



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA
GLOMERULAR: ASPECTOS HISTOLÓGICOS E PAPEL DA
NECROSE TUBULAR AGUDA**

MARIA BRANDÃO TAVARES

**Salvador – Bahia – Brasil
2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

MARIA BRANDÃO TAVARES

**INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA
GLOMERULAR: ASPECTOS HISTOLÓGICOS E PAPEL DA
NECROSE TUBULAR AGUDA**

**Orientador: WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS
Co-orientador: REINALDO PESSÔA MARTINELLI**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Patologia Experimental

**Salvador – Bahia – Brasil
2011**

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA
GLOMERULAR: ASPECTOS HISTOLÓGICOS E PAPEL DA NECROSE
TUBULAR AGUDA

MARIA BRANDÃO TAVARES

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA

Washington L. C. dos Santos
Pesquisador Titular
CPqGM - Fiocruz

“TANTAS VEZES PENSAMOS TER CHEGADO. TANTAS VEZES É PRECISO IR ALÉM”

FERNANDO PESSOA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Dr. Washington Luis Conrado dos Santos pela oportunidade e confiança. Eterna gratidão desta humilde mestrandia por esses anos de aprendizado imensurável.

A minha família, em especial meu esposo Tiago pelo incentivo, companheirismo, compreensão e todo apoio nesta jornada

A meus pais que são meus exemplos de perseverança, dedicação e amor

Dr. Reinaldo Martinelli, sempre disponível a ajudar e por ser sempre uma fonte aberta de sabedoria

A Dra. Maria da Conceição Chagas, que contribuiu com a análise estatística

A Dr. Marco Antônio Silveira pelo apoio e ajuda na parte estatística

Aos serviços de nefrologia dos Hospitais Ana Nery, Santo Antônio e Hospital geral Roberto Santos

Aos meus preceptores na Residência de Nefrologia que foram peças fundamentais na minha formação

A amiga Maria Carolina de Carvalho Reis, que contribuiu de forma tão incondicional para que eu pudesse completar esta jornada

Às estudantes Carol Gil e Reyla Tarita pela ajuda na coleta de dados

A Joselli e Micely pela amizade, incentivo, ajuda e por tornar o convívio na FIOCRUZ tão agradável

Aos amigos e colegas do Laboratório de Patologia e Bio-Intervenção pelos bons momentos de distração e por compartilhar seus conhecimentos

Ao CNPq, pela bolsa de mestrado.

À Fiocruz e ao CPqGM, pela infra-estrutura física e pessoal que possibilitaram a execução dos experimentos desta dissertação.

Todos os laboratórios e funcionários do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	6
.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMO	13
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Aspectos gerais das doenças glomerulares	16
2.2. Insuficiência Renal Aguda (IRA)	18
2.3. Necrose Tubular Aguda (NTA).....	20
2.4. A insuficiência renal aguda nas doenças glomerulares.....	21
3. HIPÓTESE	24
4. OBJETIVOS	24
4.1 Geral.....	24
4.2 Específicos	24
5. METODOLOGIA	25
5.1. Pacientes	25
5.2 Espécimes teciduais e análise histológica.....	28
5.2.1 Análise histológica: primeira etapa.....	29
5.2.2 Análise histológica: segunda etapa.....	31
5.3 Expressão e análise dos resultados.....	31
6. RESULTADOS	33
6.1 Primeira etapa.....	33
6.1.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes	33
6.1.2 Análise histológica	36
6.1.3 Acurácia e Reprodutibilidade	39
6.2 Segunda etapa.....	42
6.2.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes	42

6.2.2 Análise histológica	47
6.2.3 Correlação da intensidade de NTA com IRA	48
7. DISCUSSÃO	50
8. CONCLUSÕES	59
9. REFERENCIAS	60

