



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GIOVANA MARIANI

CORRELAÇÃO HISTOLÓGICA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE  
OXFORD E ANÁLISE ULTRAESTRUTURAL COM DESFECHO RENAL EM  
PACIENTES COM NEFROPATIA POR IgA

CAMPINAS

2017

GIOVANA MARIANI

CORRELAÇÃO HISTOLÓGICA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD E ANÁLISE ULTRAESTRUTURAL COM DESFECHO RENAL EM PACIENTES COM NEFROPATIA POR IgA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER

CO-ORIENTADORA: PROF. DRA. MARIA ALMERINDA VIEIRA FERNANDES RIBEIRO ALVES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA GIOVANA MARIANI E ORIENTADA PELO PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER.

CAMPINAS

2017

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CAPES, 01P-1739/2016

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8007-5835>

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M337c Mariani, Giovana, 1987-  
Correlação histológica de acordo com a classificação de Oxford e análise ultraestrutural com desfecho renal em pacientes com nefropatia por IgA / Giovana Mariani. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Ricardo de Lima Zollner.

Coorientador: Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Glomerulonefrite por IGA. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Proteinúria. 4. Podócitos. I. Zollner, Ricardo de Lima, 1954-. II. Alves, Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro, 1953-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Renal outcome in IgA nephropathy according to Oxford classification and ultrastructural analysis

**Palavras-chave em inglês:**

Glomerulonephritis, IGA

Renal insufficiency, Chronic

Proteinuria

Podocytes

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Ricardo de Lima Zollner [Orientador]

Marcio Dantas

Eduardo Homs

**Data de defesa:** 23-02-2017

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**GIOVANA MARIANI**

---

**ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER**

**CO-ORIENTADORA: PROF. DRA. MARIA ALMERINDA VIEIRA FERNANDES  
RIBEIRO ALVES**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER**

**2. PROF. DR. MARCIO DANTAS**

**3. PROF. DR. EDUARDO HOMSI**

---

Programa de Pós-Graduação em Mestrado em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 23/02/2017**

## **AGRADECIMENTOS**

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não teria se tornado realidade e aos quais serei eternamente grata.

Aos professores, Dr. Ricardo de Lima Zollner e Dra. Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves, por sua orientação, apoio, disponibilidade, opiniões e críticas, colaboração em solucionar dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho e por todas as palavras de incentivo.

Ao médico patologista Dr. Leandro Luiz Lopes de Freitas por sua participação, colaboração, paciência, disponibilidade, conhecimento que transmitiu, apoio e incentivo.

À Comissão de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, em especial Cleide Aparecida Moreira Silva e Juliana Luz Passos Argenton, pela colaboração com a realização das análises estatísticas do trabalho e disponibilidade para sanar dúvidas.

Aos amigos pelo companheirismo, força e apoio em momentos difíceis.

Por último, tendo consciência de que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um agradecimento especial aos meus pais e irmão, por seu apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência, além de ajuda na superação dos obstáculos que foram surgindo. A eles, dedico este trabalho.

## RESUMO

Introdução: Nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulopatia primária mais comum em todo o mundo, apresentando-se com hematúria e proteinúria em graus variados, podendo evoluir com hipertensão arterial e perda de função renal. A apresentação clínica, laboratorial e histológica no momento da biópsia renal (BR) pode contribuir para prever prognóstico renal. A análise do tecido renal se faz por meio da técnica de microscopia ótica, padronizada pela classificação de Oxford e o escore MEST. A técnica de microscopia eletrônica, entretanto, não faz parte da avaliação rotineira nessa doença.

Objetivo Principal: Avaliar quais variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas, de acordo com a classificação de Oxford, apresentam correlação com evolução para doença renal crônica terminal (DRCT). Objetivo Secundário: Avaliar se alterações podocitárias vistas na técnica de microscopia eletrônica podem trazer contribuição adicional em prever tal desfecho renal.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo feito por meio da revisão de prontuários e tecido renal de pacientes com diagnóstico de NIgA firmado por BR com imunofluorescência no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2013. A avaliação histológica foi padronizada de acordo com a classificação de Oxford. A análise da técnica de microscopia eletrônica teve como objetivo buscar alterações podocitárias, como fusão e destaque de podócitos.

Resultados: Foram incluídos 67 pacientes, 56,7% do gênero masculino, com idade média de  $34,5 \pm 12,5$  anos, pressão arterial média (PAM) de  $106 \pm 18$  mmHg, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inicial de  $63,32 \pm 43,07$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e proteinúria inicial de  $3,1 \pm 2,2$  g/24h. De acordo com escore MEST, M1 foi vista em 38 pacientes (56,7%), E1 em 12 (17,9%), S1 em 49 (73,1%), T1 em 18 (26,8%) e T2 em 17 (25,3%). O índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP) médio foi de  $0,81 \pm 0,18$  e não apresentou correlação com proteinúria. Houve evolução para DRCT em 27 pacientes (40,2%) e, pela análise univariada, houve correlação com PAM ( $p < 0,002$ ), TFGe ( $p < 0,0003$ ), T1 ( $p < 0,0008$ ), T2 ( $p < 0,0001$ ), PAM do período de seguimento  $\geq 107$  mmHg ( $p < 0,02$ ) e proteinúria do período de seguimento entre 1,0-4,0 g/24h ( $p < 0,01$ ) e  $\geq 4,0$  g/24h ( $p < 0,005$ ). Na análise multivariada, somente TFGe apresentou significância ( $p < 0,002$ ). Não houve correlação do IFDP com desfecho renal. O subgrupo que fez

uso de glicocorticoides apresentou diferenças significativas de idade (p 0,031), albumina sérica (p 0,0011), proteinúria (p 0,005) e escore E (p 0,0042).

Discussão e conclusão: Trata-se de grupo com acometimento grave da doença, visto apresentar proteinúria acima da média, quando comparada com outros estudos, e TFG reduzida em mais da metade dos pacientes. Nosso estudo corroborou TFG, proteinúria, PAM e o escore T como fatores de risco para DRCT, como visto em outras coortes. O escore E esteve mais presente em pacientes que utilizaram glicocorticoides. A maioria dos pacientes apresentou fusão e/ou destaque podocitário difuso, porém sem correlação com proteinúria ou perda na TFG no momento da biópsia renal. Não se pode descartar que em estágios mais iniciais da doença tal correlação não possa existir.

Palavras-chave: glomerulonefrite por IgA, insuficiência renal crônica, proteinúria, podócitos.

## ABSTRACT

**Introduction:** IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulopathy worldwide, presenting with hematuria and proteinuria, and may develop with hypertension and loss of renal function. Clinical, laboratory and histological presentation at the time of renal biopsy may contribute to predict renal prognosis. Renal tissue is evaluated using the optical microscopy technique, standardized according to the Oxford classification and the MEST score. The technique of electron microscopy is not part of the routine evaluation of this disease.

**Objective:** Evaluate which clinical, laboratory and histological variables, according to the Oxford classification, present correlation with evolution to end-stage renal disease (ESRD). **Secondary Objective:** Evaluate if podocyte involvement seen in the technique of electron microscopy can bring additional contribution in predicting renal outcome.

**Materials and Methods:** Retrospective study developed through review of medical records and renal tissue of patients diagnosed with IgAN signed by renal biopsy with immunofluorescence from January 1993 to December 2013. Histological evaluation was standardized according to the Oxford classification. Analysis of electron microscopy technique searched for podocyte effacement.

**Results:** 67 patients were included, 56.7% men, mean age  $34.5 \pm 12.5$  years, mean arterial pressure (MAP)  $106 \pm 18$  mmHg, estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $63.32 \pm 43.07$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and proteinuria  $3.1 \pm 2.2$  g/24h. M1 was seen in 38 patients (56.7%), E1 in 12 (17.9%), S1 in 49 (73.1%), T1 in 18 (26.8%) and T2 in 17 (25.3%). Mean effacement index (EI) was  $0.81 \pm 0.18$  and did not correlate with proteinuria. Twenty-seven patients (40.2%) had ESRD and, by univariate analysis, correlated with MAP (p 0.002), eGFR (p 0.0003), T1 (p 0.0008) and T2 (p 0.0001), follow-up MAP (p 0.02) and follow-up proteinuria (p 0.01 for 1.0-4.0 g/24h and p 0.005 for  $\geq 4.0$  g/24h). On multivariate analysis, only eGFR was significant (p 0.002). EI did not correlate with renal outcome. The subgroup that underwent treatment with glucocorticoids showed significant differences of age (p 0.031), serum albumin (p 0.0011), proteinuria (p 0.005) and E score (p 0.0042).

**Discussion and conclusion:** It is a group with severe disease, since it has above-average proteinuria when compared to other studies, and most patients had reduced GFR. Our study corroborated eGFR, proteinuria, MAP and T score as risk factors for

ESRD, as seen in other cohorts. The E score was associated with the use of glucocorticoids. The majority of patients presented podocyte effacement, but there was no correlation with proteinuria or loss in GFR at the time of renal biopsy. It can not be ruled out that in earlier stages of the disease such correlation does not exist.

Keywords: glomerulonephritis, IgA; renal insufficiency, chronic; proteinuria; podocytes.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Exemplo de análise histológica pela técnica de microscopia ótica em pacientes com nefropatia por IgA. A. Glomérulo normal. B. Glomérulo com hiperplasia mensangial (setas pretas). C. Hiperplasia endocapilar na porção inferior do glomérulo, com obliteração dos lúmens capilares por células inflamatórias. D. Glomérulo inferior com esclerose segmentar e adesão à cápsula de Bowman (setas pretas). E. Fibrose intersticial (estrelas) e atrofia dos túbulos, além de esclerose glomerular avançada. F. Glomérulo com crescente celular (setas pretas).<br>..... | 32 |
| <b>Figura 2.</b> Exemplo de análise de microscopia eletrônica de paciente com nefropatia por IgA, com depósitos mesangiais (estrelas) e processos podocitários preservados (setas brancas) e fundidos (setas pretas) em A. Em B, estão demonstrados locais de fusão podocitária presente (linha tracejada) e ausente (linha contínua). O índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP) foi calculado pelo perímetro de fusão podocitária sobre o perímetro total de alças capilares (somatório da linha tracejada e contínua).<br>.....  | 34 |
| <b>Figura 3.</b> Pacientes com nefropatia por IgA incluídos no estudo e motivos de exclusão da amostra. ....  | 36 |
| <b>Figura 4.</b> Pacientes com nefropatia por IgA (NIgA) incluídos na análise da técnica de microscopia eletrônica (ME) e motivos de exclusão da amostra.....   | 37 |
| <b>Figura 5.</b> Correlação entre proteinúria (em g/24h ou g/g de creatininúria) e o índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP).<br>.....   | 41 |
| <b>Figura 6.</b> Correlação entre proteinúria (em g/24h ou g/g de creatininúria) e o índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP) nos pacientes com taxa de filtração glomerular estimada $\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .<br>.....   | 43 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Dados clínicos, laboratoriais e histológicos dos pacientes com nefropatia por IgA.....  | 38 |
| <b>Tabela 2.</b> Número de pacientes por subgrupos de proteinúria e pressão arterial média .....   | 39 |
| <b>Tabela 3.</b> Fatores de risco para evolução para doença renal crônica terminal em pacientes com nefropatia por IgA.....  | 40 |
| <b>Tabela 4.</b> Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas dos pacientes com nefropatia por IgA que iniciaram estudo com TFGe < 30 ou ≥ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ..... | 42 |
| <b>Tabela 5.</b> Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas em pacientes com nefropatia por IgA tratados e não-tratados com glicocorticoides .....                           | 44 |
| <b>Tabela 6.</b> Número de pacientes que evoluíram com doença renal crônica terminal de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada inicial e estágio de doença renal crônica.....        | 45 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |  |
|--------------|--|
| <b>BR</b>    | Biópsia renal  |
| <b>BSRAA</b> | Bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona                                  |
| <b>CAAE</b>  | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética                                      |
| <b>CFH</b>   | Fator H do complemento ( <i>Complement Factor H</i> )                                  |
| <b>CFHR</b>  | Relacionado ao fator H do complemento ( <i>Complement Factor H related</i> )           |
| <b>CH</b>    | Cirrose hepática   |
| <b>CR1</b>   | Receptor de complemento 1 ( <i>complemente receptor 1</i> )                            |
| <b>DM</b>    | Diabetes <i>mellitus</i>   |
| <b>DRC</b>   | Doença renal crônica   |
| <b>DRCT</b>  | Doença renal crônica terminal  |
| <b>E</b>     | Hipercelularidade endocapilar  |
| <b>FP</b>    | Fusão podocitária  |
| <b>GESF</b>  | Glomeruloesclerose segmentar e focal   |
| <b>HE</b>    | Hematoxilina-eosina  |
| <b>HLA</b>   | Antígenos Leucocitários Humanos ( <i>Human Leucocyte Antigen</i> )                     |
| <b>IC</b>    | Intervalo de confiança   |
| <b>IF</b>    | Imunofluorescência   |
| <b>IFDP</b>  | Índice de fusão e/ou destaque podocitário  |
| <b>IgA</b>   | Imunoglobulina A   |
| <b>IL-6</b>  | Interleucina 6   |
| <b>IMC</b>   | Índice de massa corporal   |
| <b>KDIGO</b> | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>  |
| <b>LES</b>   | Lúpus eritematoso sistêmico  |
| <b>M</b>     | Hipercelularidade mesangial  |
| <b>MBG</b>   | Membrana basal glomerular  |
| <b>MDRD</b>  | <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>   |
| <b>ME</b>    | Microscopia eletrônica   |
| <b>MEST</b>  | Escore histológico proveniente da classificação de Oxford                              |
| <b>MHC</b>   | Complexo Principal de Histocompatibilidade ( <i>Major Histocompatibility Complex</i> ) |
| <b>NlgA</b>  | Nefropatia por IgA   |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>OR</b>                       | Razão de chances ( <i>Odds ratio</i> )  |
| <b>PAM</b>                      | Pressão arterial média  |
| <b>PAS</b>                      | Ácido periódico de Schiff ( <i>periodic acid-Schiff</i> )   |
| <b>PDGF</b>                     | Fator de crescimento derivado das plaquetas ( <i>Platelet-derived growth factor</i> )                     |
| <b>PFD</b>                      | Perímetro de fusão e/ou destaque podocitário  |
| <b>PHS</b>                      | Púrpura de Henoch-Schönlein   |
| <b>PT</b>                       | Perímetro total de alça capilar   |
| <b>S</b>                        | Glomeruloesclerose segmentar  |
| <b>SAM</b>                      | Serviço de arquivo médico   |
| <b>T</b>                        | Fibrose intersticial/atrofia tubular  |
| <b>TFG</b>                      | Taxa de filtração glomerular  |
| <b>TFGe</b>                     | Taxa de filtração glomerular estimada   |
| <b>TGF-<math>\beta</math> 1</b> | Fator de transformação do crescimento- $\beta$ 1 ( <i>Transforming growth factor-<math>\beta</math></i> ) |
| <b>VALIGA</b>                   | <i>Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy</i>   |

## SUMÁRIO

|       |                                      |    |
|-------|--------------------------------------|----|
| 1     | INTRODUÇÃO.....                      | 15 |
| 2     | HIPÓTESE.....                        | 27 |
| 3     | OBJETIVOS.....                       | 28 |
| 4     | MATERIAIS E MÉTODOS .....            | 29 |
| 4.1   | Dados clínicos e laboratoriais ..... | 29 |
| 4.2   | Dados histológicos .....             | 30 |
| 4.2.1 | Microscopia Ótica .....              | 30 |
| 4.2.2 | Imunofluorescência.....              | 31 |
| 4.2.3 | Microscopia Eletrônica.....          | 33 |
| 4.3   | Análise Estatística.....             | 35 |
| 4.4   | Aspectos Éticos.....                 | 35 |
| 5     | RESULTADOS .....                     | 36 |
| 6     | DISCUSSÃO.....                       | 46 |
| 7     | CONCLUSÃO .....                      | 50 |
| 8     | REFERÊNCIAS .....                    | 51 |
| 9     | ANEXOS.....                          | 55 |

## 1 INTRODUÇÃO

Nefropatia por IgA (NlgA) é a doença glomerular primária mais comum em todo o mundo, desde sua descrição por Jean Berger em 1968 (1–6), caracterizada pela positividade mesangial de imunoglobulina A (IgA) à imunofluorescência (IF) ou imunohistoquímica como a imunoglobulina predominante na biópsia renal (BR) de pacientes acometidos, usualmente acompanhada de C3 (2,3,7–10).

