominais foram feitos em equipamento Siemens (Sonoline Prima SLC, Erlangen, Germany), utilizando-se transdutores de 3 e 5 MHz, na posição supina. A mensuração foi obtida nas seções longitudinais e transversais de ambos os rins. As seguintes mensurações renais foram registradas: comprimento no corte longitudinal, diâmetro transversal e ântero-posterior dos rins no corte transversal. O volume renal foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Han & Babcock, 1985 [6].

Hematúria foi definida como a presença de cinco ou mais hemácias por campo em aumento de 400 vezes, após centrifugação em dois exames de urina [7]. Proteinúria 1 foi definida como um valor maior que 0,5 na relação proteína/creatinina em amostra urinária única e Proteinúria 2 como um valor maior que 2,0 nesse mesmo tipo de amostra urinária [8]. Piúria significativa foi definida como o encontro de mais de cinco leucócitos por campo no microscópio 400x e a urocultura foi considerada positiva quando a contagem de colônias de bactérias gram negativas foi  $> 10^5$  UFC/mL [9].

Doença Renal Crônica foi definida como um ritmo de filtração glomerular menor que  $< 90\text{ml/min/1,73m}^2$  de superfície corporal em dois exames e cálculos consecutivos [10, 11].

### 4.5 Análise Estatística

#### 4.5.1 Descrição dos Dados

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no EpiInfo versão 6.04 e os resultados descritivos foram obtidos através da frequência e porcentagens das características das diversas variáveis e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

Variáveis independentes categóricas foram avaliadas com relação à frequência e para as variáveis contínuas foram calculados média com desvio padrão e mediana.

#### 4.5.2 Métodos

Para a avaliação da evolução clínica das crianças e adolescentes utilizou-se análise estatística com base na apresentação descritiva dos dados, empregando-se medidas-síntese como a média e o desvio-padrão (DP), além da distribuição percentual das variáveis categóricas.

Para a avaliação da sobrevida renal a análise dos dados foi conduzida em duas etapas. Na primeira etapa foi realizada uma análise univariada através do método de Kaplan-Meier [12] para identificar quais variáveis estavam associadas aos desfechos adversos: evolução para doença renal crônica grau V (DRC-V), evolução para doença renal crônica qualquer estágio (DRC), proteinúria (1), proteinúria (2) e hipertensão arterial (HAS). Nesta análise univariada utilizou-se o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevida e os testes não paramétricos [12]. O programa KMSURV foi empregado para realizar os cálculos das curvas de sobrevida relativas a cada variável preditiva (modelo univariado) [13]. A diferença entre os grupos foi avaliada pelo teste de *log rank* (bi-caudal), com distribuição de referência do qui-quadrado. Todas as variáveis prognósticas que se demonstraram associadas aos eventos adversos, considerando *p* menor que 0,25 foram incluídas na análise multivariada [14].

Todas as variáveis contínuas foram categorizadas para a realização da análise univariada. As variáveis para as quais não havia um ponto de corte definido na literatura foram categorizadas adotando-se o ponto de corte que melhor distingue as categorias de cada variável na amostra estudada. O ponto de corte foi obtido analisando-se os vários valores possíveis para cada variável, sendo escolhido o que apresentou um valor mais alto para o valor da razão de verossimilhança (ou menor *desvio*). Para essa análise foi utilizado o programa COXSURV [15].

Juntamente a estas informações, os valores de *p* são correspondentes ao valor do teste de log-rank bi-caudal, cujo objetivo é avaliar se as curvas de sobrevivência diferem. Nesse momento, a única variável quantitativa de interesse, a idade, foi dicotomizada no valor

correspondente à mediana. A quantificação do risco relativo (RR) e do intervalo de confiança (IC) foi feita através do ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox.

Em todas as análises, o tempo de sobrevivência foi considerado entre a manifestação inicial e a última consulta para os pacientes censurados (sem evento) e entre a manifestação e ocorrência do evento nos demais.

Na segunda etapa, foi ajustado um modelo de regressão de Cox para verificar quais variáveis estavam associadas de maneira independente à evolução para cada uma das cinco variáveis respostas. Todas as covariáveis com valor de  $p \leq 0,25$  para o teste log-rank na análise univariada foram incluídas no modelo inicial. As covariáveis que isoladamente possuíam valor de  $p \leq 0,05$  permaneceram para a próxima etapa, que consistiu em investigar se estas conjuntamente eram significativas. Adotando o mesmo critério, foram realizadas diversas etapas com entrada e saída de covariáveis até que restassem somente aquelas com valor de  $p \leq 0,05$  indicando que elas apresentavam associação com significância estatística e independente. As análises foram feitas através do software R.

#### 4.5.3 Variáveis Estudadas

As variáveis de interesse principal foram: evolução para doença renal crônica grau V (DRC-V), evolução para doença renal crônica qualquer estágio (DRC), proteinúria (1), proteinúria (2) e hipertensão arterial (HAS). As variáveis secundárias foram os dados demográficos dos pacientes (idade e sexo), características da apresentação da hematúria (macro e microscópica), sinais e sintomas associados (febre, edema, disúria, oligúria, erupções cutâneas, artralgias, urgência miccional, hepatoesplenomegalia, exercícios físicos, associação com infecção de vias aéreas superiores, edema e dor abdominal crônica), história familiar para doenças renais (glomerulopatias, hematúria, outras doenças renais), e história familiar de terapia de substituição renal (tratamento dialítico e transplante renal).

#### 4.6 Referências Bibliográficas

1. 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(2):259-263.
2. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
3. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Task Force on Blood Pressure Control in Children *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.



4. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program *Pediatrics* 1996; 98: 649 - 657.
5. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.
6. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *Am J Roentgenol* 1985;145(3):611-616.
7. Diven SC, Travis LB A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1):65-72.
8. Polkinghorne KR Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;15(6):625-630.
9. Gässler N, Paul H, Runge M. Rapid detection of urinary tract infection--evaluation of flow cytometry *Clin Nephrol* 2006; 66(5):331-335.
10. Levey AS & Coresh MAJ. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease Work group and evidence review team membership. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S11-S12.
11. Eknoyan G & Levin NW. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S46-S75.
12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-481.
13. Campos-Filho, Franco EL. KMSURV: Univariate survival analysis using Kaplan-Meier product-limit estimators. *Epidemiology Monitor* 1988; 9(5):7
14. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79(3):340.
15. Campos-Filho, Franco EL. COXSURV: Multivariate survival analysis using Cox's proportional hazards model. *Epidemiology Monitor* 1988; 10 (8):7

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 ARTIGO ORIGINAL

#### **Sobrevida renal em pacientes pediátricos com nefropatia por IgA: um acompanhamento de 12 anos**

Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas MD<sup>1</sup> Marcelo de Sousa Tavares MD, PhD<sup>1</sup>; Maria Goretti Moreira Guimarães Penido MD, PhD<sup>1 2</sup>

#### Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa M.M. foi o beneficiário de uma bolsa CNPq.)

\* Correspondência \*

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido

Rua Tomé de Souza, 1292/101

Bairro Funcionários, Belo Horizonte, MG, Brasil

Código Postal: 30140131

Fax: 55 31 32414466

E-mail: mariagorettipenido@yahoo.com.br

#### **Resumo**

No passado, a nefropatia por IgA foi considerada uma doença benigna, bem como um distúrbio renal com bom prognóstico. No entanto, estudos prospectivos com longo prazo de acompanhamento mostraram a progressão para doença renal crônica em adultos, assim como

---

<sup>1</sup> Unidade de Nefrologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>2</sup> Associado do CNPq

em crianças. Os objetivos deste estudo foram avaliar a evolução da função renal em crianças e adolescentes com IgAN, atendidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UNPHC - FM - UFMG) entre 1987 e 2007, e identificar fatores de risco incomuns para perda progressiva da função renal dentro desta população. Foi uma análise retrospectivo observacional, a partir de dados demográficos, análises clínicas e de sobrevida da função renal nesta população. A análise univariada foi conduzida usando Kaplan-Meyer curva de sobrevivência e multivariada utilizando o modelo de Cox-regressão. O estudo avaliou 61 crianças, gênero igualmente distribuído (masculino 51%), 62% foram considerados brancos, a média de idade foi de  $8,3 \pm 4,0$  anos (mediana 8,0 anos) e tempo médio de acompanhamento de 12 anos (variação de 48-241 meses). No momento da última avaliação, 4 (7%) de 61 pacientes original tinha doença renal terminal (DRT), 10 (16%) apresentaram evidências de doença renal crônica progressiva (DRC), 25 (41%) tiveram proteinúria (definida como relação proteína/creatinina  $> 0,50$  (proteinúria 1), 23 (38%) tiveram relação proteína/creatinina  $> 2,0$  (proteinúria 2), e 13 (21%) tiveram hipertensão arterial sistêmica (HAS). a análise dos dados usando o modelo de regressão de Cox identificou a idade de início dos sintomas clínicos como preditivo de DRT (RR 1,6; IC95% 1,1-2,4;  $p = 0,016$ ) Cada ano na idade de início clínico da doença estava correlacionado a um aumento de 60% no risco de desenvolvimento da DRT. O risco de Proteinúria 1 em crianças de 8 anos ou mais velhos no momento da manifestação clínica da doença é aproximadamente 2.4 vezes maior do que em crianças menores de 8 anos (RR 2.4; CI 95% 1.0-5.8;  $p=0.05$ ). Para aqueles com hematúria macroscópica quando da apresentação clínica inicial, o risco de desenvolvimento de Proteinúria 1 é 5 vezes maior do que para aqueles com hematúria microscópica (RR 2.4; CI 95% 1.5-17.5;  $p=0.009$ ). Histórico familiar de tratamento dialítico aumentou o risco de proteinúria em um alcance nefrótico em 3.4 vezes (RR 3.4; 95% CI 1.4-8.3;  $p=0.006$ ). Conclusão: uma parte expressiva dessa população desenvolveu desfechos desfavoráveis, que por sua vez exige um acompanhamento rigoroso de crianças e adolescentes com nefropatia por IgA. A idade de início clínico da doença, hematúria macroscópica, história familiar de tratamento dialítico e hepatoesplenomegalia foram significativamente associados com risco renal.

## **Introdução**

Nefropatia por IgA (IgAN) é a forma mais comum de glomerulonefrite entre crianças e jovens adultos. É definido como uma forma de glomerulonefrite em que se observa

deposição dominante ou codominante de IgA no mesângio glomerular [1-5]. IgAN é de prevalência variável, sendo mais frequente na Ásia do que na Austrália, Europa ocidental e América [6]. Qualquer idade podem ser afetada, embora seja observada uma maior incidência nas 2ª e 3ª décadas de vida, com predominância no sexo masculino [7]. Em crianças é mais perceptível entre as idades de 3 e 10 anos e sua apresentação clínica mais comum consiste de hematúria macroscópica, geralmente associada a doenças infecciosas agudas [8]. A história natural da IgAN varia muito em pacientes de todas as idades [9, 10]. Algumas crianças com IgAN apresentam frequentes episódios de hematúria macroscópica, embora esse achado foi avaliado com menos frequência no Japão e na Coreia, onde IgAN é muitas vezes diagnosticada depois que percebe-se que uma criança tem hematúria microscópica ou proteinúria, por meio de um programa escolar de exames de urina [5]. Até 30% dos pacientes adultos com IgAN tem doença de progressão lenta, podendo levar até a fase final da doença renal crônica (IRC) [10]. Em contraste com estudos em adultos, a maioria dos estudos anteriores [11-19] sugeriu que o prognóstico em pacientes pediátricos com IgAN é relativamente benigno. Esta disparidade aparente nos resultados levou à conclusão de que o risco de doença progressiva em IgAN era diferente nos dois grupos de idade [20, 21]. No entanto, a maioria dos estudos pediátricos recentes da França [22], Japão [23-26], Suécia [24], Alemanha [28], e os Estados Unidos [29, 30] indicaram que a doença pode ser progressiva em crianças com mais frequência do que foi anteriormente apreciado. Wyatt et al., previu que 13% de IgA pacientes diagnosticados antes dos 18 anos de idade irá desenvolver doença renal terminal, dentro de 10 anos e 30% dentro de 20 anos [31]. Não está claro se o prognóstico a longo prazo é diferente da observada em adultos. IgAN tem sido reconhecido como uma entidade definitiva por menos de 40 anos, mas agora, toma seu lugar no mundo como uma causa importante de doença renal progressiva [36]. Dezoito por cento dos pacientes apresentam progressão da doença renal no prazo de 10 anos após a primeira biópsia renal [32], e estudos sobre os resultados de longo prazo preveem que 10-20% dos pacientes adultos irão desenvolver doença renal terminal (DRT) no prazo de 10 anos e 50% dentro de 20 anos [33, 34]. Estudos epidemiológicos identificaram que alguns parâmetros clínicos, tais como proteinúria, hipertensão, e insuficiência renal estão associados com a progressão da doença renal [9, 10, 33-37]. Estudos recentes em adultos sugerem que os níveis de ácido úrico elevado se correlacionam com histopatologia renal e um prognóstico ruim [38], mas isso não foi avaliado em crianças. Infelizmente, nenhum destes indicadores prognósticos tem uma especificidade suficiente para identificar o resultado provável de um paciente individual. No entanto, é provável que todas as crianças e adolescentes com hipertensão e/ou proteinúria

moderada a severa associada com IgAN estão em risco de doença progressiva e devem ser considerados como candidatos para intervenção terapêutica. Como os estudos sobre a história natural da doença, bem como dados renais de sobrevivência de pacientes pediátricos com IgAN são raras, a investigação predizendo o curso clínico desta doença é particularmente significativa. Neste contexto, o presente estudo teve por objetivo observar a evolução clínica de IgAN e avaliar a sobrevida renal e os fatores preditores de resultado.

## **Materiais e métodos**

### *Sujeitos*

De janeiro de 1987 a dezembro de 2007, um total de 69 crianças e adolescentes com diagnóstico de IgA nephropathy foram identificados a partir Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário (UFMG, Belo Horizonte, Brasil). Os critérios de inclusão foram: (1) pacientes com menos de 18 anos de idade no momento do diagnóstico, (2) nefropatia por IgA diagnosticados por microscopia óptica e por imunofluorescência de amostra de biópsia percutânea, e (3) os depósitos de IgA foram o único ou o principal achado glomerular na imunofluorescência. Os pacientes que tiveram características clínicas e laboratoriais de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), no momento da biópsia, ou em seu curso subsequente, foram excluídos do estudo. Quando o histórico médico e os dados laboratoriais foram avaliadas, tornou-se evidente que 8 deles não tinham, na verdade, nenhuma informação completa e estes foram excluídos do estudo. Finalmente, 61 crianças e adolescentes com nefropatia por IgA na infância foram deixados para avaliação. Explicamos plenamente o objetivo do estudo para esses participantes quando eles vieram para a avaliação clínica, e todos nos deram permissão para obter os seus dados de histórico médico do seu registro. Permissão para obter dados e entre em contato com os pacientes foi concedida pelo Comitê de Ética local.