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Microscopia óptica na Necrose Tubular Aguda.....27**
- Figura 2. Graduação da Necrose Tubular Aguda.29**
- Figura 3. Frequência dos diferentes graus de Necrose Tubular Aguda em paciente com doenças glomerulares.35**
- Figura 4. Frequência dos diferentes graus de Necrose Tubular Aguda em adultos crianças com doenças glomerulares.36**
- Figura 5. Correlação da estimativa semiquantitativa de Necrose Tubular Aguda com análise morfométrica do número de túbulos com necrose por área de cortical renal38**
- Figura 6. Correlação da estimativa semiquantitativa de Necrose Tubular Aguda com análise morfométrica do percentual de área de cortical com necrose tubular aguda.....38**
- Figura 7. Curva ROC para Necrose Tubular Aguda avaliada por estimativa semiquantitativa em biópsias renais de paciente com glomerulopatia.....46**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.* Características demográficas e clínicas dos pacientes ..33**
- Tabela 2.* Comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes com doenças glomerulares entre adultos e crianças.....34**
- Tabela 3.* Insuficiência Renal Aguda associada à intensidade de necrose tubular aguda37**
- Tabela 4.* Reprodutibilidade intraobservadores da estimativa semiquantitativa da NTA em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia.....39**
- Tabela 5.* Reprodutibilidade intraobservadores da estimativa semiquantitativa da NTA em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia com três categorias.....40**
- Tabela 6.* Características demográficas e clínicas dos pacientes ..42**
- Tabela 7.* Comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes com doenças glomerulares com e sem IRA44**
- Tabela 8.* Características histológicas nas biópsias renais de pacientes com doenças glomerulares com e sem IRA45**
- Tabela 9.* Estimativas do desempenho da análise em percentual de necrose tubular aguda em pacientes portadores de doenças glomerulares, de acordo com quatro possíveis pontos de corte.....46**

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	Área sobre a curva (do inglês A rea u nder the c urve)
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GNM	Glomerulonefrite Membranosa
GNMP	Glomerulonefrite Membranoproliferativa
GNPD	Glomerulonefrite Proliferativa Difusa
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
iECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LM-GESF	Doenças do espectro Lesão Mínima – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
NTA	Necrose Tubular Aguda
ROC	Curva ROC (do inglês R eceiver o perating c haracteristic)
SNO	Síndrome Nefrótica

RESUMO

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM DOENÇA GLOMERULAR: ASPECTOS HISTOLÓGICOS E PAPEL DA NECROSE TUBULAR AGUDA. **MARIA BRANDÃO TAVARES.**