Apresenta predominância no gênero masculino, em sua segunda ou terceira décadas de vida (2), variando a relação homem:mulher de 2:1 no Japão a 6:1 no norte da Europa e Estados Unidos (5,6). A prevalência da NlgA é mais elevada em países asiáticos (11), Austrália, Finlândia e sul da Europa, em comparação com o Reino Unido, Canadá e Estados Unidos (5,8). Fato que comprova isso é que a NlgA corresponde a 40% das causas de glomerulonefrite em pacientes submetidos a biópsias renais em países asiáticos, porém somente a 10% dos casos nos Estados Unidos (7,11). Apesar de tais diferenças, ainda não se sabe se a raça ou localização geográfica podem impactar na imunopatogênese ou progressão da doença (1), devendo-se considerar que as práticas de biópsia renal regionais podem contribuir (5). No Japão, por exemplo, as crianças em idade escolar são submetidas a urinálise de triagem rotineira, em busca de anormalidades e, além disso, pacientes assintomáticos com hematúria microscópica são submetidos à biópsia renal, levando a um aumento no diagnóstico da NlgA. Ao contrário, no Reino Unido, Canadá e Estados Unidos, em geral não é recomendada biópsia renal para pacientes apresentando-se com hematúria microscópica isolada ou proteinúria discreta, reservando-se a análise histológica aos casos com aumento da proteinúria ou piora de função renal progressivos, o que leva a um número reduzido de diagnóstico de casos de NlgA nesses países (5,8).

A etiologia da NlgA primária é desconhecida. Não foram encontrados agentes ambientais ou infecciosos consistentes que possam ser considerados responsáveis pela resposta imunológica da IgA. Os casos isolados são comuns e a doença não é considerada familiar. No entanto, foi sugerido que alguns fatores imunogenéticos predispõem alguns indivíduos à NlgA e foram reportados grupos familiares acometidos. Alguns estudos, por exemplo, estabeleceram correlação entre a ocorrência e progressão da doença com certos antígenos HLA (*Human Leucocyte Antigen*), enquanto outros não. Análise genética de 30 famílias com NlgA (24 da Itália

e 6 dos Estados Unidos) mostrou estreita associação em 60% dos casos com o traço 6q22-23 do cromossomo 6 (5). Estudo envolvendo pacientes com NlgA de origem caucasiana europeia mostrou associação com o Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex – MHC*), principal *locus* DQ (12). Outro estudo envolvendo chineses e europeus identificou cinco *loci* suscetíveis: três no cromossomo 6p21 no MHC (incluindo genes que codificam componentes de resposta classe I e classe II), outro no cromossomo 1q32 no grupo de genes que codificam o fator H do complemento (*Complement Factor H – CFH*) e um no cromossomo 22q12.41 (13). Os genes relacionados ao CFH (*CFH related – CFHR*) modulam a ativação da via alternativa do complemento, sendo que a deleção combinada de CFHR1 e CFHR3 confere redução do risco de NlgA. O cromossomo 22q12 codifica a oncostatina M e fator inibidor de leucemia, citocinas implicadas na imunidade das mucosas e inflamação (9). Variações na prevalência da doença podem resultar, ainda, de modulação genética determinada por influências ambientais, como condições de higiene e infecções. Aproximadamente 5% dos pacientes com NlgA têm um parente com NlgA confirmada por biópsia renal, hematúria microscópica ou proteinúria (9).

A patogênese da NlgA envolve a produção de IgA anômala. Humanos produzem dois subtipos de IgA – IgA1 e IgA2. Os depósitos glomerulares de IgA na NlgA aparentemente são exclusivos de IgA1, predominantemente produzida pelas células plasmáticas da medula óssea, linfonodos e baço. O gatilho para a NlgA pode estar associado a infecções do trato respiratório superior, motivo pelo qual foi proposto que a NlgA resultaria de hiperatividade do sistema imune das mucosas. Entretanto, evidências atuais sugerem que a imunidade das mucosas, a qual é em parte controlada pela IgA, está reduzida em pacientes com NlgA. Em alguns pacientes, a produção de IgA1 está aumentada, o que, no entanto, não é suficiente para gerar NlgA. Por exemplo, pacientes com mielomas secretores de IgA ou pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana possuem níveis séricos elevados de IgA, porém raramente apresentam NlgA. A IgA, como outras imunoglobulinas, sofre glicosilação, através de dois tipos de acoplamento: à porção N-terminal e O-terminal. Uma característica única da IgA1 é a presença de múltiplos sítios de O-glicosilação através da região de dobradiça da imunoglobulina, a açúcares como galactose e ácido siálico. A galactose é ligada à N-acetilgalactosamina da IgA1 através da conexão  $\beta$ 1,3 e o ácido siálico é adicionado à galactose ou N-acetilgalactosamina através das

conexões  $\alpha 2,3$  e  $\alpha 2,6$ , respectivamente (5). Como consequência da deficiência de galactose, a N-acetilgalactosamina permanece exposta e o reconhecimento deste epítipo da região de dobradiça da IgA1 por anticorpos IgG ou IgA1 levam à formação de imunocomplexos na circulação ou até mesmo *in situ* após a deposição glomerular de IgA1 deficiente em galactose (9). As células mesangiais possuem um receptor para tal IgA1 pouco glicosilada, o que explica a presença de depósitos predominantemente nesses locais. Estudos recentes mostram que os pacientes com NlgA apresentam atividade reduzida da  $\beta 1,3$  galactosiltransferase leucocitária, enzima que promoveria a adição dos resíduos de galactose à N-acetilgalactosamina da IgA1, porém o motivo é desconhecido. Além disso, o *clearance* hepático de IgA1 está reduzido em pacientes com NlgA (5), por um bloqueio ao acesso ao receptor de assialoglicoproteína nos hepatócitos. Dessa forma, a IgA1 deficiente em galactose escapa da sua via catabólica normal e alcança a rede capilar glomerular através das fenestras recobrando o mesângio (9). Os complexos depositados no mesângio ligam-se à fibronectina, ao colágeno tipo IV da matriz extracelular, ao receptor CD71 da transferrina ou às integrinas das células mesangiais. As células mesangiais ativadas secretam componentes da matriz extracelular, aumentam a expressão de óxido nítrico sintetase e lançam vários mediadores de injúria renal: angiotensina II, aldosterona, citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas e fatores de crescimento (9). Várias citocinas e fatores de crescimento foram relacionados ao surgimento e progressão da injúria renal em pacientes com NlgA. Por exemplo, a lecitina induz expressão de interleucina-6 (IL-6) pelas células mononucleares periféricas e por células mesangiais. A IL-6 promove proliferação mesangial e síntese de macromoléculas da matriz extracelular. Fator de crescimento derivado das plaquetas (*Platelet-derived growth factor* – PDGF) também foi implicado na proliferação de células mesangiais em pacientes com NlgA e outras doenças glomerulares. Fator de transformação do crescimento- $\beta$  1 (*Transforming growth factor- $\beta$*  – TGF- $\beta$  1) é uma citocina predominantemente fibrogênica, a qual leva à glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular (5). As consequências, caso a injúria seja mantida por períodos prolongados, são hiper celularidade mesangial, apoptose, estresse oxidativo, ativação do complemento, expansão da matriz mesangial, dano aos podócitos e às células epiteliais tubulares proximais, aumento da permeabilidade glomerular e cicatrizes nos compartimentos glomerular e intersticial. Tal lesão renal levaria à proteinúria, hematúria, taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida e hipertensão (9).

As manifestações clínicas são variáveis. Nos estágios iniciais, os pacientes podem ser assintomáticos e somente ser aventada a suspeita do diagnóstico através de exame de urina de rotina. Entretanto, alguns pacientes podem exibir doença renal agressiva. Hematúria macroscópica recorrente, em geral precedida de faringite ou distúrbio gastrointestinal, é a apresentação mais característica. No entanto, aproximadamente 60% dos pacientes se apresentam com hematúria microscópica isolada ou acompanhada de proteinúria moderada (até 1,5 g/24 horas), podendo esta ser grave o suficiente para causar síndrome nefrótica, em uma minoria dos casos. Hipertensão arterial e insuficiência renal podem estar presentes ao diagnóstico, porém são mais comumente vistos durante a evolução em até 20-50% dos pacientes, o que contrapõe a ideia inicial de que a NIgA seria uma doença benigna (1,2,5–8,11,14–16).

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) trata-se de vasculite de pequenos vasos que acomete indivíduos na primeira e segunda décadas de vida, com incidência reduzindo progressivamente ao longo da vida. Apresenta-se como associação de *rash* cutâneo purpúrico, artralgia, dor abdominal e glomerulonefrite, com alterações histopatológicas similares à NIgA (2,5). NIgA e PHS compartilham a sua patogênese, com pacientes de ambas as doenças apresentando complexos imunes de IgA1 deficiente em galactose (17). Alguns autores, inclusive, consideram a NIgA e a PHS como manifestações diferentes de uma única doença, visto que estudos reportaram que ambas podem ser encontradas não somente no mesmo paciente, como também em gêmeos e outros membros da família. Além disso, já foram detectados depósitos de IgA em vasos da derme de pacientes com NIgA, embora não houvesse *rash* evidente. Da mesma forma, pacientes com NIgA com evolução crônica podem apresentar insulto agudo e grave após o surgimento de púrpura, o que poderia alterar o curso da NIgA (18). Em 2012 foi proposta nova classificação de vasculites após a Conferência Internacional de Chapel Hill (*Chapel Hill International Consensus Conference*) e, considerando os achados comuns a ambas as patologias e a dificuldade em distingui-las, o termo “Púrpura de Henoch-Schönlein” foi modificado para “Vasculite por IgA” (19).

O diagnóstico definitivo só é feito após biópsia renal e análise imunohistológica. O achado mais frequente à microscopia ótica é a expansão de matriz e células mesangiais, focal ou difusa. No entanto, outras várias lesões podem estar associadas à proliferação mesangial, como proliferação endocapilar, esclerose segmentar, necrose segmentar e formação de crescentes, além de fibrose intersticial,

atrofia tubular, inflamação intersticial, esclerose vascular, além de cilindros hemáticos e proteicos intratubulares. Como nenhuma dessas características são específicas da NIgA, o estudo da imunofluorescência ou da imunoperoxidase demonstrando deposição predominante de IgA se faz necessário para estabelecer o diagnóstico de NIgA. Os depósitos de imunocomplexos são encontrados predominantemente no mesângio glomerular, com extensões focais para paramesângio e subendotélio. Depósitos eletrodensos são identificados à microscopia eletrônica, também predominantemente nas regiões mesangiais glomerulares (5,6,9,20).

As alterações histológicas vistas na biópsia renal podem trazer contribuição para prever prognóstico renal, porém até 2009 não havia um consenso internacional sobre classificação histopatológica com adequada reprodutibilidade. Para tanto, membros da *International IgA Nephropathy Network* e da *Renal Pathology Society*, provenientes de 10 países, reuniram-se em 2005 e 2008, num trabalho multicêntrico que incluiu 265 biópsias renais de pacientes com NIgA, provenientes de 8 países de 4 continentes, com proteinúria inicial  $\geq 0,5$  g/dia, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no momento da biópsia renal e seguimento  $\geq 1$  ano. Foram excluídas as biópsias que apresentavam menos de 8 glomérulos na amostra, com diagnóstico de PHS (na época ainda não era utilizado o termo “Vasculite por IgA”) ou comorbidades, como diabetes *mellitus* e lúpus eritematoso sistêmico (21). Inicialmente, foram consideradas características histológicas com alta reprodutibilidade: hiper celularidade mensangial, glomeruloesclerose ou adesão segmentares, hiper celularidade endocapilar, lesões extracapilares celulares ou fibrocelulares, fibrose intersticial ou atrofia tubular e lesões arteriais. O período médio de seguimento foi de 5 anos, durante os quais 22% dos pacientes apresentaram declínio de 50% da TFGe e 13% evoluíram para doença renal crônica terminal (DRCT) (22). As correlações entre lesões patológicas e apresentação clínica no momento da biópsia foram: escore mesangial, glomeruloesclerose segmentar, hiper celularidade endocapilar e proliferação extracapilar foram fortemente associadas à proteinúria; glomeruloesclerose segmentar associou-se com TFG reduzida e pressão arterial média (PAM) elevada; fibrose intersticial e atrofia tubular foram associadas à TFG reduzida, PAM elevada e proteinúria; lesões arteriais associaram-se à TFG reduzida e PAM elevada. Com relação à velocidade de declínio da TFGe, glomeruloesclerose segmentar e fibrose intersticial/atrofia tubular foram significativamente associadas com tal desfecho, porém não houve associação com lesões proliferativas endo ou

extracapilares. Com relação ao declínio da TFGe em 50% ou evolução para DRCT, hiper celularidade mesangial e fibrose intersticial/atrofia tubular foram preditores significativos. Interações entre proliferação endocapilar e tratamento imunossupressor, sugeriram que esta variável pode estar associada à resposta à terapia imunossupressora (21,23,24). Em resumo, a análise mostrou que as características independentes que predizem desfecho clínico são: escore mesangial > 0,5, hiper celularidade endocapilar, glomeruloesclerose segmentar e a extensão da fibrose intersticial/atrofia tubular (21,24).