### *Dados do acompanhamento*

Os pacientes foram inicialmente selecionados e convidados a participar do estudo. A avaliação clínica, bem como laboratorial foram realizadas. Foram coletados os seguintes parâmetros clínicos: peso, altura, pressão arterial, história clínica, sexo, idade de início da doença, etnia, características e idade de início de hematúria, a história familiar de doenças renais ou sintomas que podem assemelhar-se a doença sistêmica (febre, edema, disúria, oligúria, erupções cutâneas, artralgiias, sintomas urinários, hepatoesplenomegalia, dor

abdominal recorrente), associação de hematúria e atividades físicas ou infecções das vias respiratórias superiores. Os dados também foram coletados a partir de arquivos originais. Avaliação laboratorial consistiu em exame de urina, microscopia de contraste de fase de amostra de urina, 24h-proteinúria, proteína/creatinina da amostra de urina da segunda manhã, bacterioscopia de amostra de urina não centrifugada, depuração da creatinina estimada em [39, 40], hemograma de sangue completo, uréia e creatinina. Os dados sobre a data do diagnóstico de nefropatia, o início da proteinúria, hipertensão arterial, proteinúria, início do declínio da função renal, história familiar de terapia renal de substituição (de diálise e transplante). Cada paciente foi acompanhado clínica e laboratorialmente em um intervalo de base de 4 mensal.

Após uma investigação inicial, os pacientes foram acompanhados de acordo com um protocolo sistemático. Resumidamente, a abordagem clínica constou de exame físico completo, incluindo avaliação do crescimento (peso e altura), exame físico e pressão arterial. Creatinina plasmática foi determinada no início do estudo e anualmente. Taxa de filtração glomerular foi estimada pelo método de Schwartz et al. [39, 40]. Medidas de pressão arterial foram realizadas com um esfigmomanômetro padrão usando um manguito de tamanho adequado, como recomendado pelo Grupo de Trabalho do Programa Educacional Nacional da Pressão Arterial Elevada [41-43]. Um questionário foi preenchido com os dados relativos à avaliação renal (ou seja, hipertensão, proteinúria, hematúria e outros sinais de insuficiência renal) em cada visita. A visita de acompanhamento foi definida como sendo adequada se a creatinina sérica, proteinúria e altura estavam disponíveis e registradas. O acompanhamento a longo prazo foi definido como 4 ou mais anos após a apresentação clínica do paciente. Isto esteve disponível em todos os pacientes. Períodos de acompanhamento foram medidos a partir do momento do diagnóstico pela biópsia renal.

#### *Definições clínicas e laboratoriais*

Valores e definições de pressão arterial normal de referência foram baseados em “O Quarto Relatório Sobre a Pressão Arterial Elevada em Crianças e Adolescentes” [41-43]. Taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada a partir dos níveis de creatinina no soro usando a fórmula de Schwartz et al. [39, 40]. As amostras de urina foram testadas para a proteína e o sangue. Hematúria foi definido como 5 ou mais hemácias/HPF em, pelo menos, duas amostras de urina centrifugada frescas [44]. Proteinúria foi definida como uma proporção urina proteína/creatinina superior a 0,5 e 2 como proteinúria superior a 2,0 [45]. Leucocitúrias significativa foi definida como sendo a recuperação de 5 ou mais leucócitos em

campo de ampliação de 400X e a cultura de urina foi considerada positiva quando a contagem de colônias de bactérias Gram-negativas foi maior do que 105 CFU/mL [46]. Doença renal crônica foi definida como taxa de filtração glomerular inferior a  $<90$  ml / min /  $1,73\text{m}^2$  de área de superfície corporal em 2 amostras de sangue e creatinina diferentes consecutivas [47, 48]. Exames ultrassonográficos foram realizados com equipamentos da Siemens (Sonoline Prima SLC, Erlangen, Alemanha), com transdutores 3 e 5 MHz na posição supina. As medidas foram tomadas longitudinal e transversalmente em ambos os rins. As seguintes medidas de rim foram registrados: comprimento longitudinal, diâmetro transversal e diâmetro anteroposterior de ambos os rins na seção transversal. O volume renal foi calculado utilizando a fórmula proposta por Han & Babcock, de 1985 [49].

### *Resultados*

Principais resultados de interesse foram: evolução para doença renal crônica grau V (CKD-V), doença renal crônica em qualquer fase (CKD), proteinúria (1), proteinúria (2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Variáveis secundárias foram dados demográficos (idade e sexo), características de hematúria (micro e macro hematúria), sinais e sintomas associados (febre, edema, disúria, oligúria, erupções cutâneas, artralgias, urgência urinária, associação com atividades físicas ou infecções das vias respiratórias superiores, edema e dor abdominal recorrente), história familiar de doenças renais (glomerulopatias, hematúria ou outras afecções) e história familiar de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante).

### *Análise estatística*

O programa EpiInfo (versão 6.04 para Windows) e Software R foram utilizados para a análise estatística. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos de resultado usando o teste t de Student, e as variáveis categóricas foram analisadas com o teste  $\chi^2$  e o exato teste de Fisher. Os riscos relativos e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para analisar a sobrevida renal de todos os 61 pacientes [50]. A análise foi realizada em dois passos. Em primeiro lugar, a análise univariada foi realizada para identificar variáveis associadas com os principais resultados de interesse: evolução para doença renal crônica grau V (CKD-V), a evolução para doença renal crônica em qualquer fase (CKD), proteinúria (1), proteinúria (2) e hipertensão arterial (HAS). A análise univariada foi feita pelo método de Kaplan-Meier [50]. As diferenças entre os subgrupos de pacientes foram avaliados pelo teste de log rank de dois lados. O modelo de regressão de Cox foi aplicado para identificar variáveis que se associaram

de forma independente com os principais eventos resultado [51, 52]. Apenas as variáveis que foram encontrados para ser associados a estes eventos por análise univariada ( $p < 0,25$ ) foram incluídas no modelo de regressão de Cox. Em seguida, utilizando uma estratégia de eliminação invertida, as variáveis que mantiveram uma associação significativa com resultado independente ( $p < 0,05$ ) foram incluídas no modelo final. Pressupostos do modelo foram verificados graficamente por log-menos-log contra parcelas de tempo para cada variável [53]. O teste do chi-quadrado com correção de Yates foi utilizado para comparação de proporções. O risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para comparação de grupos.

## **Resultados**

### *População de pacientes/dados clínicos*

Um total de 61 pacientes foram incluídos na análise. As características clínicas basais principais estão resumidos na Tabela 1. Alguns achados clínicos destes pacientes foram comparáveis aos observados nos relatórios pediátricos anteriores [31, 36, 54-56], mas nenhuma diferença foi observada em gênero (masculino 51%; feminino 49 %). 62% eram brancos e 48% eram não-brancos. Relatos de um ou mais episódios de hematúria macroscópica (54%), sintomas urinários menores, como oligúria e disúria (30%), episódios de dor abdominal crônica (26%) e edema (21%) antes da biópsia renal eram relativamente comuns. Relatórios familiares de hematúria (33%), glomerulopatias (23%), a diálise (23%) e a pressão sanguínea elevada (20%) também eram relativamente comum. Dados de acompanhamento estavam disponíveis para 61 pacientes (100%). O acompanhamento tempo médio foi de 128 meses (intervalo de 48-241 meses). A média de idade no momento do diagnóstico foi de  $8,3 \pm 4,0$  anos (mediana 8,0). Não houve diferença no tempo médio de acompanhamento entre os sexos ( $p = 0,37$ ).

### *Curso clínico*

No momento do último acompanhamento, 4 (7%) dos 61 pacientes apresentaram estágio final da doença renal crônica (IRC), 10 (16%) tinham evidências de doença renal crônica progressiva (DRC), 25 (41%) tiveram relação proteína/creatinina  $> 0,50$  (proteinúria 1), 23 (38%) tiveram relação proteína/creatinina  $> 2,0$  (proteinúria 2), e 13 (21%) hipertention arterial sistêmica (HAS), com valores de referência com base em O Quarto Relatório Sobre a Alta Pressão Arterial em Crianças e Adolescentes [41-43]. Os pontos finais analisados no



momento do último acompanhamento é mostrada na Tabela 2. hematúria macroscópica foi observada com frequência no curso clínico inicial da maioria dos pacientes. Todos os pacientes que desenvolveram insuficiência renal terminal tiveram proteinúria significativa no início clínico. SAH no início era incomum neste grupo, uma vez que os critérios de apenas 13 (21%) pacientes preenchiam esta condição. SAH e proteinúria no momento da biópsia foram mais frequentemente observados em pacientes que apresentaram progressão para doença renal terminal.

### *Análise de sobrevida*

#### *ESRD*

A análise dos dados, utilizando o modelo de regressão de Cox em todos 61 pacientes identificou a idade de início dos sintomas clínicos como preditivo de ESRD (RR 1,6; IC 95% 1,1-2,4;  $p = 0,016$ ). Cada ano na idade do aparecimento clínico da doença foi correlacionada com um aumento de 60% no risco de desenvolver doença renal terminal (Figura 1). História familiar de transplante renal mostraram uma tendência como fator preditivo de evolução para doença renal terminal (RR 4,9; IC 95% 0,6-36,7;  $p = 0,09$ ) na análise univariada, embora a falta de significância estatística.

#### *DRC*

História familiar de transplante renal mostraram uma tendência como fator preditivo de DRC (RR 3,8; IC 95% 0,9-15,8;  $p = 0,06$ ) na análise univariada, apesar de não ter significância estatística.

#### *PROTEINÚRIA 1*

Considerando o modelo de regressão de Cox, o risco de desenvolver proteinúria (1) entre os pacientes com idade de início clínico da nefropatia por IgA de 8 anos ou mais é de aproximadamente 2,4 maior do que aqueles com menos de 8 (RR 2,4; IC95% 1,0-5,8;  $p = 0,05$ ) (Figura 2). Para aqueles pacientes com hematúria macroscópica como apresentação clínica inicial, o risco de desenvolver proteinúria 1 é cerca de 5 vezes maior do que aqueles com hematúria microscópica como achado clínico-laboratorial inicial (RR 5,1; IC95% 1,5-17,5;  $p = 0,009$ ) (Figura 3).

#### *PROTEINÚRIA 2*

Em relação a proteinúria 2, o modelo de regressão de Cox mostrou que a história familiar de terapia de substituição renal foi associado com um aumento de 3,4 vezes da proteinúria em desenvolvimento na faixa nefrótica (RR 3,4; IC95% 1,4-8,3;  $p = 0,006$ ) (Figura 4).

Na análise univariada, tendência para a proteinúria na faixa nefrótica foi observada quando a história familiar de hematúria (RR 0,4; IC95% 0,2-1,03;  $p = 0,05$ ), o transplante renal (RR 2,4; IC95% 0,9-6,7;  $p = 0,07$ ) e outras doenças renais (RR 2,0; 95% CI 0,9-4,4;  $p = 0,08$ ) foi relatada.

#### *HBP*

A hipertensão arterial foi detectada em 21% dos nossos pacientes. Este resultado foi incluído devido à tendência em relação à significância estatística ( $p = 0,06$ ). Após análise de regressão de Cox, pode dizer-se que os pacientes com história familiar de terapia de substituição renal teve cerca de 20% de aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão arterial em comparação com aqueles sem este relatório (RR 3,1; IC95% 0,9-10,1;  $p = 0,06$ ).

### **Discussão**

Nefropatia por IgA é a glomerulonefrite primária mais freqüente em crianças e adolescentes (1,4). Caracteriza-se por sinais clínicos e sintomas variados e sua progressão natural ainda é debatida.

A lenta progressão da doença leva a dificuldades técnicas relacionadas com o tratamento, especialmente em crianças. Lelley et al escreveu sobre a migração de pacientes pediátricos de seus locais originais de acompanhamento para clínicas de adultos que levam à perda de dados, bem como a interrupção do tratamento (60).

D'Amico revisou estudos publicados entre 1985 e 2000 sobre a história natural da doença e concluiu que os dados eram limitados e controversos, a maioria disponível a partir de estudos retrospectivos, especialmente em relação a progressão para doença renal terminal e identificação de fatores de prognósticos clínicos e histopatológicos. Muitos fatores podem limitar os estudos: (1) a heterogeneidade entre populações selecionadas, em diferentes estágios de doenças; (2) as diferenças entre as políticas locais de indicação de biópsias de rim (pacientes com diferente gravidade da doença foram biopsiados mais cedo em alguns serviços, outro não); (3) alguns autores incluíram no mesmo grupo pacientes tratados e não tratados, bem como alguns não consideraram a progressão natural da doença, considerando que é variada e inespecífica; (4) A análise estatística foi realizada com métodos variados, alguns deles incorretos; (5) fatores clínicos e histopatológicos variaram entre os estudos, tornando impossível uma comparação entre elas; (6) grande variação de tempo de acompanhamento (58).

O presente estudo avaliou 61 crianças com um tempo médio de seguimento de 12 anos, que pode ser considerado relevante, uma vez que estudos anteriores em crianças são

limitados, a lenta progressão da doença e as dificuldades inerentes às avaliações sequenciais (60, 61).

A média de idade foi de  $8,3 \pm 4,0$  anos, distribuídos igualmente em homens e mulheres. Embora a doença possa ser diagnosticada em todas as idades, IgAN é diagnosticada com mais frequência na 2ª e 3ª décadas (16). Estudos publicados indicam os homens como mais afetados do que as meninas (1,34).

IgAN pode progredir para IRC em adultos, bem como em crianças, apesar da possível evolução clínica benigna [22, 23, 26-30, 62]. Na maioria dos casos, é lentamente progressiva, levando à doença renal terminal, em 15-20% após 10 anos de doença e em 20-30% após 20 anos (62). No entanto, os dados sobre a sobrevida renal em pacientes pediátricos são muito limitados e controversos. Existem poucos estudos sobre a sobrevida renal em crianças com IgAN e continua a ser impossível avaliar corretamente se o prognóstico da função renal em crianças é melhor do que em adultos (61).