A insuficiência renal aguda é comum em pacientes com síndrome nefrótica, podendo requerer terapia de substituição renal e ser irreversível. A insuficiência renal aguda nesses pacientes pode ser precipitada por processos infecciosos, hipovolemia, drogas nefrotóxicas; entretanto na maioria dos casos a etiologia não é identificada e a insuficiência renal aguda é considerada idiopática. A necrose tubular aguda foi associada à insuficiência renal aguda em adultos com lesão mínima. O objetivo deste estudo é avaliar a correlação entre a necrose tubular aguda definida histologicamente com insuficiência renal aguda em pacientes com doença glomerular. Biópsias renais de pacientes com glomerulopatia foram analisadas quanto à intensidade da necrose tubular aguda e esses dados correlacionados com os dados clínicos e presença de insuficiência renal aguda. A análise foi realizada em duas amostras e a intensidade de necrose tubular aguda graduada de duas formas: na primeira amostra a intensidade de necrose tubular aguda foi graduada em cinco níveis de intensidade; na segunda amostra foi feita uma estimativa em percentual da área da cortical acometida. A acurácia da análise semiquantitativa na primeira amostra foi avaliada por meio da correlação com análise morfométrica relativa ao número de túbulos com características necróticas por área de cortical (Spearman $r=0,88$, $P<0,0001$) e ao percentual de área da cortical com necrose tubular aguda (Spearman $r=0,93$, $P<0,0001$). A reprodutibilidade da análise intraobservador foi regular ($\kappa=0,53$, $P<0,0001$). A primeira amostra constou de 149 casos com idade média de 21 ± 16 anos. A síndrome nefrótica esteve presente em 104 (72%) pacientes e os principais diagnósticos foram: doenças do espectro Lesão Mínima – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (45%). Necrose tubular aguda foi observada em 114 (77%) pacientes. Insuficiência renal aguda foi diagnosticada em 43 (42%) pacientes. Houve correlação positiva entre a intensidade da necrose tubular aguda e a presença de insuficiência renal ($\gamma=0,70$, $P<0,0001$). A segunda amostra foi composta por 80 pacientes com idade média 32 ± 18 anos. Síndrome nefrótica foi diagnosticada em 72 (90%) casos e os principais diagnósticos foram as doenças do espectro lesão mínima-Glomeruloesclerose segmentar e focal (54, 68%). Necrose tubular aguda foi observada em 60 (75%) pacientes e insuficiência renal aguda foi diagnosticada em 28 (35%) casos. A intensidade de necrose tubular aguda foi maior nos pacientes com ($29,1 \pm 27,7$) que nos pacientes sem insuficiência renal aguda ($5,4 \pm 5,1$, $P<0,0001$). A presença de necrose tubular aguda apresentou alta especificidade para diagnóstico de insuficiência renal aguda quando estimada em 10% da cortical representada (especificidade 96,1%, curva ROC [AUC=0,832, $P<0,0001$]). Não houve diferença entre os grupos com e sem insuficiência renal aguda em relação ao sexo, proteinúria, doença renal e albumina sérica, colesterol e triglicérides. A frequência de hipertensão arterial sistêmica foi maior no grupo com insuficiência renal aguda com idade mais elevada ($P=0,015$).

PALAVRAS CHAVE: necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica

ABSTRACT

ACUTE RENAL FAILURE IN GLOMERULAR DISEASE: HISTOLOGICAL FINDS AND ROLE OF ACUTE TUBULAR NECROSIS. **MARIA BRANDÃO TAVARES.**

Acute renal failure is common in patients with nephrotic syndrome and may require substitutive renal therapy and be irreversible. Acute renal failure in these patients may be precipitated by infection, hypovolemia and nephrotoxic drugs. However, in most cases the etiology of acute renal failure is not identified and the condition is considered idiopathic. Acute tubular necrosis was associated with acute renal failure in adults with minimal change disease. The aim of this study is to estimate the association between the histologically defined acute tubular necrosis with acute renal failure in patients with glomerular disease. Renal biopsies of patients with renal disease were analyzed for the intensity of acute tubular necrosis and these data correlated with the clinical data including presence of acute renal failure. The analysis was performed on two samples and the intensity of acute tubular necrosis was estimated in two ways: in the first sample the intensity of acute tubular necrosis was graded into five levels of intensity, in the second sample an estimate was made of the percentage of cortical area affected by acute tubular necrosis. The accuracy of the semiquantitative analysis in the first sample was evaluated by correlation with morphometric estimate of the number of necrotic tubules in a given cortical area (Spearman $r = 0.88$, $P < 0.0001$) and the percentage of cortical area with acute tubular necrosis (Spearman $r = 0.93$, $P < 0.0001$). The intraobserver reproducibility of the analysis was fair (kappa = 0.53, $P < 0.0001$). The first sample consisted of 149 cases with mean age of 21 ± 16 years. Nephrotic syndrome was present in 104 (72%) and the main diagnoses were: disease spectrum Minimal Change - Focal and Segmental glomerulosclerosis (45%). Acute tubular necrosis was observed in 114 (77%) patients. Acute renal failure was diagnosed in 43 (42%) patients. There was a positive correlation between the intensity of tubular necrosis and acute renal failure (gamma = 0.70, $P < 0.0001$). The second sample consisted of 80 patients with mean age of 32 ± 18 years. Nephrotic syndrome was diagnosed in 72 (90%) and the main diagnoses were diseases of the spectrum, Minimal Change-Focal and segmental glomerulosclerosis (54, 68%). Acute tubular necrosis was observed in 60 (75%) patients and acute renal failure was diagnosed in 28 (35%). The intensity of acute tubular necrosis was higher in patients with (29 ± 8) than in patients without acute renal failure (5 ± 5 , $P < 0.0001$). The presence of acute tubular necrosis showed high specificity for diagnosis of acute renal failure when 10% of represented cortical had necrotic tubules (96.1% specificity, ROC curve [AUC = 0.832, $P < 0.0001$]). No difference between groups with or without acute renal failure was observed in relation to gender, proteinuria, kidney disease and serum albumin, cholesterol and triglycerides. The frequency of hypertension was higher in patients with acute renal failure with higher age ($P = 0.015$).