Baseados nestes resultados, os autores propuseram a Classificação de Oxford para Nefropatia por IgA, publicada em 2009 (21,24), sendo definidas e quantificadas as variáveis histológicas:

- Hiper celularidade mesangial (M): ausente (até 3 células por área mesangial), leve (4-5 células por área mesangial), moderada (6-7 células por área mesangial), grave ( $\geq 8$  células por área mesangial). Para cálculo do escore mesangial, multiplica-se o número de glomérulos com hiper celularidade mesangial ausente, leve, moderada ou grave por 0, 1, 2 e 3, respectivamente, e divide-se a somatória pelo número total de glomérulos avaliáveis na amostra. Pelo escore MEST, M0, se houver  $\leq 3$  células mesangiais por área mesangial, ou M1, se houver > 3 células por área mesangial em mais da metade dos glomérulos, avaliada nos cortes corados com o ácido periódico de Schiff (PAS).
- Hiper celularidade endocapilar (E): aumento do número de células dentro da luz capilar, causando redução do seu lúmen. E0, se ausente, ou E1, se presente;
- Glomeruloesclerose segmentar (S): esclerose de qualquer parte do glomérulo, desde que não envolva todo o tufo glomerular, ou presença de adesão. S0, se ausente, ou S1, se presente;
- Atrofia tubular e fibrose intersticial (T): porcentagem da área cortical envolvida pela atrofia tubular ou fibrose intersticial, considerando a que for predominante. T0, se 0-25% de área acometida, T1, se 26-50%, ou T2, se > 50%.

Estudos subsequentes em vários países validaram a classificação de Oxford, como Estados Unidos (25), China (26), França (27) e Japão (28). Em 2013 foi publicada meta-análise de 16 estudos de coorte retrospectivos, com 3893 pacientes,

dentre os quais estavam incluídos casos com características que haviam sido excluídas do estudo original, como TFG < 30 ml/min, todos os graus de proteinúria e maior número de pacientes com doença rapidamente progressiva. O risco relativo de DRCT foi de 0,6 ( $p < 0,001$ ), 1,8 ( $p < 0,001$ ) e 3,2 ( $p < 0,001$ ) para escores M0, S1 e T1/T2, respectivamente, sem evidência de heterogeneidade. Os resultados agrupados não mostraram associação das lesões E com perda de função renal ( $p = 0,01$ ), com evidências de heterogeneidade. Crescentes (C) foram associadas com perda de função renal, com risco relativo de 2,3 ( $p < 0,001$ ), sem evidência de heterogeneidade, motivo pelo qual o estudo sugere que seja incluída sua avaliação rotineira na classificação de Oxford (29).

O maior estudo de validação da classificação de Oxford, VALIGA (*Validation of the Oxford classification of IgA*), incluiu 1147 pacientes com NIgA, provenientes de 13 países europeus, com seguimento > 1 ano ou que alcançaram DRCT em menos de 1 ano. Durante seguimento médio de 4,7 anos, 46% dos pacientes receberam glicocorticoides ou outras drogas imunossupressoras e 86% receberam bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA). As lesões M, S e T independentes predisseram perda progressiva de função renal e pior sobrevida renal, sendo que as lesões M e T mantiveram significância inclusive nos pacientes com TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nos pacientes com proteinúria < 0,5 g/dia, as lesões M e E foram associadas à elevação da proteinúria para 1,0 a 2,0 g/dia ou mais. A combinação das lesões M, S e T com variáveis clínicas aumentou significativamente a capacidade de predizer progressão somente nos que não receberam imunossupressão, visto que o valor da classificação MEST mostrou-se reduzida com a terapia com glicocorticoides ou outros imunossupressores (22).

Pela possibilidade de perda progressiva na TFG, estudos têm focado na busca por fatores de risco que possam predizer desfechos desfavoráveis na NIgA (1,11,14,15,30,31). Para alguns autores (1,5,9,32), as variáveis associadas com maior risco de perda de função renal são proteinúria > 1 g/dia à apresentação e persistente, TFG reduzida e decrescente, hipertensão ao diagnóstico e persistente, além da avaliação histológica, em busca de lesões glomerulares, vasculares, tubulares e intersticiais.

A associação entre proteinúria no momento da biópsia e o risco de progressão está bem descrita em diversas coortes, incluindo os estudos realizados na França (30,31), Estados Unidos (33), Canadá (34), Japão (15) e China (11,35), no

entanto, as avaliações repetidas ao longo do tempo da proteinúria provavelmente tenham correlação mais próxima com o desfecho da patologia (1,9,36). Pacientes com proteinúria média do seguimento  $> 1,0$  g/dia apresentam risco 46 vezes maior de evolução para DRCT do que aqueles com média  $< 0,5$  g/dia. O desfecho renal também é melhor naqueles com proteinúria  $< 0,5$  g/dia em comparação com pacientes com 0,5-1,0 g/dia (9). A hipertensão, definida como pressão arterial  $> 140/90$  mmHg, tem forte associação com risco aumentado de perda na TFG em portadores de NlgA e, da mesma forma como a proteinúria, a avaliação de sua média ao longo da evolução também é um melhor preditor de prognóstico em relação à medida da avaliação inicial isolada (1,30). A maioria dos estudos que investigaram fatores de risco para DRCT encontraram forte associação com a função renal basal (14,15,35,37) e desta com a velocidade de perda na TFG (1).

No Canadá, Reich H et al (34) estudaram 542 pacientes provenientes do Registro de Glomerulonefrites de Toronto com diagnóstico de NlgA firmado por biópsia renal. A proteinúria média inicial foi de 2,7 g/dia e a TFG 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, com evolução para DRCT em um terço dos pacientes após seguimento médio de 6,5 anos. A média da proteinúria ao longo do tempo foi um fator determinante para a velocidade de declínio da TFG por análise uni e multivariada, tendo sido considerada o preditor mais importante na perda de função renal. O mesmo não ocorreu com a proteinúria inicial isolada. Todos os pacientes que atingiram remissão parcial com proteinúria  $< 1$  g/dia apresentaram evolução favorável similar àqueles que nunca apresentaram proteinúria  $\geq 1$  g/dia. Para cada 1,0 g/dia de incremento ao valor da proteinúria está associado declínio da função renal de 10 a 25 vezes mais acentuado.

No Japão, Goto M et al (15) conduziram estudo de coorte com 5324 pacientes em busca de fatores de risco para evolução para DRCT nos casos com NlgA diagnosticada por biópsia renal, com seguimento de 10 anos. A análise univariada revelou que biópsia precoce, hipertensão sistólica/diastólica, proteinúria, hipoproteinemia/hipoalbuminemia, azotemia e escore histológico elevado tiveram forte associação com risco para DRCT. Hipertensão sistólica, proteinúria, hipoproteinemia, azotemia e escore histológico elevado permaneceram preditores significativos na análise multivariada ( $p < 0,05$ ).

Estudo chinês conduzido por Le W et al. (11) com 1155 pacientes portadores de NlgA diagnosticada por biópsia renal foram seguidos por pelo menos 12 meses. A taxa de sobrevida renal após 10, 15 e 20 anos de seguimento foi de 83%,

74% e 64%, respectivamente. Por análise univariada, TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min, hipertensão, proteinúria ≥ 1 g/dia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e índice de massa corpórea (IMC) ao diagnóstico foram associados a maior risco de evolução para DRCT ou perda de 50% na TFG<sub>e</sub>. Pacientes com antecedente de hematúria macroscópica franca e recorrente apresentaram melhor desfecho renal do que os que não tiveram. Por análise multivariada, deixaram de ser significativas as associações com IMC, hematúria macroscópica, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Durante a evolução, a persistência de proteinúria ≥ 1 g/dia, número de hemácias/campo de grande aumento à urinálise e pressão arterial ≥ 130/80 mmHg foram considerados associados com pior desfecho renal. Análise multivariada mostrou que pacientes com proteinúria ≥ 1,0 g/dia foram associados com risco de 9,4 vezes maior de evolução para DRCT ou perda de 50% de TFG<sub>e</sub>, em relação àqueles com proteinúria < 1,0 g/dia, sendo que os pacientes com níveis < 0,5 g/dia apresentaram ainda melhores resultados do que aqueles com 0,5-1,0 g/dia.

Uma coorte japonesa com 698 pacientes (28) mostrou que, após média de seguimento de 4,7 anos, 73 pacientes (10,5%) evoluíram com DRCT. Sete variáveis (hipertensão, dislipidemia, proteinúria, TFG<sub>e</sub> e as medidas patológicas da classificação de Oxford [M, S e T]) foram significativamente associadas com maior incidência de DRCT por análise univariada. Na análise multivariada, duas variáveis clínicas (proteinúria e TFG<sub>e</sub>) e três variáveis patológicas (M, S e T) foram selecionadas como fatores de risco independentes para DRCT.

Outra coorte retrospectiva foi realizada no Japão (38) com 1012 pacientes, com taxa de sobrevida renal em 10, 20, 30 e 36 anos de 84,3%, 66,6%, 50,3% e 46,4%, respectivamente. Por análise univariada, gênero masculino, idade mais avançada, IMC mais elevado, hipertensão arterial, TFG<sub>e</sub> reduzida, níveis mais baixos de albumina sérica, ácido úrico mais elevado, colesterol total aumentado, proteinúria mais elevada e escore T da classificação de Oxford mais elevado foram associados a maior risco de progressão para DRCT. Pela análise multivariada, TFG<sub>e</sub> reduzida, concentração de ácido úrico e proteinúria foram fatores independentes de risco para progressão para DRCT.

Por fim, Barbour SJ et al (39) analisaram uma coorte de 901 adultos com NlgA provenientes do estudo original de Oxford, estudos de validação norte-americanos e do estudo VALIGA, seguidos por uma média de 5,6 anos, com 18% dos pacientes tendo atingido o desfecho primário (queda na TFG<sub>e</sub> em 50% ou DRCT).

Houve melhora significativa em prever desfecho combinando o escore MEST aos dados clínicos no momento da biópsia, com dados comparáveis à avaliação de dados clínicos isolados ao longo de 2 anos. Não houve diferença entre subgrupos tratados ou não com ou imunossupressão.

Não é rotineira a avaliação da técnica de microscopia eletrônica das biópsias renais de pacientes portadores de NlgA. No entanto, estudos sugerem poder haver correlação entre alterações podocitárias e perda de função renal nestes pacientes. Estudos recentes revelaram que o desenvolvimento de glomeruloesclerose em várias doenças está associado com podocitopenia. Durante a injúria glomerular, os podócitos retraem e fundem seus processos podocitários, podendo ocasionalmente se destacar da membrana basal glomerular (MBG). Como consequência, os podócitos remanescentes podem falhar em cobrir completamente a superfície externa da MBG e as células parietais da cápsula de Bowman podem ter acesso a áreas desnudadas da MBG, formando adesões e levando à glomeruloesclerose segmentar. Os podócitos podem ser detectados com segurança na urina através de imunofluorescência utilizando anticorpo contra a podocalixina, a principal sialoglicoproteína presente na superfície dos podócitos. Número significativamente maior de podócitos urinários foram encontrados em doenças glomerulares agudas, incluindo NlgA e vasculite por IgA, sendo que os pacientes com progressão histológica grave da doença também apresentaram excreção urinária podocitária persistente (40). Além disso, foi vista maior podocitúria e proteinúria em pacientes com esclerose segmentar (41).

Estudo conduzido por Lemley KV et al (42) avaliou hemodinâmica glomerular, permeabilidade seletiva e alterações ultraestruturais em 17 pacientes adultos com NlgA, comparando com 14 controles provenientes de doadores renais vivos e 12 voluntários hígidos. Por análise multivariada das relações funcionais e estruturais, a TFG deprimida mostrou-se fortemente relacionada à glomeruloesclerose global ( $p < 0,002$ ). Os pacientes com disfunção renal mais acentuada apresentavam número reduzido de podócitos por glomérulo. O grau de podocitopenia foi relacionado à extensão da esclerose glomerular, comprometimento da permeabilidade seletiva e TFG, com número de podócitos inferior a 250 células por glomérulo apresentando aparente agravante. O estudo sugere que a podocitopenia pode causar ou agravar a proteinúria, esclerose glomerular e queda na TFG progressivos vistos nesta patologia.

Estudo coreano com 100 pacientes, comparou proteinúria  $< 3,5$  g/dia,  $\geq 3,5$  g/dia e ausência de proteinúria com extensão de fusão podocitária por análise

morfométrica de microscopia eletrônica de pacientes com NlgA. A extensão de fusão podocitária foi maior no grupo com proteinúria nefrótica, sendo que o grau de fusão se correlacionou positivamente com a proteinúria (43). Estudo indiano com 50 pacientes diagnosticados com NlgA e com análise de microscopia eletrônica da biópsia renal mostrou que quanto maior a proteinúria, maior era o índice de fusão podocitária, com maior significância entre ausência de proteinúria e os demais grupos (proteinúria até 0,5 g/dia, 0,5-2,0 g/dia, 2,0-5,0 g/dia e > 5,0 g/dia). Não houve, entretanto, correlação da proteinúria com a espessura da membrana basal (44).

Outro estudo americano avaliou 35 biópsias renais de pacientes portadores de NlgA, divididos em dois grupos de acordo com a densidade podocitária (17 com podocitopenia e 18 normopodocíticos), comparados com grupo controle, com tempo de seguimento de 18 meses. Os pacientes com NlgA mostraram ativação de C5b-9 nas áreas mesangiais e subepiteliais, com expressão aumentada de receptor de complemento 1 (*complemente receptor 1* – CR1). O grupo normopodocítico mostrou progressão da proteinúria significativamente menor em comparação com o grupo podocitopênico, independente de outros achados clínicos no momento da biópsia e tratamento aplicado em ambos os grupos. Os resultados sugerem que a lesão podocitária está envolvida no desenvolvimento de proteinúria, a perda de podócitos prediz progressão da proteinúria e a ativação do complemento pode contribuir para a lesão podocitária na NlgA (45).