Alguns estudos não controlados apresentaram progressão da doença também em crianças [22, 23, 27, 29, 36, 62, 63]. No entanto, alguns descreveram um melhor prognóstico da nefropatia em comparação com os adultos, considerando um longo período de acompanhamento, bem como sinais e sintomas clínicos (hipertensão, proteinúria e piora da função renal) e mudanças histológicas (esclerose glomerular e danos tubulointerstitial), que também seria menos grave (60, 61). Em um destes estudos, Levy et al descreveram uma taxa renal sobrevivência de 93% em 91 crianças com IgAN após 10 anos do diagnóstico. Também descreveram uma hipertensão e proteinúria menos grave, a piora da função renal e as alterações histológicas no momento da biópsia, em comparação com adultos com os achados clínicos semelhantes (22).

De forma controversa, Wyatt et al observaram uma taxa de sobrevida renal de 87% 10 anos após o diagnóstico em 103 crianças com IgAN, similarmente ao observado na população adulta. Eles concluíram que a progressão da IgAN em crianças é tão grave como descrita em adultos e recomendaram o acompanhamento de crianças com alterações clínicas persistentes (31).

Decramer observou uma progressão para doença renal terminal, em 10-15% das crianças com IgAN após 15 anos de diagnóstico e em 20%, após mais de 20 anos, de forma semelhante aos dados no grupo de pacientes adultos (61).

Até agora, os dados sobre a sobrevida renal em crianças com IgAN permanecem controversos. Nosso estudo mostrou uma progressão em 7% das crianças. É um grupo não controlado, mas a progressão para doença renal terminal foi menor do que o esperado na

população adulta, sugerindo que a nefropatia seria menos grave em crianças (22, 23, 27, 29, 36, 62, 63).

Alguns de nossos pacientes apresentaram resultados diferentes da ESRD: DRC em qualquer fase em 16%, proteinúria nefrótica, em 38%, a proteinúria não nefrótica em 41% e hipertensão em 21%.

Os episódios recorrentes de hematúria macroscópica, por vezes acompanhados de proteinúria transitória e, em 10-15%, a elevação dos níveis de creatinina foram já descrito, a maioria das quais durante infecções, principalmente do trato respiratório superior. Alguns pacientes apresentam remissão prolongada com normalização do exame de urina, enquanto outros mostram proteinúria com níveis de até 1g/dia, associada ou não a hipertensão (61). Isso é menos freqüente do que em adultos e pode ser observada em 20%. A proteinúria na gama nefrótica, no entanto, tem uma incidência semelhante à descrita no adulto (61). Os dados são semelhantes aos descritos na literatura (60,61), com a incidência de hipertensão em 20% e aproximadamente 40% de proteinúria nefrótica. Mais de 50% apresentado com hematúria macroscópica no momento do diagnóstico.

Muitos estudos foram realizados para definir preditores de mau prognóstico. Os seguintes fatores foram associados a piores resultados em adultos: proteinúria nefrótica, hipertensão persistente e redução da função renal no momento do diagnóstico (58, 62)

Na população pediátrica, D'Amico identificou os seguintes fatores de risco de progressão: redução da função renal, proteinúria nefrótica e presença de esclerose glomerular e fibrose túbulo-intersticial no momento do diagnóstico (58). Outros fatores também relacionados com pior prognóstico são: presença de hipertensão, idade mais avançada na apresentação, hipertensão e proteinúria no momento da apresentação clínica e HLA-B356 (34, 37). O papel de outros fatores anormais na progressão da doença permanecem pouco claros. Os dados relativos à idade de apresentação e de gênero não são conclusivos na literatura com relação ao prognóstico (31, 36, 63).

Um estudo recente conduzido pela Ronkainen et al (56), acompanhou 55 crianças finlandesas com IgAN durante 19 anos. A progressão para doença renal terminal, ocorreu em 11%. 69% dos pacientes com mais de 16 anos ao diagnóstico permaneceu com nefropatia persistente ou doença renal terminal em comparação com 22% dos menores de 16 anos no momento do diagnóstico (RR 3,1, IC 95% 1,2-8,0). Complicações da gestação foram comuns: 55% de 22 gestações foram complicadas por proteinúria e/ou hipertensão. A taxa de partos prematuros foi de 30%. Concluiu-se que o acompanhamento durante a vida adulta é

obrigatória, mesmo depois de leve IgAN na infância, especialmente em mulheres durante a gestação (56).

Nosso estudo também mostrou um pior prognóstico em crianças mais velhas. Um aumento de um ano na idade foi associado com um aumento de 60% de risco de evolução para doença renal terminal.

A análise multivariada mostrou dados interessantes sobre fatores de risco incomuns em IgAN. A presença de hematúria macroscópica aumentou o risco de proteinúria não nefrótica em 40%. História familiar de diálise aumentou o risco de proteinúria não nefrótica em 3,4 vezes.

Apesar dos recentes avanços no entendimento da fisiopatologia da IgAN, os mecanismos responsáveis pelos depósitos mesangiais não estão completamente esclarecidos. A presença constante de imunoglobulina e, eventualmente, de C3, em um padrão granular no mesângio indicam que deposição imunocomplexa provavelmente ocorre. (64).

Mudanças na filtração de IgA sistêmica e imunocomplexos contendo IgA pode facilitar a persistência dessa imunoglobulina em circulação. O fígado tem um papel fundamental na remoção de IgA da circulação sistêmica, e estudos em filtração de IgA sugerem uma redução da depuração hepática em IgAN (65). A segunda forma na remoção de IgA é através de CD89, que por sua vez é o receptor de Fc de IgA (66). IgA-N está associada com regulação negativa da expressão de CD89 em células mielóides e redução da ligação de IgA para CD89 (67, 68).

Relatos na literatura quanto à associação entre amigdalite e hematúria, bem como a proteinúria em IgAN foram descritos em outros lugares. Foi proposto que as amígdalas, também constituintes do sistema imunológico, funcionaria como potencial fonte de IgA anormal, com o aumento do risco de formação e deposição imunocomplexos mesangial [69, 70].

Os relatórios anteriores sugerem que a associação de amigdalectomia com terapia imunodepressiva aumenta a sobrevida renal em pacientes com menor grau de dano renal [70-73]. Sem benefícios foram encontrados em outros estudos [74, 75]. Nenhuma conclusão é possível, uma vez que a amigdalectomia foi realizada em períodos durante a utilização de terapia imunodepressiva na maioria dos casos. Não se pode afirmar que a amigdalectomia pode ou vai reduzir a progressão ou mesmo alterar a patogênese e apresentação clínica da IgAN. Mais estudos são necessários para definir o seu papel. Em nossa clínica, não é recomendado como um procedimento de rotina para diminuir a progressão da IgAN.

O presente estudo tem algumas limitações. É uma análise histórica com dados retrospectivos e não controlados. Regimes prescritos não foram considerados na análise de sobrevida renal, bem como os resultados adversos. Apesar do fato de exames histopatológicos utilizados para o diagnóstico, achados histológicos não foram correlacionados com os resultados clínicos. Esses dados serão analisados em um futuro próximo.

Concluiu-se que a sobrevida renal é maior do que o observado na literatura médica para adultos, o que confirma o conceito de doença menos severa em crianças. No entanto, com o aumento da idade, a piora do prognóstico foi observada. A incidência de hipertensão e proteinúria nefrótica foram semelhantes aos estudos já publicados. A alta tendência de resultados desfavoráveis leva à necessidade de um acompanhamento rigoroso de crianças e adolescentes com IgAN, bem como para a determinação dos fatores prognósticos. Encontramos fatores incomuns de risco: macrohematuria e proteinúria não nefrótica, história familiar de diálise e proteinúria não nefrótica. Mais estudos são necessários para avaliar essas associações no futuro.

### **Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy: a 12 year follow up**

Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas MD<sup>1</sup>; Marcelo de Sousa Tavares MD, PhD<sup>1</sup>; Maria Goretta Moreira Guimarães Penido MD, PhD<sup>11</sup>

#### Acknowledgements

This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council M.M. was the recipient of a CNPq scholarship.)

\* Correspondence ✉

Maria Goretta Moreira Guimarães Penido  
Rua Tomé de Souza, 1292/101  
Bairro Funcionários, Belo Horizonte, MG, Brasil

---

<sup>1</sup> <sup>1</sup> Pediatric Nephrourology Unit, Department of Pediatrics, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>2</sup>CNPq fellowship

Postal Code: 30140131

Fax: 55 31 32414466

E-mail: [mariagorettipenido@yahoo.com.br](mailto:mariagorettipenido@yahoo.com.br)

## Abstract

IgA Nephropathy was considered a benign disease as well as a kidney disorder with good prognosis in the past. However, prospective studies with long term follow-up showed progression to chronic kidney disease in adults as well as in children. The objectives of this study were to evaluate the evolution of renal function in children and adolescents with IgAN, followed at the Unit of Pediatric Nephrology at the Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UNPHC - FM - UFMG) between 1987 and 2007, and to identify unusual risk factors for progressive loss of renal function within this population. It was a retrospective cohort, observational, from demographic data, clinical and analysis of renal function survival in this population. Univariate analysis was conducted using Kaplan-Meier survival curve and multivariate using Cox-regression model. The study evaluated 61 children, gender equally distributed (male 51%), 62% were considered white, mean age was  $8.3 \pm 4.0$  years (median 8.0 yr) e median time of follow-up of 12 years (range 48 to 241 months). At the time of last evaluation, 4 (7%) of 61 original patients had end stage renal disease (ESRD), 10 (16%) had evidences of progressive chronic kidney disease (CKD), 25 (41%) had proteinuria (defined as protein/creatinine ratio  $> 0.50$  (Proteinuria 1), 23 (38%) had protein/creatinine ratio  $> 2.0$  (Proteinuria 2), and 13 (21%) had systemic arterial hypertension (SAH). Data analysis using the Cox regression model identified the age of onset of clinical symptoms as predictive of ESRD (RR 1.6; CI 95% 1.1-2.4;  $p=0.016$ ). Each year in the age of clinical onset of the disease was correlated to a 60% increase in the risk of developing ESRD. The risk of Proteinuria (1) in children aged 8 years or older at onset of clinical manifestation of the disease is approximately 2.4 times higher than those younger than 8 (RR 2.4; CI 95% 1.0-5.8;  $p=0.05$ ). For those with gross hematuria as initial clinical presentation, the risk of developing Proteinuria 1 is approximately 5-fold higher than those with microhematuria (RR 2.4; CI 95% 1.5-17.5;  $p=0.009$ ). Familial history of dialytic treatment increased the risk of proteinuria in nephrotic range by 3.4 times (RR 3.4; 95% CI 1.4-8.3;  $p=0.006$ ). Conclusion: an expressive part of this population developed unfavourable outcomes, which in turn demands a rigorous follow-up of children and adolescents with IgA

nephropathy. Age of clinical onset of the disease, gross hematuria, familial history of dialytic treatment and hepatosplenomegaly were significantly associated with renal risk.

## **Introduction**

IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of glomerulonephritis among children and young adults. It is defined as a form of glomerulonephritis in which dominant or co-dominant deposition of IgA in the glomerular mesangium is observed [1-5]. IgAN is of variable prevalence, is more frequent in Asia than in Australia, west Europe and America [6]. Any age may be affected, although a higher incidence in 2nd or 3rd decades of life is observed, with predominance of males [7]. In children it is more observable between the ages of 3 and 10 years and its commonest clinical presentation consists of gross hematuria, usually associated with acute infectious diseases [8]. The natural history of IgAN varies greatly in patients of all ages [9, 10]. Some children with IgAN experience frequent episodes of gross hematuria, although this finding has been reported less often in Japan and Korea, where IgAN is often diagnosed after a child is noted to have microscopic hematuria or proteinuria during a school screening urinalysis program [5]. Up to 30% of adult patients with IgAN have slowly progressive disease, leading eventually to end-stage renal disease (ESRD) [10]. In contrast to studies in adults, most of early studies [11-19] suggested that prognosis in pediatric patients with IgAN is relatively benign. This apparent disparity in outcome led to the conclusion that the risk of progressive disease in IgAN was different in the two age groups [20, 21]. However, most of recent pediatric studies from France [22], Japan [23-26], Sweden [24], Germany [28], and the United States [29, 30] indicated that the disease may be progressive in children more often than was previously appreciated. Wyatt et al., predicted that 13% of IgA patients diagnosed before the age of 18 years will develop ESRD within 10 years and 30% within 20 years [31]. It is unclear whether the long term prognosis is different from that observed in adults. IgAN has been recognized as a definitive entity for fewer than 40 years but now, its take place in the world as a prominent cause for progressive kidney disease [36]. Eighteen percent of patients show progression of renal disease within 10 years after the first renal biopsy [32], and long-term outcome studies predict that 10–20% of adult patients will develop end-stage renal disease (ESRD) within 10 years and 50% within 20 years [33, 34]. Epidemiologic studies identified that some clinical parameters, such as proteinuria, hypertension, and impaired renal function are associated with progression of renal disease [9, 10, 33-37]. Recent studies in adults suggest that high serum uric acid levels correlate with



renal histopathology and a poor prognosis [38], but this has not been evaluated in children. Unfortunately, none of these prognostic indicators has sufficient specificity to identify the likely outcome in an individual patient. However, it is likely that all children and adolescents with hypertension and/or moderate-to-severe proteinuria associated with IgAN are at risk for progressive disease and should be regarded as candidates for therapeutic intervention. As studies regarding the natural history of the disease as well as renal survival data of pediatric patients with IgAN are rare, research predicting the clinical course of this disorder is particularly significant. In this context, the present study aimed to observe the clinical course of IgAN and to evaluate renal survival and factors predicting outcome.

## **Materials and methods**

### *Subjects*

From January 1987 to December 2007 a total of 69 children and adolescents diagnosed with IgA nephropathy were identified from the Pediatric Nephrology Unit of the University Hospital (UFMG, Belo Horizonte, Brazil). Inclusion criteria were: (1) patients under 18 years of age at the time of diagnosis, (2) IgA nephropathy diagnosed by optical microscopy and immunofluorescence of percutaneous biopsy sample, and (3) the IgA deposits were the sole or main glomerular immunofluorescence finding. Patients who had clinical or laboratory features of systemic lupus erythematosus (SLE) or Henoch-Schönlein purpura (HSP) at the time of biopsy, or in their subsequent course, were excluded from the study. When the medical histories and the laboratorial data were evaluated, it became evident that 8 of them had, in fact, no complete information and these were therefore excluded. Finally, 61 children and adolescents with childhood IgA nephropathy were left for evaluation. We fully explained the aim of the study to these participants when they came for clinical evaluation, and all gave us permission to obtain their medical history data from their register. Permission to obtain data and contact the patients was granted by the local Ethics Committee.