KEY WORDS: acute tubular necrosis, acute renal failure, nephrotic syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma desordem com incidência crescente e está associada a aumento da mortalidade (CHERTOW et al., 2005; Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease--United States, 1980-2005, 2008). Além de acarretar maior custo hospitalar, é possivelmente um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência renal crônica (AMDUR et al., 2009).

A IRA é uma complicação conhecida em pacientes com síndrome nefrótica, podendo levar à necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise ou diálise peritoneal) e ser irreversível em alguns casos (RAIJ et al., 1976). O conhecimento da epidemiologia e fisiopatologia da IRA nas glomerulopatias poderia auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas visando retardar a progressão da doença renal, visto que as glomerulonefrites são a terceira causa de IRC em pacientes que estão em programa de hemodiálise (SESSO et al., 2008).

Nas doenças glomerulares, a lesão tubulointersticial crônica (fibrose intersticial, atrofia tubular) é relatada como fator prognóstico para progressão da doença renal (WALSH et al., ; CONTRERAS et al., 2005). A lesão tubular aguda esteve associada com pior prognóstico em pacientes com glomerulonefrite membranosa (WEHRMANN et al., 1989). Entretanto, a incidência da lesão tubular aguda e seu impacto em pacientes com glomerulopatia não estão elucidados.

No nosso centro, observamos que focos de necrose tubular aguda (NTA) são achados frequentes em biópsias renais de pacientes com glomerulopatias. Em alguns casos a IRA secundária à NTA levou a suspeita de glomerulonefrite rapidamente progressiva e instituição precoce de tratamento com imunossupressores.

Neste contexto, o presente estudo foi realizado para investigar a associação da lesão tubular aguda com insuficiência renal em pacientes com glomerulopatia. Nossa hipótese é de que a intensidade da necrose tubular aguda observada na microscopia óptica convencional está relacionada aos achados clínicos de insuficiência renal em pacientes com glomerulopatias. Este estudo é relevante por estabelecer bases científicas a necessidade do diagnóstico precoce da NTA nestes pacientes com IRA e glomerulopatia, evitando assim o uso desnecessário de terapêuticas agressivas com imunossupressores.

Este estudo pode contribuir também para a definição dos mecanismos de lesão tubular nas glomerulopatias e para a identificação de marcadores precoces e vias de intervenção, evitando os efeitos danosos da IRA nessa população.

Para a realização deste estudo nós avaliamos a intensidade de NTA definida histologicamente em biópsias renais de pacientes com doenças glomerulares. Os achados à histologia foram correlacionados com os dados clínicos a fim de avaliar a associação de NTA com alteração da função renal nesses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Aspectos gerais das doenças glomerulares

As doenças glomerulares são a terceira causa de insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes em programa de diálise ambulatorial no Brasil (SESSO et al,2008) e figuram entre as principais causas de morte nos Estados Unidos. Apesar da queda na incidência de IRC secundária à glomerulonefrite, dados recentes ainda apontam as doenças glomerulares como terceira causa de IRC também nos Estados Unidos (Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease--United States, 1980-2005, 2008).