Sabidamente as lesões conhecidas como glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) podem aparecer na NlgA. Adesões capsulares sem alterações do tufo glomerular, habitualmente os primeiros sinais de GESF, são frequentes em NlgA. Estudo retrospectivo incluindo quatro centros europeus, validou a classificação de Oxford em 128 pacientes adultos, tendo mostrado associação significativa com parâmetros clínicos e de desfecho. Os mesmos pacientes foram então utilizados para determinar a extensão de GESF que poderia ser considerada nos casos de NlgA. Destes, 101 pacientes apresentavam lesões consistentes com GESF, notavelmente hialinose e glomerulopatia colapsante. Os com GESF tiveram sobrevida renal em 80 meses significativamente pior do que aqueles sem a lesão. Comparando as formas puras de GESF (excluindo a glomerulopatia colapsante) com os casos de GESF associada a outras lesões glomerulares (hiperplasia mesangial, hiper celularidade endocapilar, necrose glomerular, proliferação extracapilar), foi visto que estes últimos apresentam prognóstico pior. Mesmo aqueles com a forma pura também

apresentavam sobrevida pior, inclusive nos casos em que não haviam outras lesões superimpostas. Tais achados sugerem que as lesões compatíveis com GESF devem ser avaliadas sistematicamente nos casos de NlgA, como ferramenta útil para prognóstico e conduta terapêutica. Além disso, enfatizam o papel das lesões podocitárias na patogênese e na progressão da doença (46).

## **2 HIPÓTESE**

Variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas à biópsia renal, incluindo alterações podocitárias vistas na técnica de microscopia eletrônica, podem prever evolução para DRCT em pacientes com NIgA.

### **3 OBJETIVOS**

Principal: avaliar quais variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas, pela Classificação de Oxford, apresentam correlação com evolução para DRCT em pacientes com diagnóstico de NIgA.

Secundário: avaliar se alterações podocitárias vistas na técnica de microscopia eletrônica podem trazer contribuição adicional em prever evolução para DRCT em pacientes com diagnóstico de NIgA.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo realizado por meio da análise de dados clínicos, laboratoriais e histológicos de pacientes do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, que obedeceram aos critérios de inclusão:

- Diagnóstico de NlgA firmado por biópsia renal com imunofluorescência, realizada no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2013;
- Amostra da biópsia renal com mínimo de 8 glomérulos;
- Idade igual ou superior a 17 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de comorbidades que possam levar à nefropatia concomitante, como lúpus eritematoso sistêmico, cirrose hepática e diabetes *mellitus*;
- Presença de manifestações sistêmicas da NlgA, compatíveis com vasculite por IgA.

### 4.1 Dados clínicos e laboratoriais

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos de prontuários de pacientes acompanhados na instituição, os quais foram disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico (SAM), em sua forma física ou digitalizados, para pesquisa em local adequado dentro do SAM. A revisão foi realizada através de ficha pertinente (anexo 1), na qual constam idade, gênero, etnia e presença de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (definida como pressão arterial  $\geq 140 \times 90$  mmHg ou uso de anti-hipertensivos), dislipidemia (definida como colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, colesterol LDL  $\geq 130$  mg/dl ou uso de estatinas) e obesidade (definida como índice de massa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ao diagnóstico; medida de pressão arterial, peso, altura, dosagem de creatinina sérica, albumina sérica, urina I e proteinúria de 24h ou relação proteinúria/creatininúria em amostra isolada ao diagnóstico e anualmente; terapia específica instituída (bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, glicocorticoides ou outros imunossupressores), além do uso concomitante de outras classes de drogas, como hipotensores, estatinas e antiplaquetários. A partir da creatinina sérica, foi calculada a TFG<sub>e</sub> através da fórmula do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), também ao diagnóstico e anualmente. O momento da biópsia

renal foi considerado o início do seguimento do paciente e, após, os dados foram coletados anualmente. O desfecho avaliado foi evolução para DRCT, definida como TFG<sub>e</sub> < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou necessidade de terapia substitutiva renal por meio de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal.

## 4.2 Dados histológicos

Os dados histológicos foram obtidos de biópsias renais disponíveis no banco de dados do laboratório de Anatomia Patológica da instituição, sob responsabilidade do Prof. Dr. Athanase Billis. Foram disponibilizadas mediante assinatura de termo de compromisso pela pesquisadora e pelo patologista que acompanhou o estudo, Dr. Leandro Luiz Lopes de Freitas, os quais fizeram revisão de todo o material em conjunto. O patologista não teve acesso aos dados clínicos dos pacientes.

### 4.2.1 Microscopia Ótica

Foram revisadas lâminas de biópsias renais, disponíveis nas colorações hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (*periodic acid-Schiff – PAS*) e tricrômico de Masson de pacientes com diagnóstico de NlgA. Os dados foram coletados em ficha apropriada (anexo 2) e dispostos em tabela de acordo com a classificação original de Oxford contendo os seguintes itens:

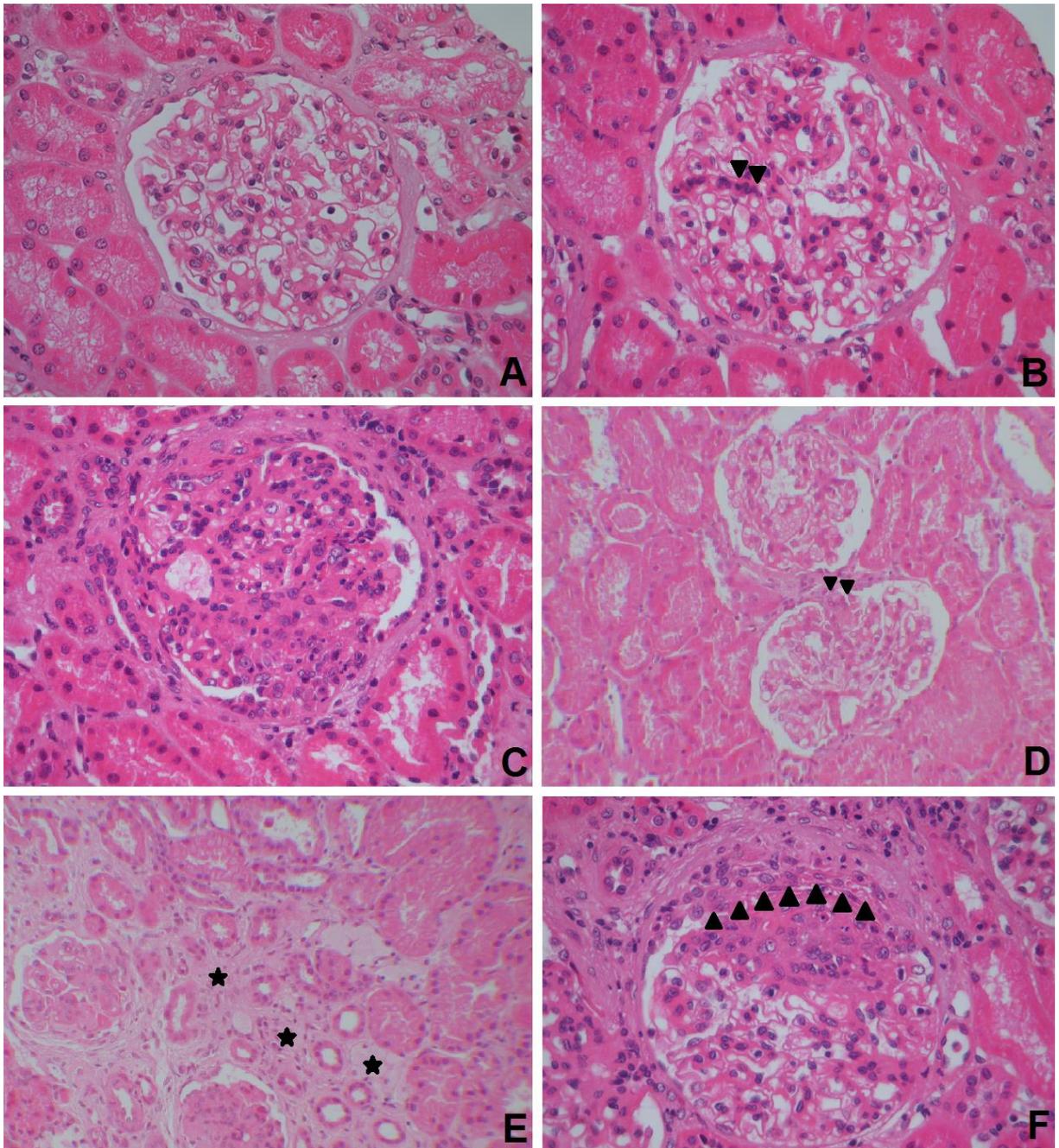
- Número total de glomérulos;
- Número de glomérulos normais (Figura 1A);
- Presença de hiper celularidade mesangial (Figura 1B), classificada como ausente (até 3 células por área mesangial), leve (4-5 células por área mesangial), moderada (6-7 células por área mesangial) ou grave (>8 células por área mesangial). Em caso de celularidade mesangial indeterminada, esta pode dever-se a esclerose global ou segmentar avançada, hiper celularidade endocapilar global, tufo glomerular retraído (por isquemia ou colapso), área mesangial incompleta ou presença somente de crescentes;
- Presença de hiper celularidade endocapilar (segmentar ou global) (Figura 1C), duplicação da membrana basal glomerular ou necrose;

- Presença de esclerose segmentar (Figura 1D), adesão, isquemia ou colapso;
- Presença de atrofia tubular (0%, 1-5%, 5-10%, >10% graduada em múltiplos de 10) (Figura 1E);
- Presença de fibrose intersticial (0%, 1-5%, 5-10%, >10% graduada em múltiplos de 10) (Figura 1E);
- Presença de inflamação intersticial (0%, 1-5%, 5-10%, >10% graduada em múltiplos de 10);
- Presença de expansão de matriz mesangial desproporcional à hiper celularidade;
- Presença de lesões extracapilares (Figura 1F), subdivididas em celulares, fibrocelulares ou fibrosas, cada uma delas classificadas de acordo com o grau de acometimento do glomérulo (<10%, 10-25%, 26-50% ou >50%);
- Presença de arteriosclerose de artérias interlobulares e artérias arqueadas e maiores, graduada como ausente, espessamento intimal < média ou espessamento intimal > média;
- Presença de hialinose arteriolar, graduada como ausente ou acometendo 1-25%, 26-50% ou >50% das arteríolas avaliadas.

Por determinação do patologista, as alterações de esclerose glomerular, fibrose intersticial e atrofia tubular foram avaliadas na coloração tricrômico de Masson. As demais alterações glomerulares e vasculares foram avaliadas pelas colorações de HE e PAS.

#### **4.2.2 Imunofluorescência**

Por se tratar de metodologia que firma o diagnóstico da doença, foi imprescindível a presença da técnica de imunofluorescência correspondente de todos os pacientes incluídos no estudo. No entanto, por motivos técnicos, não foi possível rever o material diretamente das biópsias e foram utilizados somente os dados anotados nos registros do departamento de Anatomia Patológica do serviço.



**Figura 1.** Exemplo de análise histológica pela técnica de microscopia ótica em pacientes com nefropatia por IgA. A. Glomérulo normal. B. Glomérulo com hiper celularidade mensangial (setas pretas). C. Hiper celularidade endocapilar na porção inferior do glomérulo, com obliteração dos lúmens capilares por células inflamatórias. D. Glomérulo inferior com esclerose segmentar e adesão à cápsula de Bowman (setas pretas). E. Fibrose intersticial (estrelas) e atrofia dos túbulos, além de esclerose glomerular avançada. F. Glomérulo com crescente celular (setas pretas).

### 4.2.3 Microscopia Eletrônica

Além da avaliação original de Oxford, foi incluída análise da técnica de microscopia eletrônica (ME) dos pacientes que obedeciam a critérios pré-estabelecidos pelo patologista:

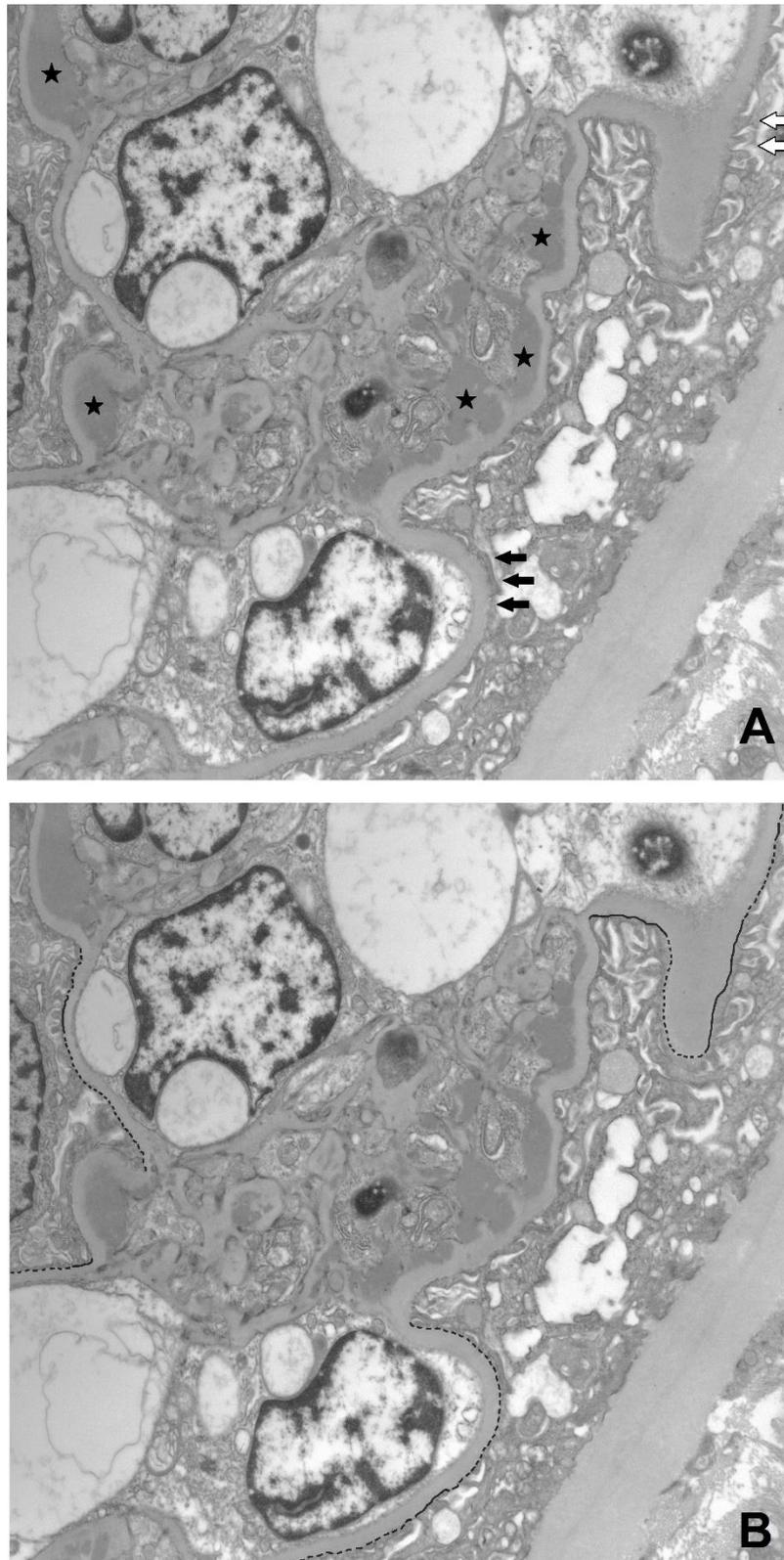
- Somente uma imagem de microscopia eletrônica já processada foi utilizada por paciente;
- Esta imagem deveria conter depósitos mesangiais e/ou paramesangiais evidentes, além de alças capilares que pudessem ter seu perímetro mensurado;

Foram excluídas imagens com sinais de cronicidade avançada, como esclerose glomerular, ou provenientes de material reprocessado após inclusão em parafina.