### *Followup data*

Patients were initially selected and invited to participate in the study. Clinical as well as laboratorial evaluation was performed. The following clinical parameters were collected: weight, height, blood pressure, clinical history, gender, age of disease onset, race, characteristics and age of onset of hematuria, familial history for renal diseases or symptoms that may resemble systemic disease (fever, edema, disuria, oliguria, cutaneous rashes, arthralgias, voiding symptoms, hepatosplenomegaly, recurrent abdominal pain), association of

hematuria and physical activities or upper respiratory infections. Data were also collected from original files. Laboratorial evaluation consisted of routine urinalysis, phase contrast microscopy of urine sample, 24h-proteinuria, protein/creatinine ratio of morning 2<sup>nd</sup> urine sample, bacterioscopy of uncentrifuged urine sample, estimated creatinine clearance [39, 40], complete blood hemogram, serum urea and creatinine. Data on date of nephropathy diagnosis, onset of proteinuria, arterial hypertension, proteinuria, start of decline of renal function, familial history of renal replacement therapy (dialysis and transplantation). Each patient was clinically and laboratorially accompanied on a 4-monthly basis interval.

After initial investigation, patients were followed according to a systematic protocol. Briefly, clinical approach consisted of full physical examination including growth evaluation (weight and height), physical examination and blood pressure. Plasma creatinine was determined at baseline and yearly thereafter. Glomerular filtration rate was estimated by the method of Schwartz et al. [39, 40]. Blood pressure measurements were performed with a standard sphygmomanometer using a cuff of appropriate size as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program [41-43]. A questionnaire was filled with data concerning renal evaluation (i.e. hypertension, proteinuria, hematuria and other signs of renal impairment) at each visit. A follow-up visit was defined as being adequate if serum creatinine, proteinuria and height were available and recorded. A long-term follow-up was defined as 4 or more years after the patient's clinical presentation. This was available in all patients. Follow-up periods were measured from the time of the diagnostic renal biopsy.

#### *Clinical and laboratory definitions*

Reference values and definitions of normal blood pressure were based on The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents [41-43]. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated from serum creatinine levels using the formula of Schwartz et al. [39, 40]. Urine samples were tested for protein and blood. Hematuria was defined as 5 or more RBCs/HPF in, at least, two fresh centrifuged urine specimens [44]. Proteinuria 1 was defined as urine protein/creatinine ratio higher than 0.5 and Proteinuria 2 as higher than 2.0 [45]. Significant pyuria was defined as the finding of 5 or more leucocytes in 400X magnification field and urine culture was considered positive when colony counting of Gram-negative bacteria was higher than  $10^5$  CFU/mL [46]. Chronic kidney disease was defined as estimated glomerular filtration rate less than  $< 90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  of body surface area in 2 different and consecutive creatinine blood samples [47, 48]. Ultrasonographic examinations

were performed with Siemens equipments (Sonoline Prima SLC, Erlangen, Germany), with 3 and 5 MHz transducers in supine position. Measurements were taken longitudinally and transversally in both kidneys. The following kidney measurements were registered: longitudinal length, transversal diameter and antero-posterior diameter of both kidneys in transversal section. Renal volume was calculated using the formula proposed by Han & Babcock, 1985 [49].

### *Outcomes*

Main outcomes of interest were: evolution to chronic kidney disease grade V (CKD-V), chronic kidney disease in any stage (CKD), proteinuria (1), proteinuria (2) and systemic arterial hypertension (SAH).

Secondary variables were demographic data (age and gender), hematuria characteristics (gross and microhematuria), associated signs and symptoms (fever, edema, dysuria, oliguria, cutaneous rashes, arthralgias, voiding urge, association with physical activities or upper respiratory infections, edema and recurrent abdominal pain), familial history of kidney diseases (glomerulopathies, hematuria or other affections) and familial history of renal replacement therapy (dialysis or transplantation).

### *Statistical analysis*

The EpiInfo program (version 6.04 for Windows) and Software R were used for the statistical analysis. Continuous variables were compared between outcome groups using the Student's t-test, while categorical variables were analyzed with the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. Relative risks and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. The Kaplan-Meier method was used to analyze renal survival of all 61 patients [50]. Analysis was conducted in two steps. First, univariate analysis was performed to identify variables significantly associated with main outcomes of interest: evolution to chronic kidney disease grade V (CKD-V), evolution to chronic kidney disease in any stage (CKD), proteinuria (1), proteinuria (2) and arterial hypertension (SAH). Univariate analysis was performed through the Kaplan-Meier method [50]. Differences between patient subgroups were assessed by the two-sided log rank test. Cox's regression model was applied to identify variables that were independently associated with the main outcome events [51, 52]. Only those variables that were found to be associated with these events by univariate analysis ( $p < 0.25$ ) were included in Cox's regression model. Then, using a backward elimination strategy, those variables that retained a significant independent association with outcome ( $p < 0.05$ ) were included in the final model. Model assumptions were checked graphically by log-minus-log versus time plots

for each variable [53]. The chi-square test with Yates correction was used for comparison of proportions. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for comparison of groups.

## Results

### *Patient population/clinical data*

A total of 61 patients were included in the analysis. The main baseline clinical characteristics are summarized in Table 1. Some clinical findings in these patients were comparable to those observed in previous pediatrics reports [31, 36, 54-56], but no difference was observed in gender (male 51%; female 49%). 62% were white and 48% were non-white. Reports of one or more episodes of gross hematuria (54%), minor urinary symptoms like oliguria and disuria (30%), episodes of abdominal chronic pain (26%) and edema (21%) before renal biopsy were relatively common. Family reports of hematuria (33%), glomerulopathies (23%), dialysis (23%) and high blood pressure (20%) were also relatively common. Follow-up data were available for 61 patients (100%). The median follow up time was 128 months (range 48 to 241 months). The mean age at time of diagnosis was  $8.3 \pm 4.0$  years (median 8.0). There was no difference in median follow-up time between genders ( $p = 0,37$ ).

### *Clinical course*

At the time of last follow-up, 4 (7%) of the 61 patients had end stage of renal disease (ESRD), 10 (16%) had evidences of progressive chronic kidney disease (CKD), 25 (41%) had protein/creatinine ratio  $> 0.50$  (Proteinuria 1), 23 (38%) had protein/creatinine ratio  $> 2.0$  (Proteinuria 2), and 13 (21%) systemic arterial hypertention (SAH) with reference values based on The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents [41-43]. The analyzed end-points at the time of last follow-up is shown in Table 2. Gross hematuria was observed frequently in the early clinical course of most patients. All patients who developed ESRD had had significant proteinuria at clinical onset. SAH at onset was uncommon in this cohort, since only 13 (21%) patients fulfilled criteria of this condition. SAH and proteinuria at the time of biopsy were more commonly observed in patients who showed progression to ESRD.

### *Survival analysis*

#### *ESRD*

Analysis of the data using the Cox regression model in all 61 patients identified the age of onset of clinical symptoms as predictive of ESRD (RR 1.6; IC 95% 1.1-2.4;  $p=0.016$ ). Each year in the age of clinical onset of the disease was correlated to a 60% increase in the risk of developing ESRD (Figure 1). Familial history of renal transplantation showed a tendency as predictive factor of evolution to ESRD (RR 4.9; IC 95% 0.6-36.7;  $p=0.09$ ) in univariate analysis, although lack of statistical significance.

#### *CKD*

Familial history of renal transplantation showed a tendency as predictive factor of CKD (RR 3.8; IC 95% 0.9-15.8;  $p=0.06$ ) in univariate analysis, although lacking statistical significance.

#### *PROTEINURIA 1*

Considering Cox regression model, the risk of developing Proteinuria (1) among patients with age of clinical onset of IgA nephropathy of 8 years or older is approximately 2.4 higher than those younger than 8 (RR 2.4; CI 95% 1.0-5.8;  $p=0.05$ ) (Figure 2). For those patients with gross hematuria as initial clinical presentation the risk of developing Proteinuria 1 is approximately 5 times higher than those with microscopic hematuria as initial clinical-laboratorial finding (RR 5.1; CI 95% 1.5-17.5;  $p=0.009$ ) (Figure 3).

#### *PROTEINURIA 2*

In relation to Proteinuria 2, the Cox regression model showed that familial history of renal replacement therapy was associated with a 3.4-fold increase of developing proteinuria in nephrotic range (RR 3.4; 95% CI 1.4-8.3;  $p=0.006$ ) (Figure 4).

In univariate analysis, tendency towards proteinuria in nephrotic range was observed when familial history of hematuria (RR 0.4; 95% CI 0.2-1.03;  $p=0.05$ ), renal transplantation (RR 2.4; 95% CI 0.9-6.7;  $p=0.07$ ) and other renal diseases (RR 2.0; 95% IC 0.9-4.4;  $p=0.08$ ) was reported.

#### *HBP*

Arterial hypertension was detected in 21% of our patients. This outcome was included due to tendency towards statistical significance ( $p = 0.06$ ). After Cox regression analysis, it may be said that patients with familial history of renal replacement therapy had approximately 20% risk increase of developing arterial hypertension compared to those without this report (RR 3.1; 95% CI 0.9-10.1;  $p=0.06$ ).

## **Discussion**

IgA nephropathy is the most frequent primary glomerulonephritis in children and adolescents (1,4). It is characterized by varied clinical signs and symptoms and its natural progression is still debated.

The slow progression of the disease leads to technical difficulties concerning treatment, specially in children. Lelley et al hypothesized the migration of pediatric patients from their original places of follow-up to clinics of adults leading to loss of data as well as interruption of treatment (60).

D'Amico reviewed studies published between 1985 and 2000 about the natural history of the disease and concluded that data were limited and controversial, the majority available from retrospective studies, specially concerning progression to ESRD and identification of clinical and histopathological prognostic factors. Many factors could limit the studies: (1) heterogeneity between selected populations, in different disease stages; (2) differences among local policies of indicating kidney biopsies (patients with different severity of disease were biopsied earlier in some services, other not); (3) some authors included in the same cohort patients treated and not treated, as well as some did not consider the natural progression of the disease, considering that it is varied and unspecific; (4) statistical analysis were performed with varied methods, some of them incorrect; (5) clinical and histopathological factors varied among the studies, making impossible a comparison between them; (6) great variation of time of follow-up (58).

The present study evaluated 61 children with a median time of follow-up of 12 years, which can be considered relevant, since previous studies in children are limited, the slow progression of the disease and the difficulties inherent to the sequential evaluations (60, 61).

Mean age was  $8.3 \pm 4.0$  years, equally distributed in males and females. Although the disease may be diagnosed in all ages, IgAN is more frequently diagnosed in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> decades (16). Published studies indicate males as more affected than girls (1,34).

IgAN may progress to CKF in adults as well as in children, despite the possible benign clinical evolution [22, 23, 26-30, 62]. In the majority of cases it is slowly progressive, leading to ESRD in 15-20% after 10 years of disease and in 20-30 % after 20 years (62). However, data on renal survival in pediatric patients are very limited and controversial. There are few studies on renal survival in children with IgAN and it remains impossible to correctly evaluate if renal function prognosis in children is better than in adults (61).

Some uncontrolled studies showed progression of the disease also in children [22, 23, 27, 29, 36, 62, 63]. However, some described a better prognosis of the nephropathy in comparison to adults considering a long period of follow-up, as well as clinical signs and

symptoms (hypertension, proteinuria and worsening of renal function) and histological changes (glomerular sclerosis and tubulointerstitial damage), which would also be less severe (60, 61). In one of these studies, Levy et al described a renal survival rate of 93 % in 91 children with IgAN 10 years after the diagnosis. They also described less severe hypertension, proteinuria, worsening of renal function and histological changes at time of biopsy in comparison to adults with similar clinical findings (22).

Controversially, Wyatt et al observed a renal survival rate of 87 % 10 years after the diagnosis in 103 children with IgAN, similar to the observed in the adult population. They concluded that the progression of IgAN in children is as severe as described in adults and recommended the follow-up of children with persistent clinical changes (31).

Decramer observed progression to ESRD in 10-15% of children with IgAN after 15 years of diagnosis and in 20 % after more than 20 years, similarly to data on cohort of adult patients (61).

Up to now, data on renal survival in children with IgAN remain controversial. Our study showed a progression in 7% of children. It is an uncontrolled cohort, but the progression to ESRD was less than expected in the adult population, suggesting the nephropathy would be less severe in children (22, 23, 27, 29, 36, 62, 63).

Some of our patients presented outcomes other than ESRD: CKD at any stage in 16%, nephrotic proteinuria in 38%, non-nephrotic proteinuria in 41% and hypertension in 21%.

Recurrent episodes of macroscopic hematuria, sometimes accompanied by transient proteinuria and, in 10-15%, elevation of creatinine levels were already described, most of them during infections, mainly of the upper respiratory tract. Some patients show prolonged remission with normalization of urinalysis, while others show proteinuria with levels up to 1g/day, associated or not with hypertension (61). This is less frequent than in adults and may be observed in 20%. Proteinuria in the nephritic range, however, has a similar incidence as described in adults (61). Our data are similar to those described in the literature (60,61), with incidence of hypertension in 20% and approximately 40% of nephrotic proteinuria. More than 50% presented with macroscopic hematuria at the diagnosis.

Many studies were conducted to define predictors of a poor prognosis. The following factors were associated with poorer outcomes in adults: nephrotic proteinuria, persistent hypertension and reduction of renal function at time of diagnosis (58, 62)

In the pediatric population, D'Amico identified the following risk factors of progression: reduction of renal function, nephrotic proteinuria and presence of glomerular sclerosis and tubulointerstitial fibrosis at time of diagnosis (58). Other factors also related to

poorer prognosis are: presence of hypertension, older age at presentation, hypertension and proteinuria at time of clinical presentation and HLA-B356 (34, 37). The role of other unusual factors in the progression of the disease remain unclear. Data concerning age at presentation and gender are inconclusive in the literature regarding prognosis (31, 36, 63).