As glomerulopatias são classificadas em primárias ou secundárias, estas quando são associadas a doenças sistêmicas (Ex.: Lúpus Eritematoso Sistêmico), infecciosas (Ex.: glomerulonefrite associada à hepatite B ou C) ou neoplásicas, por exemplo. Os estudos demonstram uma maior prevalência das glomerulopatias primárias, sendo a Nefropatia por IgA predominante em alguns países da Europa, Ásia e Estados Unidos (PESCE & SCHENA), prevalecendo no Brasil a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (POLITO et al.).

As principais manifestações clínicas das doenças glomerulares são proteinúria isolada, hematúria persistente ou recorrente, e as síndromes nefrótica (SNO) e nefrítica (FALK, 2004). A SNO é caracterizada por proteinúria > 3,5g/dia, edema, dislipidemia e hipoproteinemia. A SNO é uma manifestação frequente em pacientes com doenças glomerulares

primárias e secundárias, e quando presente está associado a um maior risco de progressão para insuficiência renal crônica (DONADIO et al., 1988; RYDEL et al., 1995). Ademais, diversas complicações são relatadas decorrentes da SNO, como infecções, eventos trombóticos, dislipidemias e insuficiência renal aguda (IRA) (KODNER, 2009). A síndrome nefrítica, comumente encontrada nas glomerulonefrites proliferativas, tem como principais achados a hematúria, hipertensão e insuficiência renal, podendo ocorrer concomitante com a SNO.

O tratamento das glomerulonefrites, quando indicado, é baseado no uso de corticóides e imunossupressores. Diversos efeitos colaterais e complicações são relatados com o uso destas medicações, entre elas, alterações estéticas como acne e estrias, diabetes, osteoporose, infecções graves e infertilidade (GINZLER et al., 2005; DE VRIES et al., 2007), contribuindo para maior morbidade destas patologias.

Alguns fatores prognósticos são comuns às diversas glomerulopatias, como a presença de hipertensão, nível sérico de creatinina e grau de proteinúria (WALSH et al., ; PEI et al., 1992; NAKAO et al., 2003). Histologicamente, a fibrose intersticial e lesão tubulointersticial são descritas como fatores associados à progressão de doença renal (WALSH et al., ; WEHRMANN et al., 1989; CONTRERAS et al., 2005), entretanto, o papel da lesão tubular aguda no prognóstico destes pacientes não está estabelecido.

Embora muitos trabalhos investiguem intervenções terapêuticas visando retardar a progressão da doença renal nas glomerulonefrites, e o

crescente avanço no entendimento da lesão glomerular, os mecanismos da lesão tubulointersticial nestas patologias não estão elucidados; tanto das lesões tubulointersticial crônica e aguda, quanto da fisiopatologia destas na progressão da doença renal.

2.2. Insuficiência Renal Aguda (IRA)

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é caracterizada por redução da função renal, podendo ocorrer em período de horas a dias, com consequente perda da capacidade do rim em manter a homeostase hidroeletrolítica e de excretar produtos do metabolismo uréico (THADHANI et al., 1996).

A IRA pode ser causada por fatores extrínsecos ao rim, como na obstrução do trato urinário, que é denominada IRA pós-renal, ou por diminuição da perfusão renal com manutenção da integridade dos vasos, glomérulos e túbulos renais, a IRA pré-renal. Lesões aos diversos compartimentos renais – túbulos, glomérulos, interstício, vasos – causam IRA intrínseca renal.

A IRA pré-renal e IRA intrínseca por lesão tubular isquêmica ou tóxica são responsáveis pela maioria dos casos de IRA adquirida na comunidade e em ambiente hospitalar. A Necrose Tubular Aguda (NTA) isquêmica ou tóxica é responsável por 85% dos casos de IRA intrínseca, sendo frequentemente usada na literatura como sinônimo de IRA (THADHANI et al., 1996).