Através do *software* Fiji (versão para Windows 64bit), as alças capilares presentes nas imagens tiveram seu perímetro medido e calculada a seguinte relação:

- $IFDP = \frac{PFD1+PFD2+PFD3+PFD4+\dots+PFDn}{PT1+PT2+PT3+PT4+\dots+PTn}$ , onde:
  - IFDP é o índice de fusão e/ou destaque podocitário;
  - PFD corresponde ao perímetro de alça capilar recoberto por podócitos fundidos e/ou destacados;
  - PT corresponde ao perímetro total da alça capilar avaliada;
  - Os números correspondem às alças presentes na amostra e que foram mensuradas.

Desta forma, cada paciente apresenta somente um IFDP, independentemente do número de alças avaliadas na amostra, como exemplificado na figura 2.



**Figura 2.** Exemplo de análise de microscopia eletrônica de paciente com nefropatia por IgA, com depósitos mesangiais (estrelas) e processos podocitários preservados (setas brancas) e fundidos (setas pretas) em A. Em B, estão demonstrados locais de fusão podocitária presente (linha tracejada) e ausente (linha contínua). O índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP) foi calculado pelo perímetro de fusão podocitária sobre o perímetro total de alças capilares (somatório da linha tracejada e contínua).

### 4.3 Análise Estatística

As informações obtidas foram organizadas em planilhas no *software* Microsoft Excel 2013 e submetidas à análise estatística pela Comissão de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, utilizando o programa *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). Os fatores de risco foram avaliados através de regressão logística. Na análise múltipla o critério de seleção de variáveis usado foi o *stepwise*. A comparação entre grupos foi realizada através do teste de Mann-Whitney, Qui-Quadrado ou exato de Fisher. A correlação da proteinúria com IFDP foi avaliada através do coeficiente de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

### 4.4 Aspectos Éticos

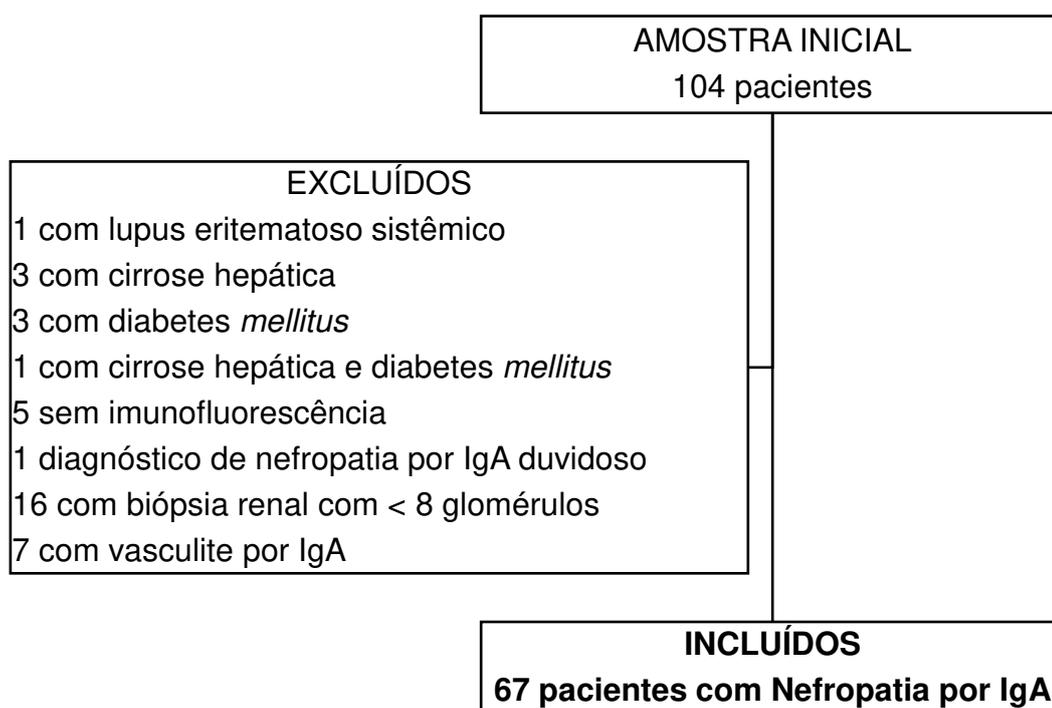
O presente estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, aprovado em 31/10/2014 (CAAE 37244014.9.0000.5404).

## 5 RESULTADOS

Foram encontrados registros de 104 pacientes com diagnóstico de NIgA por meio de biópsia renal no período descrito em nosso serviço, dos quais foram excluídos (Figura 3):

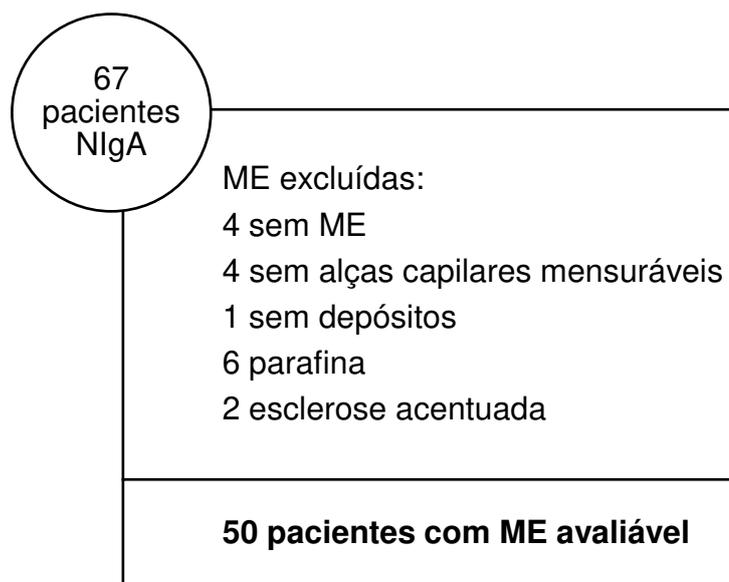
- 1 paciente com diagnóstico concomitante de lúpus eritematoso sistêmico (LES);
- 3 pacientes com diagnóstico concomitante de cirrose hepática (CH);
- 3 pacientes com diagnóstico concomitante de diabetes mellitus (DM);
- 1 paciente com diagnóstico concomitante de CH e DM;
- 5 pacientes que não apresentavam a técnica de imunofluorescência disponível para revisão, apesar de serem vistas alterações compatíveis com NIgA nas microscopias ótica e eletrônica;
- 1 paciente com diagnóstico duvidoso de NIgA (positividade fraca para IgA à imunofluorescência e microscopia eletrônica sem evidência de depósitos mesangiais ou paramesangiais);
- 16 pacientes com biópsia renal com < 8 glomérulos;
- 7 pacientes com diagnóstico de vasculite por IgA.

Dessa forma, foram incluídos 67 pacientes com diagnóstico de NIgA primária.



**Figura 3.** Pacientes com nefropatia por IgA incluídos no estudo e motivos de exclusão da amostra.

A técnica de ME não foi analisada em alguns pacientes (Figura 4), pois 4 não apresentavam material disponível, 4 não apresentavam alças capilares avaliáveis nas imagens digitalizadas, 1 não apresentava depósitos clássicos (mesangiais e/ou paramesangiais) nas imagens digitalizadas, 6 apresentavam imagens provenientes de material reprocessado da parafina e 2 apresentavam esclerose glomerular acentuada.



**Figura 4.** Pacientes com nefropatia por IgA (NlgA) incluídos na análise da técnica de microscopia eletrônica (ME) e motivos de exclusão da amostra.

O grupo foi composto por 67 pacientes, com idade média de  $34,5 \pm 12,5$  anos; 56,7% do gênero masculino; 82,1% caucasianos; 73,1% hipertensos; 20,9% dislipidêmicos e 20,9% obesos, com índice de massa corporal (IMC) médio de  $26,1 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>. A pressão arterial média (PAM) inicial foi de  $106 \pm 18$  mmHg; TFGe inicial média de  $63,32 \pm 43,07$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sendo que 35 pacientes (52,2%) apresentavam perda de função renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); albumina sérica inicial média de  $3,4 \pm 0,7$  g/dl; proteinúria inicial média de  $3,1 \pm 2,2$  g/24h ou g/g creatininúria, com 26,8% dos pacientes com síndrome nefrótica, 17,9% com proteinúria nefrótica e 53,7% com proteinúria não-nefrótica; 67,1% com hematúria > 30 células/campo e 22,3% do total com hematúria macroscópica. A avaliação da microscopia ótica das biópsias renais evidenciou M1 em 56,7%, E0 em 82,0%, S1 em 73,1% e T0 em 47,7%, com escore mesangial médio de  $0,68 \pm 0,48$ , IFDP médio  $0,81 \pm 0,18$  (Tabela 1). A forma crescêntica esteve presente somente em 2 pacientes.

**Tabela 1.** Dados clínicos, laboratoriais e histológicos dos pacientes com nefropatia por IgA

| <b>Variável</b>                                       | <b>Resultado</b>                 |
|---|----------------------------------|
| Idade (média ± DP; anos)                              | 34,52 ± 12,56                    |
| Gênero [n, (%)]                                       |                                  |
| Masculino   | 38 (56,72)                       |
| Feminino  | 29 (43,28)                       |
| Etnia [n, (%)]  |                                  |
| Caucasiana  | 55 (82,09)                       |
| Negra   | 3 (4,48)                         |
| Parda   | 8 (11,94)                        |
| Amarela   | 1 (1,49)                         |
| Hipertensão arterial sistêmica [n, (%)]               | 49 (73,13)                       |
| Dislipidemia [n, (%)]                                 | 14 (20,90)                       |
| Obesidade [n, (%)]                                    | 14 (20,90)                       |
| IMC (média ± DP; kg/m <sup>2</sup> )                  | 26,14 ± 4,26                     |
| PAM (média ± DP; mmHg)                                | 106,59 ± 18,33                   |
| TFGe (média ± DP; ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )        | 63,32 ± 43,07                    |
| TFGe inicial < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> [n, (%)] | 35 (52,23)                       |
| Albumina (média ± DP; g/dl)                           | 3,46 ± 0,74                      |
| Proteinúria (média ± DP; g/24h ou g/g creatininúria)  | 3,18 ± 2,21                      |
| Hematúria (%)   |                                  |
| ≥ 30 células/campo                                    | 45 (67,16)                       |
| Macroscópica  | 15 (22,38)                       |
| Síndrome nefrótica [n, (%)]                           | 18 (26,86)                       |
| Proteinúria nefrótica [n, (%)]                        | 12 (17,91)                       |
| Proteinúria não-nefrótica [n, (%)]                    | 36 (53,73)                       |
| Score MEST [n, (%)]                                   |                                  |
| M0/M1   | 29 (43,28)/38 (56,71)            |
| E0/E1   | 55 (82,08)/12 (17,91)            |
| S0/S1   | 18 (26,86)/49 (73,13)            |
| T0/T1/T2  | 32 (47,76)/18 (26,86)/17 (25,37) |
| Score mesangial (média ± DP)                          | 0,68 ± 0,48                      |
| IFDP (média ± DP)                                     | 0,81 ± 0,18                      |

Abreviações: DP, desvio-padrão; n, número; IMC, índice de massa corporal; PAM, pressão arterial média; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; M, hiper celularidade mesangial; E, hiper celularidade endocapilar; S, glomeruloesclerose segmentar; T, fibrose intersticial/atrofia tubular; IFDP, índice de fusão e/ou destaque podocitário.

O valor da proteinúria e da PAM foi coletado anualmente e permitiu dividir os pacientes em subgrupos. De acordo com a proteinúria, foram criados:

- Subgrupo proteinúria 1: pacientes que mantiveram proteinúria ≤ 1,0 g/24h ou g/g de creatininúria por mais de 50% do tempo de seguimento;
- Subgrupo proteinúria 2: pacientes que mantiveram proteinúria 1,0-4,0 g/24h ou g/g de creatininúria por mais de 50% do tempo de seguimento;

- Subgrupo proteinúria 3: pacientes que mantiveram proteinúria  $\geq 4,0$  g/24h ou g/g de creatininúria por mais de 50% do tempo de seguimento.

Com relação à PAM, foram divididos em:

- Subgrupo PAM 1: pacientes que mantiveram PAM  $< 107$  mmHg (equivalente à PA 140 x 90 mmHg) por mais de 50% do tempo de seguimento;
- Subgrupo PAM 2: pacientes que mantiveram PAM  $\geq 107$  mmHg (equivalente à PA 140 x 90 mmHg) por mais de 50% do tempo de seguimento.

Dentro das categorias de proteinúria, 28 pacientes foram classificados como subgrupo 1, 28 como subgrupo 2 e 8 como subgrupo 3. Em 3 casos não foi possível tal classificação por falta de dados. De acordo com as categorias de PAM, 50 pacientes foram classificados como subgrupo 1 e 17 como subgrupo 2 (Tabela 2).

**Tabela 2.** Número de pacientes por subgrupos de proteinúria e pressão arterial média

| Variável             | Resultado  |
|----------------------|------------|
| Proteinúria [n, (%)] |            |
| Subgrupo 1           | 28 (41,79) |
| Subgrupo 2           | 28 (41,79) |
| Subgrupo 3           | 8 (11,94)  |
| Não avaliado         | 3 (4,47)   |
| PAM [n, (%)]         |            |
| Subgrupo 1           | 50 (74,62) |
| Subgrupo 2           | 17 (25,37) |

Abreviações: n, número; PAM, pressão arterial média.

Através de regressão logística, foram feitas correlações entre variáveis que pudessem estar relacionadas à evolução para DRCT. Foram analisadas variáveis contínuas (idade, PAM, TFG<sub>e</sub>, albumina, proteinúria, escore mesangial, IFDP) e discretas (gênero, HAS, dislipidemia, obesidade, TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hematúria, escore MEST, subgrupos de PAM e de proteinúria e uso de glicocorticoides).