A recent study conducted by Ronkainen et al (56) followed 55 Finnish children with IgAN during 19 years. Progression to ESRD occurred in 11%. 69% of patients older than 16 years at the diagnosis remained with persistent nephropathy or ESRD compared to 22% of those younger than 16 at time of diagnosis (RR 3.1, 95% CI 1.2-8.0). Gestational complications were common: 55% of 22 pregnancies were complicated by proteinuria and/or hypertension. The rate of premature deliveries was 30%. Authors concluded that follow-up during adult life is mandatory, even after mild IgAN in childhood, specially in women during gestation (56).

Our study also showed a poorer prognosis in older children. An increase of 1 year in age was associated with a 60% increase of risk of evolution to ESRD.

Multivariate analysis showed interesting data on unusual risk factors in IgAN. Presence of macroscopic hematuria increased the risk of non-nephrotic proteinuria in 40%. Familial history of dialysis increased the risk of non-nephrotic proteinuria in 3.4 times.

Despite recent advances in the understanding of the pathophysiology of IgAN, the responsible mechanisms for the mesangial deposits are not completely understood. The constant presence of IgA and, eventually, of C3, on a granular pattern in the mesangium indicate that immunocomplex deposition probably occurs (64).

Clearance changes of systemic IgA and immunocomplexes containing IgA may facilitate persistence of this immunoglobulin in circulation. The liver has a fundamental role in the removal of IgA from systemic circulation and studies on IgA-clearance suggest a reduction of the hepatic clearance in IgAN (65). The second way in clearing IgA is through CD89, which in turn is the Fc receptor for IgA (66). IgA-N is associated with downregulation of the expression of CD89 in myeloid cells and reduction of the binding of IgA to CD89 (67, 68).

Reports in the literature regarding association between tonsillitis and hematuria as well as proteinuria in IgAN were described elsewhere. It has been proposed that tonsils, also constituents of the immune system, would function as potential source of abnormal IgA, with increased risk of immunocomplex formation and mesangial deposition [69, 70].

Previous reports suggest that the association of tonsillectomy with immunosuppressive therapy increases renal survival in patients with lesser degrees of renal damage [70-73]. No



benefits were found in other studies [74, 75]. No conclusion is possible, since tonsillectomy was performed in periods during use of immunosuppressive therapy in the majority of cases. It cannot be affirmed that tonsillectomy can or may reduce the progression or even alter the pathogenesis and clinical presentation of IgAN. More studies are necessary to define its role. In our clinic it is not recommended as a routine procedure to decrease the progression of IgAN.

The present study has some limitations. It is an historical cohort with retrospective and uncontrolled data. Prescribed regimens were not considered in renal survival analysis as well as adverse outcomes. Despite the fact of histopathological exams used for diagnosis, histological findings were not correlated with clinical outcomes. These data will be analyzed in a near future.

We concluded that the renal survival is longer than that observed in medical literature for adults, confirming the concept of less severe disease in children. However, with increasing age, worsening of prognosis was observed. The incidence of hypertension and nephrotic proteinuria were similar to already published studies. High tendency of unfavorable outcomes leads to the need for rigorous follow-up of children and adolescents with IgAN, as well as for determination of prognostic factors. We found unusual risk factors: macrohematuria and non-nephrotic proteinuria, familial history of dialysis and non-nephrotic proteinuria. More studies are needed to evaluate these associations in the future.

## References

1. Rychlik I, Andrassy K, Waldherr R, Zuna I, Tesar V, Jancová E, Stejskalová A, Ritz E. Clinical features and natural history of IgA nephropathy *Ann Med Interne* 1999; 150:117–126.
2. Utsunomiya Y, Koda T, Kado T, Okada S, Hayashi A, Kanzaki S, Kasagi T, Hayashibara H, Okasora T. Incidence of pediatric IgA nephropathy *Pediatr Nephrol* 2003; 18:511–515.
3. Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Seng Ang K, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France *Kidney Int* 2004; 66:905–908.
4. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088–2097.
5. Lee Y-M, Baek S-Y, Kim JH, Kim DS, Lee JS, Kim P-K. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr* 2006; 95:849–853.
6. Donadio JV and Grande JP. IgA nephropathy *N Eng J Med* 2002; 347: 738-748.

7. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, Stafford CC, McMorrow RG, Ferguson T, Jackson E, Woodford SY, Miller PM, Kritchevsky S. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 853-85.
8. Coronel V, Mora-Orta S, Domínguez L, Corado J, Zibaoui PI, Bethencourt S, Weffer M, Pinto JA, Lara E, Orta N Clinical and pathological features in Venezuelan children with IgA nephropathy *Invest Clin* 2007; 48:167-174.
9. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Kawasaki Y, Suzuki S, Suzuki H Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation *Clin Nephrol* 2005; 64:171–179.
10. D'Amico G Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome *Semin Nephrol* 2004; 24:179–196.
11. Levy M, Beaufile H, Gubler MC, Habib R. Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease) *Clin Nephrol* 1973; 1:63-69
12. Michalk D, Waldherr R, Seelig HP, Weber HP, Scharer K. Idiopathic mesangial IgA-glomerulonephritis in childhood. Description of 19 pediatric cases and review of the literature *Eur J Pediatr* 1980; 134:13-22.
13. Southwest Pediatric Nephrology Study Group (1982) A multicenter study of IgA nephropathy in children *Kidney Int* 1982; 22:643-652.
14. Yoshikawa N, Matsuo T. IgA nephropathy in children *Compr Ther* 1984; 10:35-41
15. Kitajima T, Murakami M, Sakai O. Clinicopathological features in the Japanese patients with IgA nephropathy *Jpn J Med* 1983; 22:219-222.
16. Kher KK, Makker SP, Moorthy B. IgA nephropathy (Berger's disease) - a clinicopathologic study in children *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4:11 – 18.
17. Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese *Clin Nephrol* 1987; 28:118–124.
18. Taylor J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Long term follow up of IgA nephropathy in children *Pediatr Nephrol* 1989; 3: C t 55.
19. Linné T, Berg U, Bohman S-O, Sigstrom L. Course and long-term outcome of idiopathic IgA nephropathy in children *Pediatr Nephrol* 1991; 5:383 -386.
20. Mina SN, Murphy WM. IgA nephropathy: a comparative study of the clinicopathologic features in children and adults *Am J Clin Pathol* 1985; 183:669-675.

21. Wyatt RJ, Julian BA, Bhatena DB, Mitchell BL, Holland NH, Malluche HH. IgA nephropathy: presentation, clinical course, and prognosis in children and adults *Am J Kidney Dis* 1984; 4:192-200.
22. Levy M, Gonzalez-Burchard G, Broyer M, Dommergues J-P, Foulard M, Sorez J-P, Habib R. Berger's disease in children. Natural history and outcome *Medicine* 1985; 64:157– 180.
23. Hattori S, Karashima S, Furuse A, Terashima T, Hiramatsu M, Murakami M, Matsuda I. Clinicopathologic correlation of IgA nephropathy in children *Am J Nephrol* 1985; 5: 182-189.
24. Yoshikawa N, Ito H, Yoshiara S, Nakahara C, Yoshiya K, Hasegawa O, Matsuo T. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children *J Pediatr* 1987; 110:555-560.
25. Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese *Clin Nephrol* 1987; 3:118- 124.
26. Hattori M, Tokuyama M, Yamaguchi Y, Ito K, Khono M, Kawaguchi H, Ito K. Clinicopathological study of childhood IgA nephropathy fallen into end-stage renal disease *Pediatr Nephrol* 1982; 6:F2.
27. Berg UB. Long term follow up of renal function in IgA nephropathy *Arch Dis Child* 1991; 66:588-592.
28. Soergel M, Waldherr R, Schaefer F, Schorer K. IgA-nephropathy in childhood has a poor long-term prognosis *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C18.
29. Andreoli SP, Yum MN, Bergstein JM. IgA nephropathy in children: significance of glomerular basement membrane deposition of IgA *Am J Nephrol* 1986; 6:28 -33.
30. Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy *Am J Dis Child* 1988; 142:789-793.
31. Wyatt RJ, Kritchevsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S 3rd, Holland NH, Jackson E, Bishof NA IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients *J Pediatr* 1995; 127:913–919.
32. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:34–42.
33. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and

- membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the literature *Am J Kidney Dis* 1992; 20:315–323.
34. Fofi C, Pecci G, Galliani M, Comunian MC, Muda AO, Pierucci A, Cinotti GA. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome *J Nephrol* 2001; 14:280-285.
  35. Eiro M, Katoh T, Kuriki M, Asano K, Watanabe K, Watanabe T. The product of duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointerstitial damage in IgA nephropathy *Nephron* 2002; 90:432-441.
  36. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, Reisch JS, Argyle JC, Savino DA. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy. Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group *Pediatr Nephrol* 1994; 8:15-20.
  37. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12–19.
  38. Myllymaki J, Honkanen T, Syrjanen J, Helin H, Rantala I, Pasternack A, Mustonen J. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:89–95. 39.
  39. 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(2):259-263.
  40. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
  41. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Task Force on Blood Pressure Control in Children *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
  42. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program *Pediatrics* 1996; 98: 649 – 657.
  43. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics* 2004; 114:555-576.
  44. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1):65-72.
  45. Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(6):625-630.

46. Gässler N, Paul H, Runge M. Rapid detection of urinary tract infection--evaluation of flow cytometry *Clin Nephrol* 2006; 66(5):331-335.
47. Levey AS & Coresh MAJ. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease Work group and evidence review team membership *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S11-S12.
48. Eknoyan G & Levin NW. Definition and classification of stages of chronic kidney disease *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S46-S75.
49. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children *Am J Roentgenol* 1985; 145(3):611-616.
50. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-481.
51. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:184-220.
52. Campos-Filho, Franco EL. COXSURV: Multivariate survival analysis using Cox's proportional hazards model *Epidemiology Monitor* 1988; 10 (8):7.
53. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-349.
54. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. A multicenter study of IgA nephropathy in children *Kidney Int* 1982; 22:643-652.
55. Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese *Clin Nephrol* 1987; 3:118-124.
56. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J, Mustonen J, Örmälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1266-1273.
57. Lemley KV, Lafayette RA, Derby G, Blouch KL, Anderson L, Efron B, Myers BD. Prediction of early progression in recently diagnosed IgA nephropathy *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 213-222.
58. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-237.
59. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy *Nephron* 1992; 60: 60-67.

60. Linné T, Aperia A, Broberger O, Bergstrand A, Bohman SO, Rekola S. Course of renal function in IgA glomerulonephritis in children and adolescents *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 735-743.
61. Decramer S. La maladie de Berger chez l'enfant *Arch Pediatr* 2002; 9: 519-529.
62. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting prognosis in IgA Nephropathy *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 726-735.
63. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 340-347.
64. González E, González-Cabrero J, Egido J. Defective hepatic handling of IgA immune aggregates by mice with experimental IgA nephropathy *Immunology* 1989; 67: 308-313.
65. Roccatello D, Picciotto G, Coppo R, Piccoli G, Molino A, Cacace G, Amore A, Quattrocchio G, Ropolo R, Mosso R. The fate of aggregated immunoglobulin A injected in IgA nephropathy patients and healthy controls *Am J Kidney Dis* 1991; 18:20-25.
66. Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors *Annu Rev Immunol* 2003; 21:177-204.
67. Grossetête B, Launay P, Lehuen A, Jungers P, Bach JF, Monteiro RC. Down-regulation of Fc alpha receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA *Kidney Int* 1998; 53:1321-1335.
68. van Zandbergen G, van Kooten C, Mohamad NK, Reterink TJ, de Fijter JW, van de Winkel JG, Daha MR. Reduced binding of immunoglobulin A (IgA) from patients with primary IgA nephropathy to the myeloid IgA Fc-receptor, CD89 *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3058-3064.
69. Béné MC, Faure GC, Hurault de Ligny B, de March AK. Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy *Acta Otolaryngol* 2004; 555:10-14.
70. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy *Kidney Int* 2004; 65:1135-1144.
71. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy *Am J Kidney Dis* 2001; 38:736-743.
72. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, Suzuki Y, Akazawa K, Shimada H, Arakawa M, Gejyo F. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy *Kidney Int* 2003; 63:1861-1867.

73. Akagi H, Kosaka M, Hattori K, Doi A, Fukushima K, Okano M, Kariya S, Nishizaki K, Sugiyama N, Shikata K, Makino H, Masuda Y. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy *Acta Otolaryngol* 2004 ; 555:38-42.
74. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy *Clin Nephrol* 1999; 5:147-152.
75. Rasche FM, Sailer LC, Czock D, Keller F. Tonsillectomy, high dose immunoglobulins, and cyclophosphamide in progressive IgA-nephropathy *Acta Otolaryngol* 2004; 555:32-37.

## 6. CONCLUSÃO

A NIgA é a causa mais comum de glomerulonefrite primária entre crianças e adolescentes. Há grande variabilidade clínica. Em adultos e crianças a sua história natural permanece controversa e indefinida.

Foram avaliadas 61 crianças, número relevante para uma coorte com pacientes pediátricos com IgA, uma vez que estudos em crianças são limitados. A mediana de seguimento foi de 12 anos e a média de idade foi de  $8,3 \pm 4$  anos.

Houve uma progressão para DRCT em 7% dos pacientes, mas a taxa de progressão para DRCT foi menor que a esperada para a população adulta, corroborando a ideia da menor gravidade dessa nefropatia na população pediátrica.

A presença de HAS em crianças foi menor em relação ao adulto, aparecendo em 20% dos casos. A proteinúria nefrótica teve incidência de 40%. Estes dados são similares aos relatados na literatura.

À medida que a idade aumentava, o prognóstico tornava-se pior. A cada aumento de um ano na idade, houve aumento de risco de desenvolver DRCT em 60%.

Não foi indicada a tonsilectomia com o objetivo de retardar a progressão desta glomerulopatia, mas foram observados fatores de risco não habituais na NIgA.

Houve aumento de DC em qualquer estágio em 10 vezes associada à hepatoesplenomegalia. A presença de hematúria macroscópica aumentou em cinco vezes o risco de desenvolvimento de proteinúria não nefrótica. A história familiar de tratamento dialítico aumentou o risco em 3 a 4 vezes de proteinúria não nefrótica.

Nosso trabalho apresentou algumas limitações. Não levamos em consideração o tratamento utilizado na análise da sobrevida renal e dos desfechos adversos.