A ausência de critérios bem definidos para diagnóstico de IRA acarreta grande variação da sua incidência relatada na literatura (LIANO & PASCUAL, 1996; LIANGOS et al., 2006). Os critérios utilizados variam desde pequenas elevações na creatinina sérica à necessidade de terapia substitutiva renal. Os dados de IRA são ainda menos conhecidos quando se trata da ocorrência desta na comunidade. Em estudo mais recente, a incidência de IRA na comunidade foi de 384.1 por 100.000 pessoa-ano (HSU et al., 2007).

A despeito da variação dos critérios utilizados para diagnóstico de IRA e conseqüente limitação no entendimento da sua epidemiologia, a IRA é uma patologia com incidência crescente (Hospitalization Discharge Diagnoses for Kidney Disease --- United States, 1980--2005 2008), e está associada a aumento no tempo de hospitalização, no custo hospitalar e no risco para mortalidade, mesmo com pequenos aumentos nos níveis de creatinina sérica (CHERTOW et al., 2005). Ademais, estudo recente sugere que IRA, especialmente a NTA, é fator de risco para Insuficiência Renal Crônica (AMDUR et al., 2009).

A definição de critérios para uniformizar diagnóstico de IRA é alvo de estudos recentes (BELLOMO et al., 2004; MEHTA et al., 2007) e poderá contribuir não só para o melhor entendimento da epidemiologia desta condição na população e em pacientes hospitalizados, como para avaliação do impacto das medidas terapêuticas e desempenho de novos marcadores para diagnóstico de IRA.

2.3. Necrose Tubular Aguda (NTA)

A Necrose Tubular Aguda (NTA) é a principal causa de IRA intrínseca renal. A lesão tubular pode ocorrer por agressão isquêmica ou tóxica, e com frequência tem origem multifatorial (CHRONOPOULOS et al.).

Histologicamente, a NTA é caracterizada por necrose de células tubulares com áreas de desnudamento da membrana basal tubular, aplainamento do epitélio tubular, perda da borda em escova, edema intersticial, acometendo preferencialmente as células tubulares proximais, especialmente do segmento S3, e as células do segmento espesso da alça de Henle localizados na porção externa medular (LORRAINE RACUSEN, 2007).

Entretanto, o achado de necrose de células tubulares, a despeito de estar presente nas biópsias de pacientes com lesão renal isquêmica ou tóxica, acontece apenas em alguns segmentos tubulares, não representando a profunda queda na filtração glomerular no pacientes com IRA (SOLEZ et al., 1979). Portanto, há uma dissociação entre o quadro clínico e histológico na NTA e recentemente foi proposto o uso do termo “injúria tubular aguda” que incluiria também lesões do epitélio tubular não traduzidas morfológicamente no processamento histológico de rotina.

Estudos experimentais sugerem que a lesão “subletal” com disfunção da célula tubular apresenta papel importante na fisiopatologia da IRA. Em modelo de NTA induzida por glicerol, Scherzer et al (SCHERZER et al., 1990) encontraram redução na atividade na bomba Na

-K- ATPase em ratos com NTA. A perda da polaridade das células tubulares proximais foi documentada também na lesão pós-isquêmica em rins transplantados (ALEJANDRO et al., 1995).

2.4. A insuficiência renal aguda nas doenças glomerulares

A IRA em pacientes com doenças glomerulares pode ser decorrente de lesão aos diversos compartimentos renais. As glomerulonefrites que cursam com síndrome nefrítica apresentam azotemia. Entretanto, a IRA em pacientes com alterações glomerulares mínimas que não justificariam queda na TFG é descrita na literatura há décadas.