Neste grupo, 27 pacientes (40,3%) evoluíram com DRCT. Correlacionaram-se com evolução para DRCT, pela análise simples, hipertensão (OR 4,8; IC 1,232–18,704; p 0,0238), PAM inicial (OR 1,051; IC 1,017–1,085; p 0,0025), TFG<sub>e</sub> inicial (OR 0,965; IC 0,947–0,984; p 0,0003), TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (OR 56,707; IC 6,753–476,177; p 0,0002), presença de hematúria  $> 30$  células/campo (OR 0,313; IC 0,108–

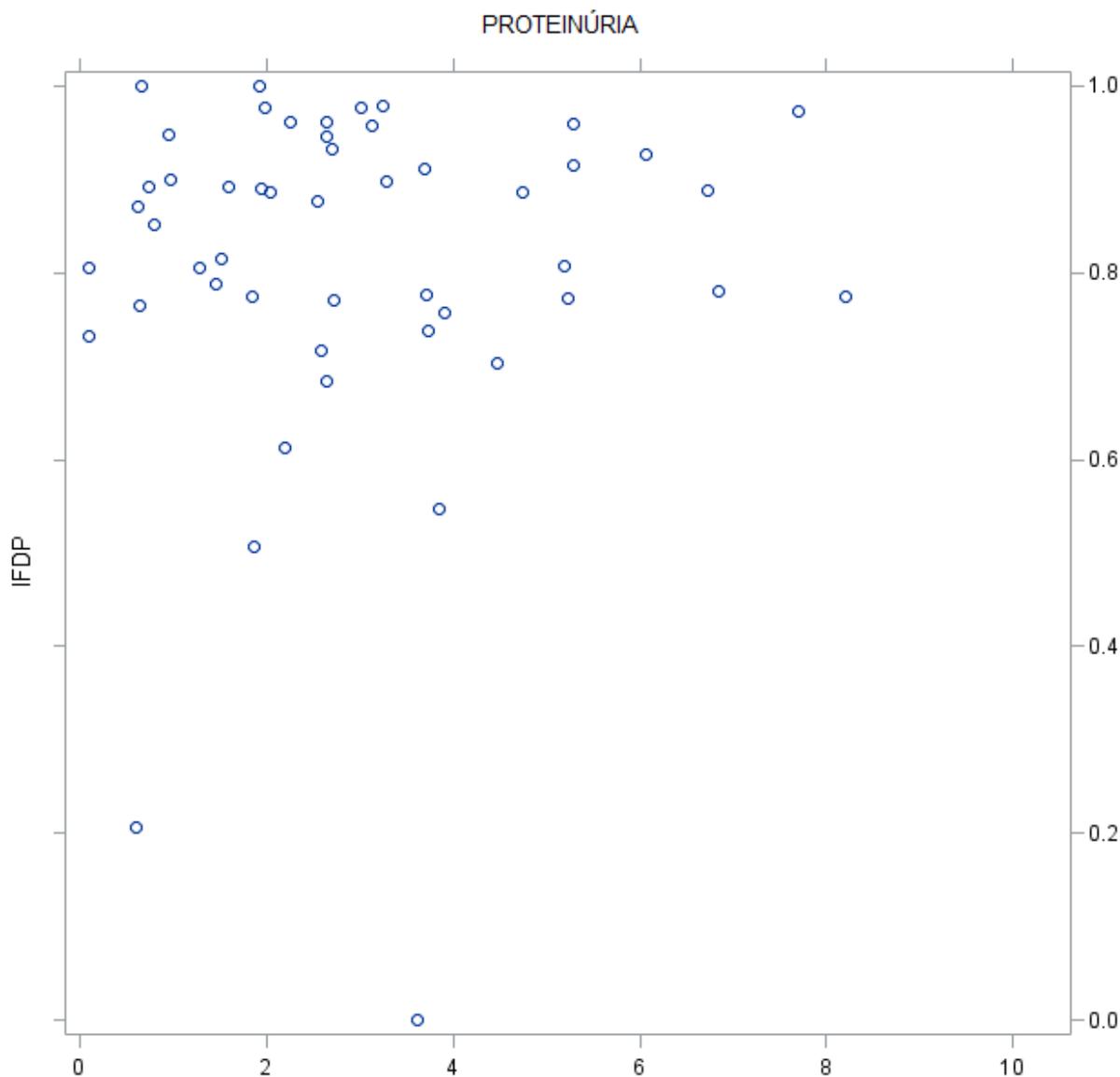
1,901; p 0,0313), escore T1 (OR 11,0; IC 2,678–45,175; p 0,0008) e T2 (OR 16,8; IC 3,83–73,691; p 0,0001), subgrupo PAM 2 (OR 3,896; IC 1,223–12,410; p 0,0214), subgrupo proteinúria 2 (OR 4,6; IC 1,360–15,553; p 0,0140) e subgrupo proteinúria 3 (OR 13,8; IC 2,127–89,520; p 0,0059). Na análise multivariada, somente TFG<sub>e</sub> inicial apresentou correlação com evolução para DRCT (OR 0,933; IC 0,893–0,975; p 0,0019) (Tabela 4). Se retirarmos TFG<sub>e</sub> inicial e TFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> da análise multivariada, os escores T1 (p 0,0049) e T2 (p 0,0148) passam a ser significativos.

**Tabela 3.** Fatores de risco para evolução para doença renal crônica terminal em pacientes com nefropatia por IgA

| <b>Análise Univariada</b>   |                              |                |                       |                |
|-----------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| <b>Variável</b>             | <b>Efeito vs. Referência</b> | <b>OR</b>      | <b>IC 95% para OR</b> | <b>p-valor</b> |
| Idade                       | Contínua                     | 1,027          | 0,987–1,069           | 0,1946         |
| Gênero                      | F vs. M                      | 1,082          | 0,404–2,897           | 0,8746         |
| <b>Hipertensão</b>          | <b>Sim vs. Não</b>           | <b>4,800</b>   | <b>1,232–18,704</b>   | <b>0,0238</b>  |
| Dislipidemia                | Sim vs. Não                  | 2,386          | 0,720–7,907           | 0,1548         |
| Obesidade                   | Sim vs. Não                  | 0,789          | 0,228–2,730           | 0,7088         |
| <b>PAM</b>                  | <b>Contínua</b>              | <b>1,051</b>   | <b>1,017–1,085</b>    | <b>0,0025</b>  |
| <b>TFG<sub>e</sub></b>      | <b>Contínua</b>              | <b>0,965</b>   | <b>0,947–0,984</b>    | <b>0,0003</b>  |
| <b>TFG<sub>e</sub> ≥ 30</b> | <b>1 vs. 0</b>               | <b>0,018</b>   | <b>0,002–0,148</b>    | <b>0,0002</b>  |
| Albumina Sérica             | Contínua                     | 0,698          | 0,338–1,441           | 0,3313         |
| Proteinúria                 | Contínua                     | 1,055          | 0,842–1,322           | 0,6410         |
| <b>Hematúria</b>            | <b>Sim vs. Não</b>           | <b>0,313</b>   | <b>0,108–0,901</b>    | <b>0,0313</b>  |
| Escore mesangial            | Contínua                     | 1,057          | 0,381–2,931           | 0,9148         |
| M                           | 1 vs. 0                      | 0,924          | 0,345–2,473           | 0,8746         |
| E                           | 1 vs. 0                      | 1,619          | 0,461–5,682           | 0,4519         |
| S                           | 1 vs. 0                      | 1,500          | 0,484–4,651           | 0,4825         |
| <b>T</b>                    | <b>1 vs. 0</b>               | <b>11,000</b>  | <b>2,678–45,175</b>   | <b>0,0008</b>  |
|                             | <b>2 vs. 0</b>               | <b>16,800</b>  | <b>3,830–7,691</b>    | <b>0,0001</b>  |
| IFDP                        | Contínua                     | 11,183         | 0,093–NC              | 0,3229         |
| <b>Subgrupo PAM</b>         | <b>2 vs. 1</b>               | <b>3,896</b>   | <b>1,223–12,410</b>   | <b>0,0214</b>  |
| <b>Subgrupo Proteinúria</b> | <b>2 vs. 1</b>               | <b>4,600</b>   | <b>1,360–15,553</b>   | <b>0,0140</b>  |
|                             | <b>3 vs. 1</b>               | <b>13,800</b>  | <b>2,127–89,520</b>   | <b>0,0059</b>  |
| Corticoide                  | Sim vs. Não                  | 0,727          | 0,245–2,153           | 0,5647         |
| <b>Análise Multivariada</b> |                              |                |                       |                |
| <b>TFG<sub>e</sub></b>      | <b>Contínua</b>              | <b>0,935</b>   | <b>0,895–0,976</b>    | <b>0,0023</b>  |
|                             |                              | <b>(1,069)</b> | <b>(1,024–1,117)</b>  |                |

Abreviações: OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança, F, feminino; M, masculino; PAM, pressão arterial média; TFG<sub>e</sub>, taxa de filtração glomerular estimada; M, hiperplasia mesangial; E, hiperplasia endocapilar; S, glomerulosclerose segmentar; T, fibrose intersticial/atrofia tubular; IFDP, índice de fusão e destaque podocitário; NC, não calculado. As unidades das variáveis contínuas são as mesmas utilizadas ao longo do texto.

Não houve correlação linear entre proteinúria e o IFDP, com  $p$  0,6577 (Figura 6).



**Figura 5.** Correlação entre proteinúria (em g/24h ou g/g de creatininúria) e o índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP).

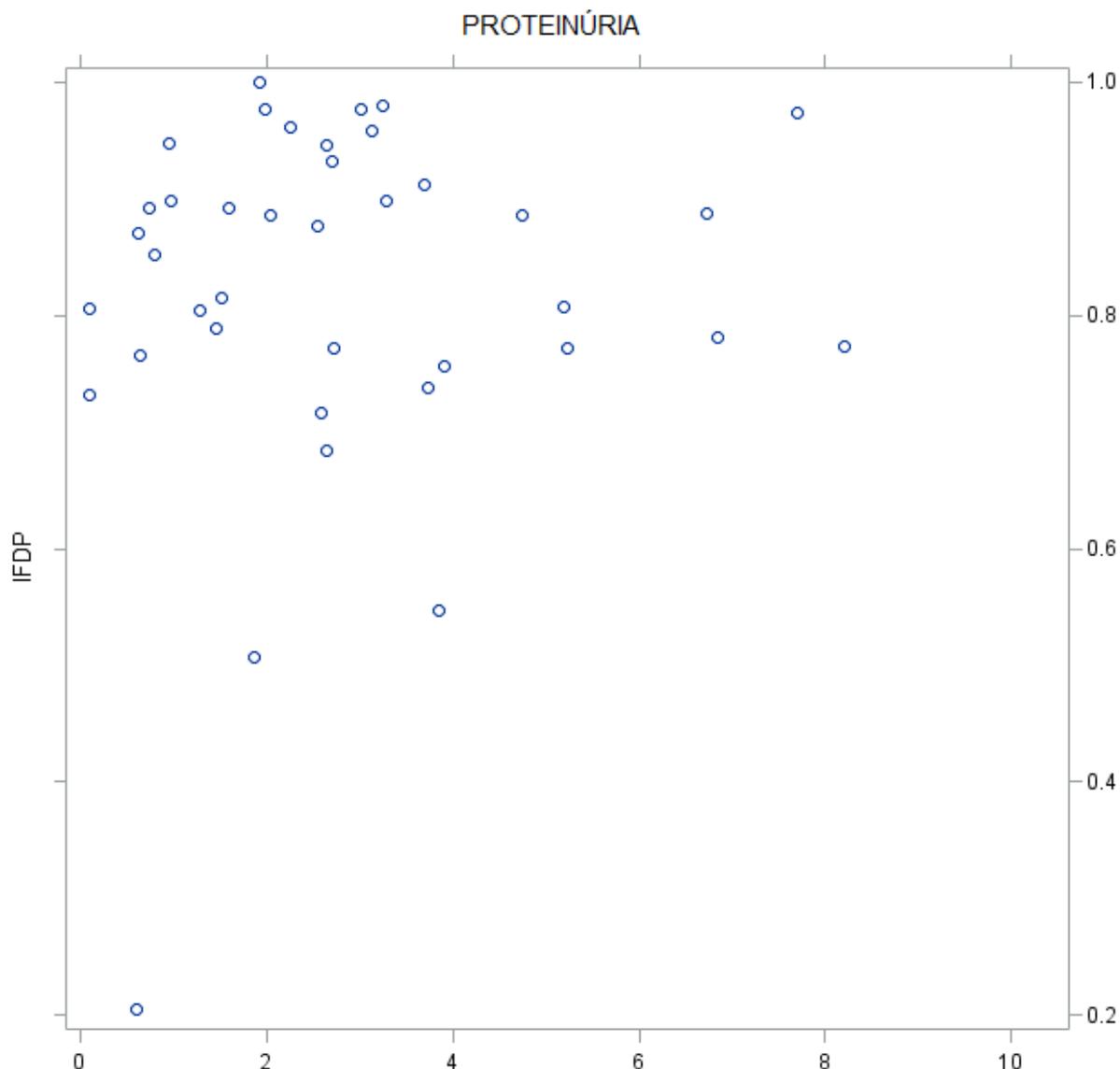
O grupo foi, ainda, subdividido entre pacientes que iniciaram o estudo com  $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  e  $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Tal divisão apresentou diferenças significativas com relação à presença de hipertensão arterial sistêmica ( $p$  0,028), valor da PAM inicial ( $p$  0,004), escore T ( $p < 0,0001$ ), subgrupo de PAM ( $p$  0,0074), subgrupo de proteinúria ( $p$  0,0034) e evolução para DRCT ( $p < 0,0001$ ) entre os grupos analisados, como mostra a Tabela 4.