Mais estudos são necessários, portanto, para definir o papel da tonsilectomia e a associação de fatores de risco não habituais na NIgA.



## 7. FIGURAS

FIGURA 1 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade do estágio final da doença renal de acordo com o surgimento dos sintomas clínicos

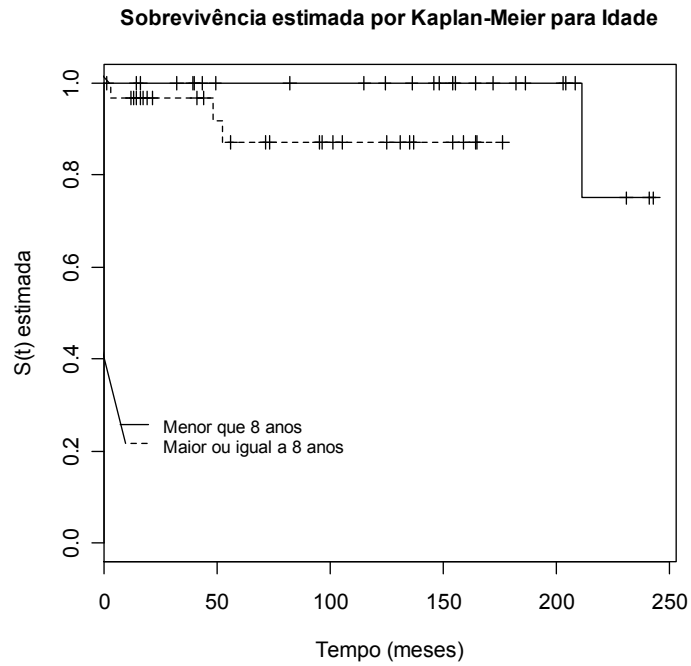


FIGURA 2 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da doença renal crônica de acordo com a presença de hepatoesplenomegalia

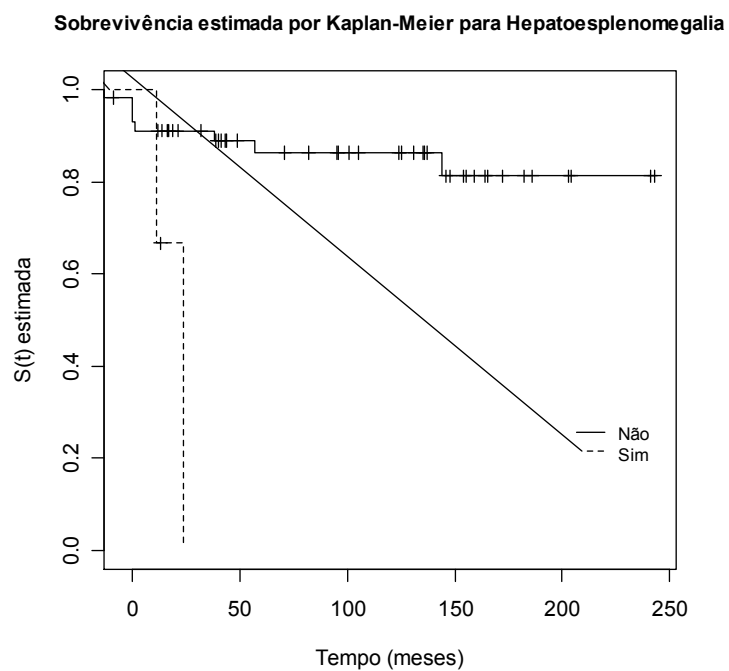


FIGURA 3 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria não-nefrótica de acordo com o surgimento dos sintomas clínicos

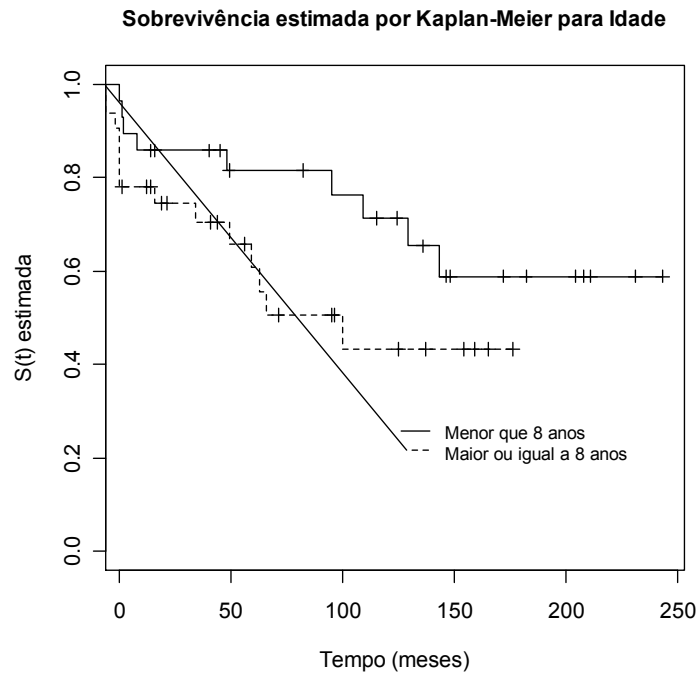


FIGURA 4 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico família de transplante renal

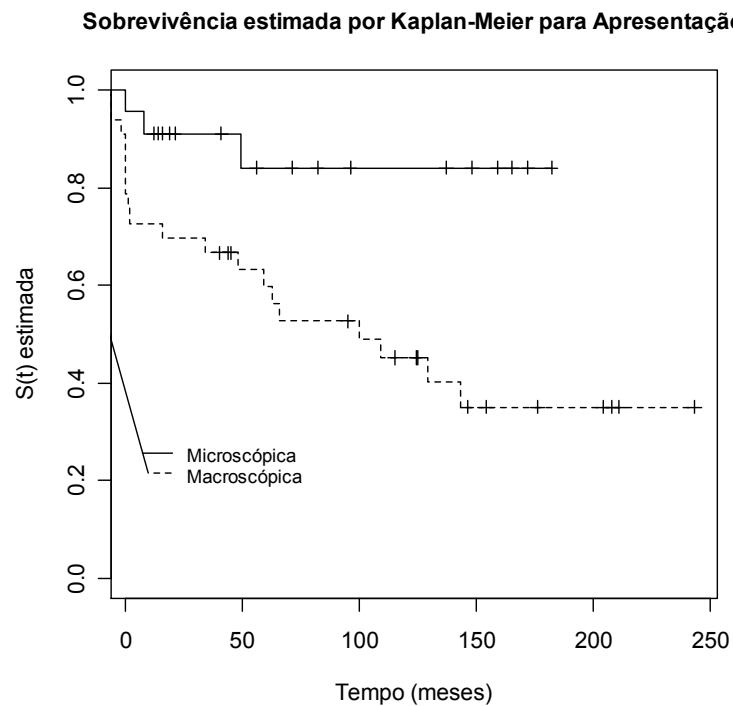


Figura 5 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de tratamento dialítico

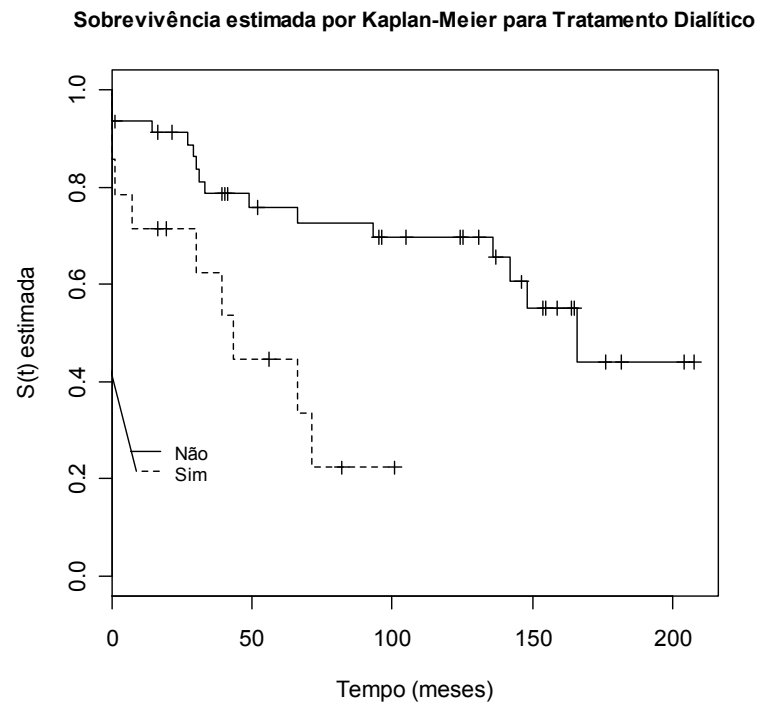


Figura 6 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de hematúria

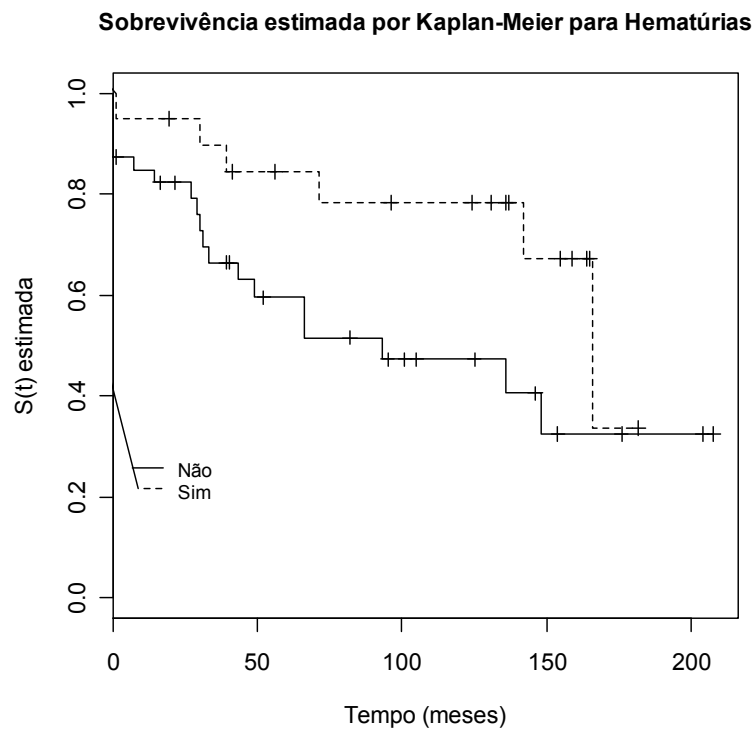


Figura 7 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de transplante renal

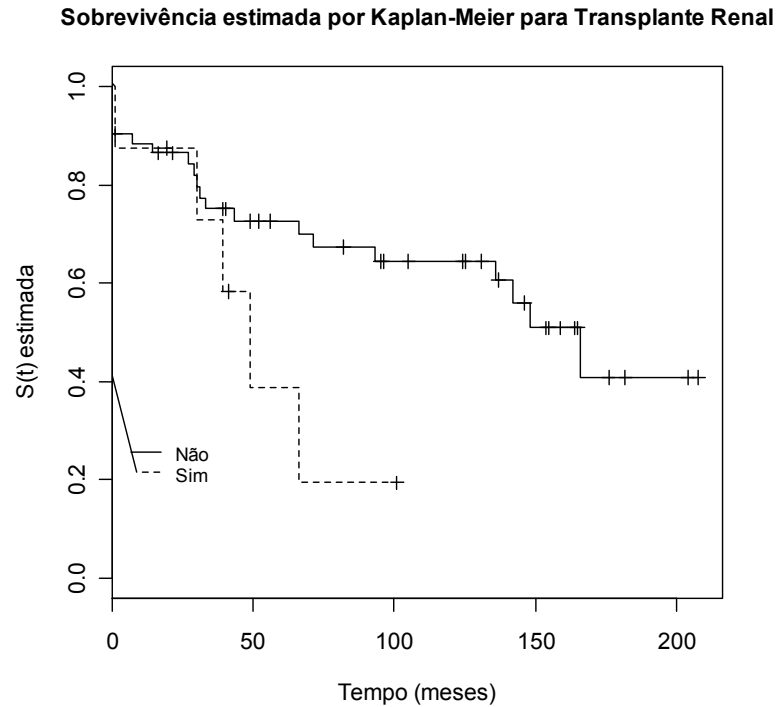


Figura 8 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da proteinúria nefrótica de acordo com o histórico familiar de outras doenças renais

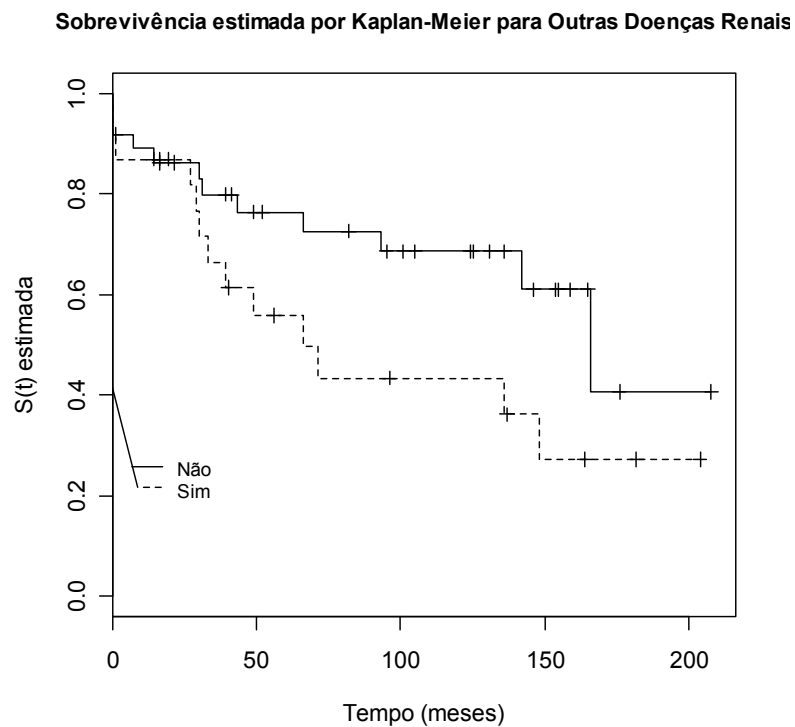
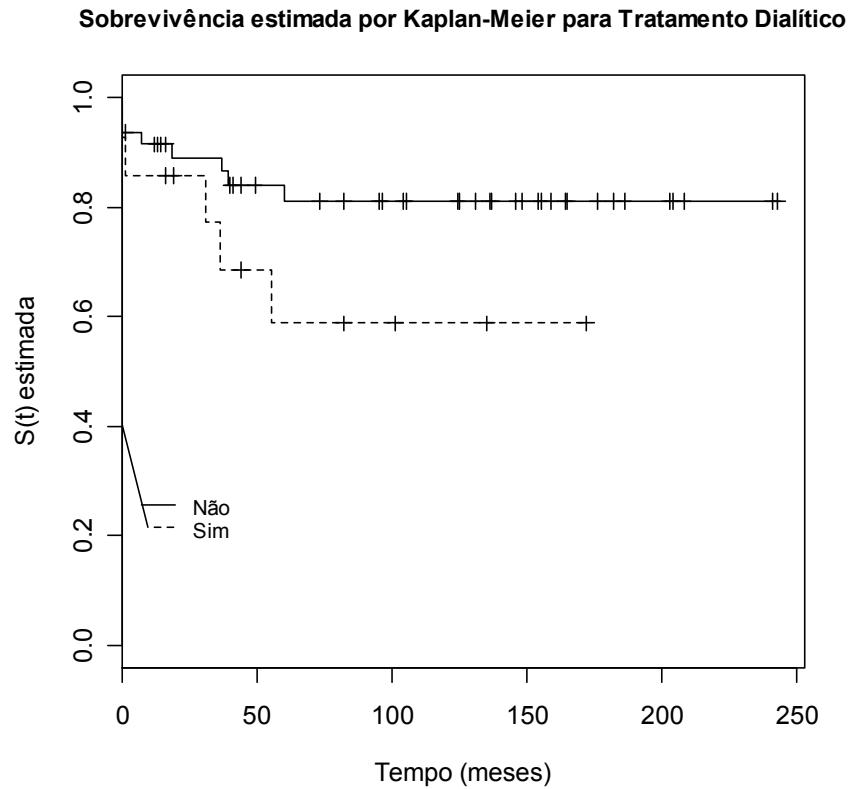