**Tabela 4.** Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas dos pacientes com nefropatia por IgA que iniciaram estudo com TFGe < 30 ou ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

| Variável  | TFGe < 30<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n=17) | TFGe ≥ 30<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n=50) | p-valor                       |
|---|---|---|-------------------------------|
| Idade (média ± DP; anos)                                | 36,9 ± 13,1                                       | 33,7 ± 12,4                                       | 0,29 <sup>1</sup>             |
| Gênero masculino [n, (%)]                               | 9 (52,9)  | 29 (58,0)   | 0,72 <sup>2</sup>             |
| <b>HAS [n, (%)]</b>                                     | <b>16 (94,1)</b>                                  | <b>33 (66,0)</b>                                  | <b>0,028<sup>3</sup></b>      |
| Dislipidemia [n, (%)]                                   | 3 (17,6)  | 11 (22,0)   | 1,00 <sup>3</sup>             |
| Obesidade [n, (%)]                                      | 2 (13,3)  | 12 (26,7)   | 0,48 <sup>3</sup>             |
| <b>PAM (média ± DP; mmHg)</b>                           | <b>117 ± 18</b>                                   | <b>103 ± 17</b>                                   | <b>0,004<sup>1</sup></b>      |
| <b>TFGe (média ± DP;<br/>ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> | <b>16,4 ± 6,7</b>                                 | <b>79,3 ± 38,2</b>                                | <b>&lt;0,0001<sup>1</sup></b> |
| Albumina (média ± DP; g/dl)                             | 3,3 ± 0,6   | 3,5 ± 0,8   | 0,093 <sup>1</sup>            |
| Proteinúria (média ± DP;<br>g/24h ou g/g creatinúria)   | 3,6 ± 1,6   | 3,1 ± 2,4   | 0,15 <sup>1</sup>             |
| Hematúria ≥ 30 células/campo<br>[n, (%)]                | 10 (58,8)   | 35 (70,0)   | 0,40 <sup>2</sup>             |
| Escore mesangial (média ±<br>DP)                        | 0,8 ± 0,5   | 0,7 ± 0,5   | 0,30 <sup>1</sup>             |
| M [n, (%)]  |   |   | 0,84 <sup>2</sup>             |
| 0   | 7 (41,2)  | 22 (44,0)   |                               |
| 1   | 10 (58,8)   | 28 (56,0)   |                               |
| E [n, (%)]  |   |   | 0,48 <sup>3</sup>             |
| 0   | 13 (76,5)   | 42 (84,0)   |                               |
| 1   | 4 (23,5)  | 8 (16,0)  |                               |
| S [n, (%)]  |   |   | 0,53 <sup>3</sup>             |
| 0   | 3 (17,6)  | 15 (30,0)   |                               |
| 1   | 14 (82,4)   | 35 (70,0)   |                               |
| <b>T [n, (%)]</b>                                       |   |   | <b>&lt;0,0001<sup>3</sup></b> |
| <b>0</b>  | <b>1 (5,9)</b>                                    | <b>31 (62,0)</b>                                  |                               |
| <b>1</b>  | <b>6 (35,3)</b>                                   | <b>12 (24,0)</b>                                  |                               |
| <b>2</b>  | <b>10 (58,8)</b>                                  | <b>7 (14,0)</b>                                   |                               |
| IFDP (média ± DP)                                       | 0,9 ± 0,1   | 0,8 ± 0,2   | 0,33 <sup>1</sup>             |
| <b>Subgrupo PAM [n, (%)]</b>                            |   |   | <b>0,0074<sup>3</sup></b>     |
| <b>1</b>  | <b>8 (47,1)</b>                                   | <b>42 (84,0)</b>                                  |                               |
| <b>2</b>  | <b>9 (52,9)</b>                                   | <b>8 (16)</b>                                     |                               |
| <b>Subgrupo Proteinúria [n,<br/>(%)]</b>                |   |   | <b>0,0034<sup>2</sup></b>     |
| <b>1</b>  | <b>2 (13,3)</b>                                   | <b>26 (53,1)</b>                                  |                               |
| <b>2</b>  | <b>8 (53,3)</b>                                   | <b>20 (40,8)</b>                                  |                               |
| <b>3</b>  | <b>5 (33,3)</b>                                   | <b>3 (6,1)</b>                                    |                               |
| Corticoide [n, (%)]                                     | 6 (35,3)  | 14 (28,0)   | 0,57 <sup>2</sup>             |
| <b>DRCT [n, (%)]</b>                                    | <b>16 (94,1)</b>                                  | <b>11 (22,0)</b>                                  | <b>&lt;0,0001<sup>2</sup></b> |

Abreviações: TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; n, número de pacientes; DP, desvio-padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; PAM, pressão arterial média; M, hiperplasia mesangial; E, hiperplasia endocapilar; S, glomerulosclerose segmentar; T, fibrose intersticial/atrofia tubular; IFDP, índice de fusão e destaque podocitário; DRCT, doença renal crônica terminal. Testes estatísticos empregados: <sup>1</sup> Mann-Whitney, <sup>2</sup> Qui-quadrado, <sup>3</sup> Exato de Fisher.

Foi feita nova correlação entre proteinúria e IFDP somente nos pacientes que iniciaram o estudo com TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, porém esta permaneceu não significativa com p 0,6368, como mostra a Figura 7.



**Figura 6.** Correlação entre proteinúria (em g/24h ou g/g de creatininúria) e o índice de fusão e/ou destaque podocitário (IFDP) nos pacientes com taxa de filtração glomerular estimada  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Receberam tratamento com BSRAA 57 pacientes, glicocorticoides 20 pacientes e agentes citotóxicos (ciclofosfamida) somente 3 pacientes. O grupo foi subdividido entre tratados e não-tratados com glicocorticoides e analisadas diferenças entre variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas de apresentação inicial e de evolução dos pacientes com NlgA. Foram significativas as variáveis idade (p 0,031), albumina sérica (p 0,0011), proteinúria inicial (p 0,005) e o escore E (p 0,0042), como mostrado na tabela 5.

**Tabela 5.** Comparação de variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas em pacientes com nefropatia por IgA tratados e não-tratados com glicocorticoides

| Variável  | Sem corticoide<br>(n=47) | Com corticoide<br>(n=20) | p-valor                   |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Idade (média ± DP; anos)</b>                           | <b>36,6 ± 12,8</b>       | <b>29,7 ± 10,7</b>       | <b>0,031<sup>1</sup></b>  |
| Gênero masculino [n, (%)]                                 | 29 (61,7)                | 9 (45,0)                 | 0,21 <sup>2</sup>         |
| HAS [n, (%)]  | 35 (74,5)                | 14 (70,0)                | 0,71 <sup>2</sup>         |
| Dislipidemia [n, (%)]                                     | 10 (21,3)                | 4 (20,0)                 | 1,00 <sup>3</sup>         |
| Obesidade [n, (%)]  | 10 (24,4)                | 4 (21,1)                 | 1,00 <sup>3</sup>         |
| PAM (média ± DP; mmHg)                                    | 107 ± 20                 | 104 ± 13                 | 0,77 <sup>1</sup>         |
| TFGe (média ± DP; ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )            | 61,4 ± 37,3              | 67,9 ± 55,2              | 1,00 <sup>1</sup>         |
| <b>Albumina (média ± DP; g/dl)</b>                        | <b>3,7 ± 0,6</b>         | <b>3,0 ± 0,8</b>         | <b>0,0011<sup>1</sup></b> |
| <b>Proteinúria (média ± DP; g/24h ou g/g creatinúria)</b> | <b>2,6 ± 1,7</b>         | <b>4,5 ± 2,6</b>         | <b>0,005<sup>1</sup></b>  |
| Hematúria ≥ 30 células/campo [n, (%)]                     | 31 (66,0)                | 14 (70,0)                | 0,75 <sup>2</sup>         |
| Escore mesangial (média ± DP)                             | 0,6 ± 0,4                | 0,9 ± 0,6                | 0,23 <sup>1</sup>         |
| M [n, (%)]  |                          |                          | 0,72 <sup>2</sup>         |
| 0   | 21 (44,7)                | 8 (40,0)                 |                           |
| 1   | 26 (55,3)                | 12 (60,0)                |                           |
| <b>E [n, (%)]</b>   |                          |                          | <b>0,0042<sup>3</sup></b> |
| <b>0</b>  | <b>43 (91,5)</b>         | <b>12 (60,0)</b>         |                           |
| <b>1</b>  | <b>4 (8,5)</b>           | <b>8 (40,0)</b>          |                           |
| S [n, (%)]  |                          |                          | 0,82 <sup>2</sup>         |
| 0   | 13 (27,7)                | 5 (25,0)                 |                           |
| 1   | 34 (72,3)                | 15 (75,0)                |                           |
| T [n, (%)]  |                          |                          | 0,80 <sup>2</sup>         |
| 0   | 22 (46,8)                | 10 (50,0)                |                           |
| 1   | 12 (25,5)                | 6 (30,0)                 |                           |
| 2   | 13 (27,7)                | 4 (20,0)                 |                           |
| IFDP (média ± DP)   | 0,8 ± 0,2                | 0,8 ± 0,1                | 0,92 <sup>1</sup>         |
| Subgrupo PAM [n, (%)]                                     |                          |                          | 0,51 <sup>2</sup>         |
| 1   | 34 (72,3)                | 16 (80,0)                |                           |
| 2   | 13 (27,7)                | 4 (20,0)                 |                           |
| Subgrupo Proteinúria [n, (%)]                             |                          |                          | 0,40 <sup>2</sup>         |
| 1   |                          |                          |                           |
| 2   | 19 (43,2)                | 9 (45,0)                 |                           |
| 3   | 21 (47,7)                | 7 (35,0)                 |                           |
| 4   | 4 (9,1)                  | 4 (20,0)                 |                           |
| Corticoide [n, (%)]                                       | 6 (35,3)                 | 14 (28,0)                | 0,57 <sup>2</sup>         |
| DRCT [n, (%)]   | 20 (42,6)                | 7 (35,0)                 | 0,56 <sup>2</sup>         |

Abreviações: TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; n, número de pacientes; DP, desvio-padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; PAM, pressão arterial média; M, hiperplasia mesangial; E, hiperplasia endocapilar; S, glomeruloesclerose segmentar; T, fibrose intersticial/atrofia tubular; IFDP, índice de fusão e destaque podocitário; DRCT, doença renal crônica terminal. Testes estatísticos empregados: <sup>1</sup> Mann-Whitney, <sup>2</sup> Qui-quadrado, <sup>3</sup> Exato de Fisher.

Subdividindo os pacientes em estágios de doença renal crônica (DRC) de acordo com a TFG<sub>e</sub> inicial e a classificação do KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), evoluíram com DRCT 9,5% dos pacientes em estágio I, 18,2% em estágio II, 33,3% em estágio IIIa, 41,7% em estágio IIIb e 90,0% em estágio IV. Neste grupo, 7 pacientes foram diagnosticados com NIgA já com DRCT, ou seja, no estágio V de DRC (Tabela 6).

**Tabela 6.** Número de pacientes que evoluíram com doença renal crônica terminal de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada inicial e estágio de doença renal crônica

| <b>Estágio de DRC</b>                                      | <b>n</b>  | <b>DRCT</b> | <b>%</b>    |
|--|-----------|-------------|-------------|
| I – TFG <sub>e</sub> ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>       | 21        | 2           | 9,5         |
| II – TFG <sub>e</sub> 60 – 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | 11        | 2           | 18,2        |
| IIIa – TFG <sub>e</sub> 45 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 6         | 2           | 33,3        |
| IIIb – TFG <sub>e</sub> 30 – 44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 12        | 5           | 41,7        |
| IV – TFG <sub>e</sub> 15 – 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | 10        | 9           | 90,0        |
| V – TFG <sub>e</sub> < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>       | 7         | 7           | 100,0       |
| <b>Total</b>   | <b>67</b> | <b>27</b>   | <b>40,3</b> |

Abreviações: n, número de pacientes; DRCT, doença renal crônica terminal; TFG<sub>e</sub>, taxa de filtração glomerular estimada.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 4,5 anos. Houve apenas um óbito no grupo, em decorrência de complicações de miocardiopatia grave não relacionada à doença renal.

## 6 DISCUSSÃO

Houve predominância do gênero masculino (56,7%) nesse grupo, semelhante a outras coortes no Brasil (47), Ásia (9), Europa (31,48), Estados Unidos (33) e ao grupo que deu origem à classificação de Oxford (21). A idade média ao diagnóstico foi de  $34,5 \pm 12,5$  anos, próximo ao que foi descrito no estudo original de Oxford (21).

A maioria dos pacientes (52,2%) apresentava perda de função renal ao diagnóstico, definida como TFGe menor do que  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Como esperado, tal fato foi associado à evolução para DRCT, por análise univariada ( $p 0,0003$ ) e multivariada ( $p 0,001$ ). Além disso, 52,2% das biópsias renais apresentaram escore T1 ou T2 e somente 2,9% dos pacientes com doença crescêntica, sugerindo NlgA em estágios avançados de cronicidade. Provavelmente a biópsia renal foi indicada tardiamente nesse grupo, ou porque os pacientes demoraram a ser encaminhados ao nefrologista ou por apresentarem alterações urinárias assintomáticas, o que postergou a indicação de biópsia e diagnóstico de NlgA. Nosso grupo partilha da opinião de serviços como Reino Unido, Canadá e Estados Unidos, locais onde as biópsias renais são reservadas aos casos de proteinúria  $> 1 \text{ g/24h}$  mantida, apesar do tratamento com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pelo menos 6 meses, ou com piora de função renal (5,8).

Nosso grupo obteve níveis de proteinúria mais elevados que outras coortes na Europa, Canadá, Austrália (14), Noruega (48), China (11), Japão (38), porém semelhante a outro grupo brasileiro (47). Neste grupo, 26,86% dos pacientes apresentaram-se com síndrome nefrótica, mostrando que pacientes com maior gravidade compuseram parte não desprezível da amostra estudada. Wyatt et al consideram que a síndrome nefrótica é incomum à apresentação, exceto nos pacientes com características patológicas de doença de lesão mínima à biópsia renal (9) e Barrat et al descreve que a proteinúria pode ser severa o suficiente para causar síndrome nefrótica, porém somente em uma minoria dos casos (2). Nosso achado provavelmente é explicado pela mesma razão já exposta de indicação de BR em nosso serviço. Apesar de a proteinúria no momento do diagnóstico não ter se correlacionado com evolução para DRCT, a proteinúria durante o seguimento de  $1,0\text{-}4,0 \text{ g/24h}$  e  $\geq 4,0 \text{ g/24h}$  se associou com DRCT ( $p 0,01$  e  $p 0,005$ , respectivamente).

PAM no momento da biópsia e durante o seguimento se correlacionou com DRCT (p 0,002 e 0,02, respectivamente). Nossos dados corroboram outros estudos que mostraram que TFGe, proteinúria e PAM como fatores de risco para DRCT em pacientes com NlgA (5,7,9,11,14,30,31,38).

Ao dividirmos o grupo entre pacientes que iniciaram com TFGe < 30 ou  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, não foi possível verificar separadamente fatores de risco para evolução para DRCT nesses subgrupos pelo número reduzido de pacientes. No entanto, foi possível notar que os fatores de risco já expostos (proteinúria, PAM e TFG) são as variáveis que apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, não só à avaliação inicial, como durante o período de acompanhamento.

Hematúria micro ou macroscópica esteve presente em 45 pacientes (67,1%). Nesse grupo, ausência de hematúria se correlacionou com DRCT (p 0,03, OR 3,145). Entretanto, os estudos disponíveis com relação a hematúria são controversos, visto que relatos da China (11) e do Japão (49) mostram desfechos favoráveis com hematúria macroscópica, enquanto outro estudo japonês não encontrou correlação entre hematúria e DRCT (38).

Vários estudos validaram o escore MEST da classificação de Oxford em conjunto com variáveis clínicas em diferentes populações (22,25–29,39,50,51). O maior deles, o VALIGA (*Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments*) (22), proporcionou validação do estudo original de Oxford numa coorte europeia ampla em diversas apresentações da doença, visto não ter havido restrição quanto à TFG ou proteinúria iniciais para inclusão no estudo. Nessa coorte, as lesões M, S e T independentes predisseram perda progressiva de função renal e pior sobrevida renal, sendo que as lesões M e T mantiveram significância inclusive nos pacientes com TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A combinação das lesões M, S e T com variáveis clínicas aumentaram significativamente a capacidade de prever progressão somente nos que não receberam imunossupressão, visto que o valor da classificação MEST mostrou-se reduzida em pacientes tratados com glicocorticoides ou outros imunossupressores. Embora outros estudos (21,25) tenham mostrado associação entre proliferação endocapilar (escore E) e terapia imunossupressora, o mesmo não ocorreu no VALIGA, provavelmente pelo uso difundido de BSRAA e glicocorticoides prévio à biópsia renal nesses pacientes.

Estudo de validação conduzido na França por Alarmitine E et al (27) incluiu 183 pacientes com média de seguimento de 68 meses. Foram excluídos somente os pacientes com número de glomérulos inferior a 8 nas biópsias renais. Elevação da creatinina em duas vezes ocorreu em 20% dos pacientes e evolução para DRCT em 16%. Por análise univariada, fibrose intersticial/atrofia tubular ( $p < 0,001$ ), glomeruloesclerose segmentar ( $p = 0,003$ ) e hiper celularidade endocapilar ( $p = 0,007$ ) foram fortemente associados com sobrevida renal. Pela análise multivariada, somente a variável TFGe concomitante ao diagnóstico foi significativa. Refazendo a análise multivariada utilizando somente as variáveis histológicas, somente fibrose intersticial/atrofia tubular associaram-se com o desfecho renal. Os dados desse estudo são semelhantes aos encontrados no nosso grupo, no qual somente fibrose intersticial/atrofia tubular (escore T) mostrou associação com DRCT ( $p 0,0008$  para T1 e  $p 0,0001$  para T2) e somente TFGe inicial mostrou correlação com desfecho renal na análise multivariada.

Estudos prévios mostraram interações entre proliferação endocapilar e tratamento imunossupressor (21,23,24). Nossa análise corroborou tal achado, visto que no grupo que fez uso de glicocorticoides, foi vista associação com o escore E da classificação de Oxford, com níveis mais elevados de proteinúria e reduzidos de albumina sérica, denotando doença mais ativa. Entretanto, não foi avaliada resposta à terapia proposta.

Não foram incluídas as lesões extracapilares (crescentes) na análise, pois apesar de 20,8% dos pacientes apresentarem crescentes, somente 7,4% apresentavam crescentes celulares e 2,9% mostravam doença crescêntica.

Os estudos mais recentes têm focado em análise ultraestrutural em busca de alterações podocitárias que possam predizer desfecho renal ou que tenham correlação com proteinúria (40–46), visto já estar bem estabelecido que a proteinúria apresenta correlação com prognóstico renal. Apesar de alguns grupos terem demonstrado correlação de proteinúria com fusão podocitária (43,44) e de podocitopenia com glomeruloesclerose, dano à permeabilidade seletiva e à TFG (42), outros não encontraram correlação alguma. Um estudo conduzido por patologistas holandeses não encontrou relação entre extensão de fusão podocitária e nível de proteinúria (52). Em outra coorte com 161 pacientes com NlgA nos Estados Unidos, foi concluído que a fusão podocitária (FP) é comum na NlgA. No entanto, não houve correlação entre FP e proteinúria. Aparentemente FP é o reflexo de outros

mecanismos patológicos e seu significado na fisiopatologia da NlgA ainda requer investigação (53).

Este foi o primeiro estudo brasileiro que incluiu análise ultraestrutural de pacientes com NlgA. A maioria dos nossos pacientes apresentaram fusão e/ou destaque podocitários difusos. Uma vez que não foi encontrada correlação com proteinúria, provavelmente há outros fatores influenciando tal alteração. Vale ressaltar, ainda, que pode não ter sido vista correlação das alterações podocitárias com o desfecho renal pela questão da indicação tardia de biópsia renal, não se podendo afirmar, portanto, que talvez num estágio mais inicial da doença não seria possível visualizar tal associação. Os grupos que encontraram associações positivas, são aqueles que costumam indicar biópsia renal mais precocemente, com alterações urinárias assintomáticas.

As falhas do nosso estudo incluíram a análise da técnica de ME somente em parte dos pacientes e não ter avaliado resposta à terapia imunossupressora nos pacientes que usaram glicocorticoides.

## 7 CONCLUSÃO

Pressão arterial, proteinúria e taxa de filtração glomerular são as variáveis clínicas mais importantes na predição de desfecho renal na NlgA, não somente no momento do diagnóstico, mas também durante o período de seguimento. Fibrose intersticial e atrofia tubular (escore T), foi a única variável histológica da classificação de Oxford que se correlacionou com evolução para doença renal crônica terminal, sendo que proliferação endocapilar (E) esteve mais presente nos pacientes em que foi indicada a terapia com glicocorticoides. Fusão e destaque podocitário foram alterações vistas difusamente em nossos pacientes, mas não apresentaram correlação com proteinúria ou evolução para DRCT, não se podendo descartar que em estágios mais iniciais da doença tal associação não pudesse ser vista.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Barbour SJ, Reich HN. Risk Stratification of Patients With IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. Elsevier Inc.; 2012;59(6):865–73.
2. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2088–97.
3. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts ISD. Immunostaining findings in IgA nephropathy: Correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(January):2533–6.
4. Coppo R, Feehally J, Glassock RJ. IgA nephropathy at two score and one. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2010;77(3):181–6.
5. Donadio, James V., Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2002;347(10):738–48.
6. Feehally J, Cameron JS. IgA Nephropathy: Progress Before and Since Berger. *Am J Kidney Dis*. Elsevier Inc.; 2011;58(2):310–9.
7. Cai GY, Chen XM. Immunoglobulin a nephropathy in China: Progress and challenges. *Am J Nephrol*. 2009;30(3):268–73.
8. Julian BA, Waldo FB. IgA Nephropathy , the Most Common A Neglected Disease in the United States ? 1988;84:129–32.
9. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402–14.
10. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. Nature Publishing Group; 2014;10(8):445–54.
11. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1479–85.
12. Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1791–7.
13. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011;43(4):321–7.
14. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1541–8.
15. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3068–74.
16. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694–701.

17. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2067–72.
18. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Evolution of IgA nephropathy into anaphylactoid purpura in six cases—further evidence that IgA nephropathy and Henoch–Schonlein purpura nephritis share common pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2015;
19. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Revmatol*. 2012;20(4):5–15.
20. Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: IgA Nephropathy*. Am J Kidney Dis. National Kidney Foundation, Inc.; 2015;66(5):e35–6.
21. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534–45.
22. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86(4):828–36.
23. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2009;76(5):477–80.
24. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76(5):546–56.
25. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2011;80(3):310–7.
26. Shi SF, Wang SX, Jiang L, Lv JC, Liu LJ, Chen YQ, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(9):2175–84.
27. Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2384–8.
28. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, Masutani K, Tsuchimoto a., Noguchi H, et al. Development and Validation of a Prediction Rule Using the Oxford Classification in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2082–90.
29. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):891–9.
30. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):752–61.

31. Frimat L, Briançon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC, et al. Nephrology Dialysis Transplantation IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transpl.* 1997;12:2569–75.
32. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor Versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* National Kidney Foundation, Inc.; 2009;53(1):26–32.
33. Radford MG, Donadio J V, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(2):199–207.
34. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177–83.
35. Li PKT, Ho KKL, Szeto CC, Yu L, Lai FM-M. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese--clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):64–9.
36. Pozzi C, Sarcina C, Ferrario F. Treatment of IgA nephropathy with renal insufficiency. *J Nephrol.* Springer International Publishing; 2016;
37. Donadio J V, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1197–203.
38. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, Oshima Y, Ochi A, Kataoka H, et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLoS One.* 2014;9(3):e91756.
39. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;167–75.
40. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):231–8.
41. Asao R, Asanuma K, Kodama F, Akiba-Takagi M, Nagai-Hosoe Y, Seki T, et al. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1385–93.
42. Lemley K V., Lafayette R a., Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61(4):1475–85.
43. Choi SY, Suh KS, Choi DE, Lim BJ. Morphometric Analysis of Podocyte Foot Process Effacement in IgA Nephropathy and Its Association with Proteinuria. *Ultrastruct Pathol.* 2010;34(4):195–8.
44. Tewari R, Nada R, Rayat CS, Boruah D, Dudeja P, Joshi K, et al. Correlation of Proteinuria with Podocyte Foot Process Effacement in IgA Nephropathy: An Ultrastructural Study. *Ultrastruct Pathol.* 2015;39(2):147–51.

45. Xu L, Yang HCH-C, Hao C-MCM, Lin STS-T, Gu Y, Ma J. Podocyte number predicts progression of proteinuria in IgA nephropathy. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1241–1250.
46. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Moulonguet L, Caudwell V, Loupy A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney Int*. 2011;79:643–54.
47. Soares MF, Caldas MLR, Dos-Santos WLC, Sementilli A, Furtado P, Araújo S, et al. IgA nephropathy in Brazil: apropos of 600 cases. *Springerplus*. Springer International Publishing; 2015;4(1):547.
48. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisæter AV, Bjørneklett R. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. Elsevier Inc.; 2013;62(5):883–90.
49. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy : a nationwide 10-year prospective cohort study. 2009;(June):3068–74.
50. Roberts ISD. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(3):281–6.
51. Walsh M, Sar A, Lee D, Yilmaz S, Benediktsson H, Manns B, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):425–30.
52. van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJM, Weening JJ, Florquin S. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int*. 2004;66(5):1901–6.
53. Sharma SG, Spencer T, Gokden N. The significance of foot process effacement in immunoglobulin a nephropathy: clinicopathologic study of 161 cases with light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *Ultrastruct Pathol*. 2010;34(5):269–72.

## 9 ANEXOS

### Anexo 1 – Ficha de coleta de dados clínicos e laboratoriais

|   |
|---|
| FICHA DE COLETA DE DADOS NEFROPATIA POR IgA |
|---|

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ Sexo:  M  F Etnia: \_\_\_\_\_

Comorbidades:  HAS  Dislipidemia  Obesidade IMC: \_\_\_\_\_ (Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_)

|     | Idade | PA | Creatinina sérica | TFGe | Albumina sérica | Urina I | Proteinúria 24h ou Protcrea |
|-----|-------|----|-------------------|------|-----------------|---------|-----------------------------|
| T0  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T1  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T2  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T3  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T4  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T5  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T6  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T7  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T8  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T9  |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T10 |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T11 |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T12 |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T13 |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T14 |       |    |                   |      |                 |         |                             |
| T15 |       |    |                   |      |                 |         |                             |

Evolução para IRA?  Não  Sim Em que momento? \_\_\_\_\_

Causa da IRA: \_\_\_\_\_

Tratamento:  BSRAA  Corticóide  Outro imunossupressor Qual? \_\_\_\_\_

Outras drogas: \_\_\_\_\_

## Anexo 2 – Ficha de coleta de dados histológicos

|   | Coluna A | Total | Escore Mesangial |
|---|----------|-------|------------------|
| <b>Hipercelularidade Mesangial</b>            |          |       |                  |
| Ausente (0)                                   |          |       |                  |
| Leve (1) (4-5 células)                        |          |       |                  |
| Moderada (2) (6-7 células)                    |          |       |                  |
| Grave (3) (>8 células)                        |          |       |                  |
| Nº de glomérulos pontuáveis                   |          | A     | B                |
| Indeterminada                                 |          |       |                  |
| <b>Nº total de glomérulos</b>                 |          |       |                  |
|   | Coluna B |       |                  |
| <b>Glomérulos normais</b>                     |          |       |                  |
| <b>Esclerose segmentar</b>                    |          |       |                  |
| <b>Adesão</b>                                 |          |       |                  |
| <b>Isquemia/colapso</b>                       |          |       |                  |
| <b>Hipercelularidade Endocapilar</b>          |          |       |                  |
| Segmentar                                     |          |       |                  |
| Global  |          |       |                  |
| Duplicação da MBG                             |          |       |                  |
| Necrose                                       |          |       |                  |
| <b>Lesões extracapilares – celulares</b>      |          |       |                  |
| Foco pequeno (<10%)                           |          |       |                  |
| Crescente (10-25%)                            |          |       |                  |
| Crescente (26-50%)                            |          |       |                  |
| Crescente (>50%)                              |          |       |                  |
| <b>Lesões extracapilares – fibrocelulares</b> |          |       |                  |
| Foco pequeno (<10%)                           |          |       |                  |
| Crescente (10-25%)                            |          |       |                  |
| Crescente (26-50%)                            |          |       |                  |
| Crescente (>50%)                              |          |       |                  |
| <b>Lesões extracapilares – fibrosas</b>       |          |       |                  |
| Crescente (10-25%)                            |          |       |                  |
| Crescente (26-50%)                            |          |       |                  |
| Crescente (>50%)                              |          |       |                  |

| Escore mesangial médio (B/A)  | Columna C                    | Total     |
|---|------------------------------|-----------|
| <b>Celularidade mesangial indeterminada devido a:</b>                       |                              |           |
| Esclerose global/Esclerose segmentar avançada                               |                              |           |
| Hipercelularidade endocapilar global  |                              |           |
| Tufo glomerular retraído (isquemia/colapso)                                 |                              |           |
| Area mesangial incompleta   |                              |           |
| Somente crescentes (tipo na coluna B)                                       |                              | Columna C |
| Expansão de matriz mesangial desproporcional à hipercelularidade            |                              |           |
| Atrofia tubular (%) escore 0%, 1-5% até 5%, >5% mais próximo de 10%         |                              |           |
| Fibrose intersticial (%) escore 0%, 1-5% até 5%, >5% mais próximo de 10%    |                              |           |
| Inflamação intersticial (%) escore 0%, 1-5% até 5%, >5% mais próximo de 10% |                              |           |
| Somente áreas com cicatriz  |                              |           |
| Áreas com e sem cicatriz  |                              |           |
| Nada presente   |                              |           |
| Ausência de espessamento intimal  | Arterias interlobulares      |           |
| Espessamento intimal < média  |                              |           |
| Espessamento intimal > média  |                              |           |
| Nada presente   |                              |           |
| Ausência de espessamento intimal  | Arterias arqueadas e maiores |           |
| Espessamento intimal < média  |                              |           |
| Espessamento intimal > média  |                              |           |
| Ausente   |                              |           |
| 1-25% das arteriolas  | Hialinose arteriolar         |           |
| 26-50% das arteriolas   |                              |           |
| >50% das arteriolas   |                              |           |