Figura 9 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier - a probabilidade da hipertensão arterial de acordo com o histórico familiar de tratamento dialítico



## 8. TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas de 61 (crianças e adolescentes) com NIgA

	N (%)
<b>Gênero</b>	
Masculino	31 (51)
Feminino	30 (49)
<b>Etnia</b>	
Branca	38 (62)
Não-branca	23 (48)
<b>Apresentação clínica</b>	
Hematúria	57 (93)

Macroscópia	33 (54)
Microscópia	24 (39)
Sintomas urinários menores	18 (30)
Dor abdominal crônica	16 (26)
Edema	13 (21)
Associação com infecções respiratórias	12 (20)
Hipertensão arterial	9 (15)
Eczantema	6 (10)
Hepatoesplenomegalia	3 (5)
Dores articulares	1 (1.5)
<b>Idade no diagnóstico</b>	
Média	8.3
Mediana	8.0
Alcance (range)	2 – 18
SD	4.0
<b>Histórico Familiar</b>	
Hematúria	20 (33)
Glomerulopatias	14 (23)
Tratamento Dialítico	14 (23)
Hipertensão arterial	12 (20)
Tansplante renal	8 (13)
Outras doenças renais	23 (38)

Tabela 2 – Análises finais à época do último seguimento clínico

	<b>N (%)</b>
ESRD*	4,0 (7)
CKD**	10 (16)
Proteinúria 1***	23 (38)
Proteinúria 2****	25 (41)
HBP*****	13 (21)

\* ESRD = doença renal em estágio final

\*\*CKD = doença renal crônica

\*\*\*Proteinúria 1 = proteína/creatinina razão > 0,50

\*\*\*\*Proteinúria 2 = = proteína/creatinina razão > 2,0

\*\*\*\*\* HBP = Hipertensão arterial sistêmica

Tabela 3 – Análise multivariada

<b>Análise final</b>					
	<b>ESRD</b>	<b>CKD</b>	<b>Prot 1</b>	<b>Prot 2</b>	<b>HBP</b>
<b>Idade &lt; 8 anos</b>	X	X	RR = 2,4 IC (1.0 – 5.8)	X	X
<b>Idade ≥ 8 anos</b>	RR = 1.6 IC (1.1 – 2.4)	X	X	X	X
<b>Hematúria macroscópica</b>	X	X	RR = 5.1 IC (15 – 17.5)	X	X
<b>Hepatoesplenomagalia</b>	X	RR = 10.4 IC (1.8 – 59.4)	X	X	X
<b>História familiar de tratamento dialítico</b>	X	X	X	RR = 3,4 IC (1.4 – 8.3)	RR = 3.1 IC (0.9 – 10.1)
<b>História familiar de transplante renal</b>	X	RR = 3,8 IC (0.9 – 15.8)	X	X	X

X = sem significância estatística

ESRD = doença renal em estágio final

CKD = doença renal crônica

Prot 1 = Proteinúria 1

Prot 2 = Proteinúria 2

HBP = Hipertensão arterial sistêmica

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: “Epidemiologia e Evolução da Nefropatia por Imunodepósitos de IgA”

Investigadores: Examinadora: Dra. Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas

Orientadora: Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Peniudo

Co-orientadora: Dra. Eleonora Moeira Lima

Objetivos e justificativa:

Você está sendo convidado/a a participar de um estudo clínico sobre uma doença renal chamada de Nefropatia por Imunodepósitos de IgA. A Nefropatia por IgA (ou doença de Berger), uma das mais freqüentes glomerulopatias primárias, era considerada doença de evolução benigna, mas estudos recentes têm demonstrado que os pacientes evoluem para insuficiência renal crônica em cerca de 6% dos casos, após 10 anos de doença. Ainda existem muitas dúvidas sobre as causas, a evolução e o tratamento dessa doença. É preciso que novos estudos sejam feitos para avaliar as causas e o melhor tratamento.

Procedimentos:

Na primeira consulta o/a médico/a irá examiná-lo (a). Serão feitas algumas perguntas sobre a sua história médica, após o que será realizado o exame físico. Serão solicitados alguns exames para verificar como você se encontra clinicamente. Estão discriminados, no final deste documento, os exames que serão solicitados.

Questões:

Eu, Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas, médica pesquisadora e uma das responsáveis por esta avaliação, explicarei claramente todos os procedimentos e buscarei esclarecer todas as suas dúvidas. Caso você apresente qualquer questão a respeito do estudo ou se algo acontecer neste intervalo, você poderá sempre entrar em contato conosco.



Ø Dra Maria Goretti Mreira Guimarães Penido, nos telefones (31)32489445 e cel (31)92991595 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Nefrologia Pediátrica (Hospital Bias Fortes – 4o andar – sala 420).

Ø Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas, nos telefones (31)32489552 e (31)32489551 e cel (33)8803-3021 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Endocrinologia (Borges da Costa)

Ø Telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31)32489364

#### Benefícios:

Você pode não se beneficiar diretamente ao participar deste estudo. Por outro lado, o seguimento clínico de sua doença está assegurado em nosso serviço.

#### Alternativas – Direito à Recusa:

Sua participação no estudo é voluntária e, caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com o seu médico ou qualquer outro profissional que cuide de sua saúde. Além disso, as suas necessidades clínicas não serão comprometidas pelo fato de você não participar do estudo.

#### Riscos:

Uma vez que você não será submetido a uso de medicamentos e nenhum exame realizado é invasivo, o estudo é praticamente isento de maiores riscos. O máximo que poderá ocorrer é algum transtorno relacionado à coleta de sangue periférico (desconforto transitório, hematomas ou raramente pequenas infecções).

#### Caráter Confidencial:

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e a sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico e os responsáveis pela pesquisa. Sua identidade também será mantida de modo confidencial inclusive quando este estudo for publicado. Todas as informações obtidas neste estudo, além de confidenciais, serão utilizadas exclusivamente para a investigação científica.

Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e outras autoridades regulamentadoras a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução no 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

#### Consentimento:

Eu li e entendi o texto acima e da forma como foi descrita pelo meu médico. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento, tive chance de o ler e minhas dúvidas foram esclarecidas. Com a minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

\_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou representante legal

Data:

Eu, por este meio, confirmo que o voluntário deu seu livre consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_

Assinatura do investigador

Data:

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o voluntário recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha

Data:

Exames complementares que serão realizados:

Exames laboratoriais gerais

- urina rotina
- urocultura e antibiograma
- gram de gota de urina não centrifugada
- microscopia de contraste de fase
- proteinúria de 24 horas
- pesquisa de proteína em amostra urinária única de segunda micção matinal
- pesquisa de creatinina em amostra urinária única de segunda micção matinal
- clearance de creatinina calculado e estimado
- hemograma completo
- coagulograma
- ureia
- creatinina sérica

- complemento sérico
- HBsAg
- FAN
- HIV

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(para pacientes de 8 anos a 18 anos)

**Título do projeto:** “Epidemiologia e Evolução da Nefropatia por Imunodepósitos de IgA”

**Investigadores:** *Examinadoar:* Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas

*Orientadora:* Dra Maria Goretti Moreira Guimarães Peniudo

#### **Objetivos e justificativa:**

Você está sendo convidado/a a participar de um estudo clínico sobre uma doença renal chamada de Nefropatia por Imunodepósitos de IgA. A Nefropatia por IgA (ou doença de Berger), uma das mais freqüentes glomerulopatias primárias, era considerada doença de evolução benigna, mas estudos recentes têm demonstrado que os pacientes evoluem para insuficiência renal crônica em cerca de 6% dos casos, após 10 anos de doença. Ainda existem muitas dúvidas sobre as causas, a evolução e o tratamento dessa doença. É preciso que novos estudos sejam feitos para avaliar as causas e o melhor tratamento.

#### **Procedimentos:**

Na primeira consulta o/a médico/a irá examiná-lo (a). Serão feitas algumas perguntas sobre a sua história médica, após o que será realizado o exame físico. Serão solicitados alguns exames para verificar como você se encontra clinicamente. Estão discriminados, no final deste documento, os exames que serão solicitados.

#### **Questões:**

Eu, Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas, médica pesquisadora e uma das responsáveis por esta avaliação, explicarei claramente todos os procedimentos e buscarei esclarecer todas as suas dúvidas. Caso você apresente qualquer questão a respeito do estudo ou se algo acontecer neste intervalo, você poderá sempre entrar em contato conosco.

- Dra Maria Goretti Mreira Guimarães Peniudo, nos telefones 32489445 e cel 99932524 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Nefrologia Pediátrica (Hospital Bias Fortes – 4º andar – sala 420).

- Dra Maria Virgínia nos telefones 32489552 e 32489551 e cel 91064649 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia – Ø Ambulatório de Nefrologia Pediátrica (Hospital Bias Fortes – 4o andar – sala 420).
- Telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 32489364

**Benefícios:**

Você pode não se beneficiar diretamente ao participar deste estudo. Por outro lado, o seguimento clínico de sua doença está assegurado em nosso serviço.

**Alternativas – Direito à Recusa:**

Sua participação no estudo é voluntária e, caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com o seu médico ou qualquer outro profissional que cuide de sua saúde. Além disso, as suas necessidades clínicas não serão comprometidas pelo fato de você não participar do estudo.

**Riscos:**

Uma vez que você não será submetido a uso de medicamentos e nenhum exame realizado é invasivo, o estudo é praticamente isento de maiores riscos. O máximo que poderá ocorrer é algum transtorno relacionado à coleta de sangue periférico (desconforto transitório, hematomas ou raramente pequenas infecções).

**Caráter Confidencial:**

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e a sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico e os responsáveis pela pesquisa. Sua identidade também será mantida de modo confidencial inclusive quando este estudo for publicado. Todas as informações obtidas neste estudo, além de confidenciais, serão utilizadas exclusivamente para a investigação científica.

Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e outras autoridades regulamentadoras a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução nº 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

**Consentimento:**

Eu li e entendi o texto acima e da forma como foi descrita pelo meu médico. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento, tive chance de o ler e minhas dúvidas foram esclarecidas. Com a minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou representante legal

\_\_\_\_\_  
Data:

Eu, por este meio, confirmo que o voluntário deu seu livre consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_

Assinatura do investigador

Data:

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o voluntário recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Data:

### ANEXO 3

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (para pacientes com menos de 8 anos)

**Título do projeto:** “Epidemiologia e Evolução da Nefropatia por Imunodepósitos de IgA”

**Investigadores:** *Examinadoar:* Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas

*Orientadora:* Dra Maria Goretti Moreira Guimarães Peniudo

**Objetivos e justificativa:**

Você está sendo convidado/a a participar de um estudo clínico sobre uma doença renal chamada de Nefropatia por Imunodepósitos de IgA. A Nefropatia por IgA (ou doença de Berger), uma das mais freqüentes glomerulopatias primárias, era considerada doença de evolução benigna, mas estudos recentes têm demonstrado que os pacientes evoluem para insuficiência renal crônica em cerca de 6% dos casos, após 10 anos de doença. Ainda existem muitas dúvidas sobre as causas, a evolução e o tratamento dessa doença. É preciso que novos estudos sejam feitos para avaliar as causas e o melhor tratamento.

**Procedimentos:**

Na primeira consulta o/a médico/a irá examiná-lo (a). Serão feitas algumas perguntas sobre a sua história médica, após o que será realizado o exame físico. Serão solicitados alguns exames para verificar como você se encontra clinicamente. Estão discriminados, no final deste documento, os exames que serão solicitados.

**Questões:**

Eu, Dra Maria Virgínia Pereira Gomide Freitas, médica pesquisadora e uma das responsáveis por esta avaliação, explicarei claramente todos os procedimentos e buscarei esclarecer todas as suas dúvidas. Caso você apresente qualquer questão a respeito do estudo ou se algo acontecer neste intervalo, você poderá sempre entrar em contato conosco.

- Dra Maria Goretti Mreira Guimarães Penido, nos telefones 32489445 e cel 99932524 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Nefrologia Pediátrica (Hospital Bias Fortes – 4º andar – sala 420).
- Dra Maria Virgínia nos telefones 32489552 e 32489551 e cel 91064649 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia – Ø Ambulatório de Nefrologia Pediátrica (Hospital Bias Fortes – 4o andar – sala 420).
- Telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: 32489364

**Benefícios:**

Você pode não se beneficiar diretamente ao participar deste estudo. Por outro lado, o seguimento clínico de sua doença está assegurado em nosso serviço.

**Alternativas – Direito à Recusa:**

Sua participação no estudo é voluntária e, caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com o seu médico ou qualquer outro profissional que cuide de sua saúde. Além disso, as suas necessidades clínicas não serão comprometidas pelo fato de você não participar do estudo.

**Riscos:**

Uma vez que você não será submetido a uso de medicamentos e nenhum exame realizado é invasivo, o estudo é praticamente isento de maiores riscos. O máximo que poderá ocorrer é algum transtorno relacionado à coleta de sangue periférico (desconforto transitório, hematomas ou raramente pequenas infecções).

**Caráter Confidencial:**

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e a sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico e os responsáveis pela pesquisa. Sua identidade também será mantida de modo confidencial inclusive quando este estudo for publicado. Todas as informações obtidas neste estudo, além de confidenciais, serão utilizadas exclusivamente para a investigação científica.

Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e outras autoridades regulamentadoras a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução nº 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

**Consentimento:**

Eu li e entendi o texto acima e da forma como foi descrita pelo meu médico. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento, tive chance de o ler e minhas dúvidas foram esclarecidas. Com a minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

---

Assinatura do paciente ou representante legal

Data:

Eu, por este meio, confirmo que o voluntário deu seu livre consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do investigador

\_\_\_\_\_  
Data:

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o voluntário recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Data:

## ANEXO 4

### COLETA DE DADOS

#### Questionário para coleta de dados pesquisa IgA

Número SAME __ 616233	
Número GRIM __ 4687	<i>ORDEM</i>
Número consultório _____ <input type="checkbox"/> Penido <input type="checkbox"/> Goretti <input type="checkbox"/> Silvério <input type="checkbox"/> Eleonora	<i>data</i>
PAM _____	
Santa Casa _____	
<b>1. IDENTIFICAÇÃO:</b>	
1.1. Nome: <b>Nayara Souza</b>	<i>INICIAIS</i>
1.2. Endereço: _____	
1.3. Telefone de contato: _____	<i>TEL</i>
1.4. Naturalidade: _____	<i>same</i>
1.5. Data de Nascimento: 22/07/87	<i>data nasc.</i>
1.6. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<i>SEXO</i>
<b>2. DADOS CLÍNICOS</b>	
Data da primeira consulta: 28/04/2000	
2.1 Peso _____ kg	
2.3 Estatura _____ cm	
2.5 Pressão arterial sistólica _____ mmHg	
2.6 Percentil de pressão arterial sistólica _____	
2.7 Pressão arterial diastólica _____ mmHg	
2.8 Percentil de pressão arterial diastólica _____	
<b>3. HISTÓRIA PESSOAL</b>	
Data início sintomas: __/__/__	
3.1 Características da hematúria:	
3.1.1 Apresentação macroscópica <input type="checkbox"/> microscópica <input type="checkbox"/>	
3.1.2 Início de aparecimento da hematúria: __/__/__	

## 3.1.3 Padrão:

- persistente:  sim  não  
 - recorrente:  sim  não  
 - esporádica:  sim  não

## 3.1.4 Fluxo urinário

- total:  sim  não  
 - terminal:  sim  não  
 - inicial:  sim  não

## 3.1.4 Outros sinais e sintomas associados:

- Febre:  sim  não  sem informação  
 Edema:  sim  não  
 Disúria:  sim  não  
 Oligúria:  sim  não  
 Erupções cutâneas:  sim  não  
 Artralgias:  sim  não  
 Urgência miccional:  sim  não  
 Hepatoesplenomegalia:  sim  não  
 Exercícios físicos:  sim  não  
 Associação com IVAS:  sim  não

## Outros:

- Hipertensão arterial:  sim  não  
 Edema:  sim  não  
 Dor abdominal crônica:  sim  não

**4. HISTÓRIA FAMILIAR:**

- Glomerulopatias:  sim  não  sem informação  
 Hematúria:  sim  não  sem informação  
 Outras Doenças Renais:  sim  não  sem informação  
 Tratamento Dialítico:  sim  não  sem informação  
 HAS:  sim  não  sem informação  
 Transplante Renal:  sim  não  sem informação

**5. EXAMES LABORATORIAIS INICIAIS:**

5.1 Creatinina: \_\_\_\_\_ mg/dl

*Creat*

5.2 Uréia: \_\_\_\_\_ mg/dl

*Ureia*

5.3 Potássio: \_\_\_\_\_ mEq/l

*K*

5.4 Sódio: \_\_\_\_\_ mEq/l

*Na*

5.5 Cloro: \_\_\_\_\_ mEq/l

*Cl*

5.6 Ácido úrico: \_\_\_\_\_ mg/dl

*acurico*5.7 C<sub>3</sub>: \_\_\_\_\_ mg/dl*C<sub>3</sub>*5.8 C<sub>4</sub>: \_\_\_\_\_ mg/dl*C<sub>4</sub>*5.9 Coagulograma: : Normal: *urina*Anormal: 5.10 Pesquisa drepanócitos:  sim  não  sem informação5.11 HbsAg:  sim  não  sem informação5.12 FAN:  sim  não  sem informação5.13 HIV:  sim  não  sem informação5.14 PPD:  sim  não  sem informação5.15 Hemograma: Normal:



Anormal: 

6. Urina rotina:

6.2 Piúria:  sim  não6.3 Proteinúria:  sim  não6.4 Hematúria: Sim  Não: 6.5 Cilindros hemáticos: Sim  Não: 6.6 Células G1/Acantócitos: Sim  Não: 

6.7 Número de hemácias:

1. 0 a 10.000 2. 10.001 a 50.000 3. 50.001 a 100.000 4. > 100.000 7. Urocultura: Positiva: Sim  Não: 8. Gram de gota: Positivo: Sim  Não: 

9. Segunda urina da manhã com jejum:

Proteína \_\_\_\_\_ mg/dl

Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dl

P/Cr \_\_\_\_\_

10. Urina de 24h: Proteinúria Sim  Valor: \_\_\_\_\_ mgNão: 

11. Clearance de creatinina calculado \_\_\_\_\_ ml/min

12. Clearance de creatinina estimado \_\_\_\_\_ ml/min

**7. variáveis resposta (desfecho)**

	<b>Data*</b>	<b>Classificação*</b>
<b>DRC-V</b>	<b>22/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não
<b>DRC (qualquer)</b>	<b>22/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não
<b>Proteinúria(1)</b>	<b>28/04/2000</b>	<input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
<b>Proteinúria (2)</b>	<b>04/09/2000</b>	<input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
<b>HAS</b>	<b>22/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não

\* sem manifestar registrar data da última evolução

caso tenha manifestado registrar data de início do evento

1 – relação proteína creatinina >0,5

2 – relação proteína creatinina > 2,0

## ANEXO 5

### COLETA DE DADOS

#### Questionário para coleta de dados pesquisa IgA

Número SAME 503933	
Número GRIM 3658	<i>ORDEM</i>
Número consultório _____ <input type="checkbox"/> Penido <input type="checkbox"/> Goretti <input type="checkbox"/> Silvério <input type="checkbox"/> Eleonora	<i>data</i>
PAM _____	
Santa Casa _____	
<b>1. IDENTIFICAÇÃO:</b>	
1.1. Nome: <b>Nathiele Souza Mendonça</b>	<i>INICIAIS</i>
1.2. Endereço: _____	
1.3. Telefone de contato: _____	<i>TEL</i>
1.4. Naturalidade: _____	<i>same</i>
1.5. Data de Nascimento: 30/12/1993	<i>data nasc.</i>
1.6. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<i>SEXO</i>
<b>2. DADOS CLÍNICOS</b>	
Data da primeira consulta: 15/04/1996	
2.1 Peso _____ kg	
2.3 Estatura _____ cm	
2.5 Pressão arterial sistólica _____ mmHg	
2.6 Percentil de pressão arterial sistólica _____	
2.7 Pressão arterial diastólica _____ mmHg	
2.8 Percentil de pressão arterial diastólica _____	
<b>3. HISTÓRIA PESSOAL</b>	
Data início sintomas: ___/___/___	
3.2 Características da hematúria:	
3.1.1 Apresentação macroscópica <input type="checkbox"/> microscópica <input type="checkbox"/>	
3.1.5 Início de aparecimento da hematúria: ___/___/___	
3.1.6 Padrão:	
- persistente: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
- recorrente: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
- esporádica: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
3.1.4 Fluxo urinário	
- total: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
- terminal: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
- inicial: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
3.1.7 Outros sinais e sintomas associados:	
Febre: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sem informação	

Edema:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Disúria:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Oligúria:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Erupções cutâneas:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Artralgias:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Urgência miccional:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Hepatoesplenomegalia:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Exercícios físicos:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Associação com IVAS:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Outros:			
Hipertensão arterial:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Edema:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Dor abdominal crônica:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	

**4. HISTÓRIA FAMILIAR:**

Glomerulopatias:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
Hematúria	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
Outras Doenças Renais:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
Tratamento Dialítico:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
HAS:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
Transplante Renal:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação

**5. EXAMES LABORATORIAIS INICIAIS:**

5.1 Creatinina: _____	mg/dl	<i>Creat</i>	
5.2 Uréia: _____	mg/dl	<i>Ureia</i>	
5.3 Potássio: _____	mEq/l	<i>K</i>	
5.4 Sódio: _____	mEq/l	<i>Na</i>	
5.5 Cloro: _____	mEq/l	<i>Cl</i>	
5.6 Ácido úrico: _____	mg/dl	<i>acurico</i>	
5.7 C <sub>3</sub> : _____	mg/dl	<i>C<sub>3</sub></i>	
5.8 C <sub>4</sub> : _____	mg/dl	<i>C<sub>4</sub></i>	
5.9 Coagulograma: :	Normal: <input type="checkbox"/>	<i>urina</i>	
	Anormal: <input type="checkbox"/>		
5.10 Pesquisa drepanócitos:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
5.11 HbsAg:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
5.12 FAN:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
5.13 HIV:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
5.14 PPD:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sem informação
5.15 Hemograma:	Normal: <input type="checkbox"/>		
	Anormal: <input type="checkbox"/>		

**6. Urina rotina:**

6.2 Piúria:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
6.3 Proteinúria:	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não
6.4 Hematúria:	Sim <input type="checkbox"/> Não: <input type="checkbox"/>	

6.5 Cilindros hemáticos: Sim  Não:

6.6 Células G1/Acantócitos: Sim  Não:

6.7 Número de hemácias:

1. 0 a 10.000

2. 10.001 a 50.000

3. 50.001 a 100.000

4. > 100.000

7. Urocultura: Positiva: Sim  Não:

8. Gram de gota: Positivo: Sim  Não:

9. Segunda urina da manhã com jejum:

Proteína \_\_\_\_\_ mg/dl

Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dl

P/Cr \_\_\_\_\_

10. Urina de 24h: Proteinúria Sim  Valor: \_\_\_\_\_ mg

Não:

11. Clearance de creatinina calculado \_\_\_\_\_ ml/min

12. Clearance de creatinina estimado \_\_\_\_\_ ml/min

### 7. variáveis resposta (desfecho)

	Data*	Classificação*
<b>DRC-V</b>	<b>19/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não
<b>DRC (qualquer)</b>	<b>19/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não
<b>Proteinúria(1)</b>	<b>24/11/2000</b>	<input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
<b>Proteinúria (2)</b>	<b>15/04/2002</b>	<input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
<b>HAS</b>	<b>19/02/2008</b>	<input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não

\* sem manifestar registrar data da última evolução

caso tenha manifestado registrar data de início do evento

1 – relação proteína creatinina >0,5

2 – relação proteína creatinina > 2,0

**Parecer nº. ETIC 527/04**

**Interessada: Profa. Dra. Maria Gorette Moreira Guimarães Penido**  
**Departamento de Pediatria**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 15 de junho de 2005, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Epidemiologia e Evolução da Nefropatia por Imunodépositos** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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

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

CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
PARECER Nº 45/2004

**TÍTULO DO PROJETO:**

Epidemiologia e Evolução da Nefropatia por Imunodépósitos de IgA

**INTERESSADOS:**

Mestranda Maria Virginia Pereira Gomide Freitas  
Professora Maria Goretti Moreira Guimarães  
Professora Eleonora Moreira Lima

**HISTÓRICO:** A nefropatia por IgA, também conhecida como Doença de Berger, considerada hoje como a glomerulopatia primária mais freqüente, era considerada até pouco tempo como benigna e de prognóstico favorável. No entanto, estudos prospectivos com longos anos seguimento mostraram progressão da doença para insuficiência renal tanto em adultos como em crianças. A identificação de indicadores ou fatores que permitam prever quais os pacientes evoluirão com perda de função renal seria de grande relevância na prática clínica. A adoção de protocolos terapêuticos eficientes será de fundamental importância para decidir as intervenções que poderiam retardar a evolução para a insuficiência renal crônica.

O objetivo geral do presente estudo é avaliar a epidemiologia dessa doença e a evolução dos pacientes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG, correlacionando alguns fatores epidemiológicos com essa evolução.

**MÉRITO:** Trata-se de um projeto bem elaborado, propondo uma coorte histórica e uma análise de sobrevivência dos pacientes estudados. Os critérios de inclusão estão bem estabelecidos, mas não constam os critérios de exclusão. O cronograma de trabalho tem previsão para 19 meses, com defesa da dissertação prevista para abril de 2006. A introdução e a justificativa da pesquisa, parecem bem fundamentadas e com extensa bibliografia. A descrição da metodologia para aquisição e análise dos dados está bem detalhada e parece-nos adequada aos objetivos. Os autores declaram que não haverá custo adicional, pois a maioria dos dados será obtida dos prontuários, pela pesquisadora, e os exames serão os da rotina do serviço. Quanto à questão ética, os pesquisadores garantem a participação voluntária e assumem o compromisso de divulgar os resultados sejam eles favoráveis ou não, preservando o sigilo em relação à identificação dos indivíduos avaliados, conforme preconiza a Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde. Em anexo foi apresentado o modelo para declaração de consentimento esclarecido, seguindo as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

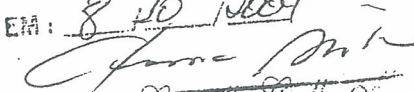
**CONCLUSÃO:** Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto, sem ressalvas

Belo Horizonte, 07 de outubro de 2004

  
Prof. Eduardo Carlos Tavares  
Relator

Aprovado em Reunião da Câmara Departamento

EM: 8/10/2004

  
Prof. Eleonora Moreira Lima  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina / UFMG