CHAMBERLAIN e colaboradores (CHAMBERLAIN et al., 1966), em estudo publicado na década de 60, descreveram nove casos de IRA em pacientes com síndrome nefrótica. Os diagnósticos histológicos foram glomerulonefrite membranosa, alterações glomerulares mínimas, e glomerulonefrite proliferativa. Em alguns casos, a IRA foi precipitada pelo uso de drogas.

Desde então, diversos casos foram relatados de IRA em pacientes com síndrome nefrótica. Em crianças com lesão mínima a IRA pode ser precipitada por peritonite bacteriana (CAVAGNARO & LAGOMARSINO, 2000). Em alguns casos, o episódio de insuficiência renal pode ser precipitado por uso de drogas nefrotóxicas ou hipovolemia. Entretanto,

um fator precipitante não é conhecido em parte dos casos (ESPARZA et al., 1981).

A queda na TFG e oligúria em crianças com SNO foram atribuídas à hipovolemia (WHITE et al., 1970). Contudo, o papel da hipovolemia na fisiopatologia da formação do edema e na IRA em pacientes com SNO é controverso. Redução no volume plasmático renal e hipotensão não foram documentadas em crianças com recidiva da SNO (VANDE WALLE et al., 1995). Ademais, a infusão de albumina humana não esteve associada com aumento no fluxo plasmático renal (VANDE WALLE et al., 2004), podendo ser deletéria e precipitar episódios de congestão pulmonar em alguns casos (HAWS & BAUM, 1993).

Os achados histológicos pobres e incompatíveis como quadro clínico suscitaram diversos questionamentos a acerca da fisiopatologia da IRA na síndrome nefrótica. Lowenstein e colaboradores sugeriram que o edema intersticial renal – a nefrosarca – poderia ser um fator etiológico para queda da TFG, achado que seria reforçado pela resolução da IRA com uso de diurético e remoção do edema em alguns casos (LOWENSTEIN et al., 1981). Todavia, outros autores não conseguiram reproduzir este achado, falhando em restituir a função renal a despeito da remoção de grande quantidade de volume em um paciente com IRA na vigência de SNO (CAMERON et al., 2004).

Outros autores atribuíram a queda na TFG em pacientes com SNO à redução no coeficiente de filtração (Kf) da membrana basal glomerular

(VENKATASESHAN et al., 1993), ou obstrução tubular por cilindros protéicos (DRUMOND et al., 1994).

A necrose tubular aguda foi encontrada em rins de adultos com SNO e alterações glomerulares mínimas (JENNETTE & FALK, 1990). A despeito de a lesão histológica ser semelhante à encontrada em insultos isquêmicos renais, os pacientes descritos não apresentavam sinais de hipovolemia. Recentemente, a expressão de endotelina-1, um potente vasoconstritor, esteve associada com episódios de IRA em adultos com doença por lesão mínima (CHEN et al., 2005)

A IRA é uma complicação das glomerulopatias, especialmente da SNO, podendo ser grave e necessitar de terapia renal substitutiva. A fisiopatologia da IRA na SNO não está esclarecida. A literatura é controversa em relação aos achados histológicos nas biópsias renais desses pacientes. A NTA foi descrita em uma série de casos (JENNETTE & FALK, 1990), porém outros estudos não relatam alterações glomerulares ou tubulointersticiais significativas. Portanto, a definição de alterações histológicas, especialmente do compartimento tubulointersticial, associadas à alteração da função renal não estão definidas.

3. HIPÓTESE

A intensidade da necrose tubular aguda observada na microscopia óptica convencional está relacionada à alteração da função renal em pacientes com glomerulopatia.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Investigar a associação da intensidade da NTA definida histologicamente com alteração aguda da função renal em pacientes com doença glomerular.

4.2 Específicos

- I. Definir um protocolo de gradação histológica semiquantitativa para NTA
- II. Identificar e graduar semiquantitativamente a NTA em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia
- III. Correlacionar a intensidade da NTA definida semiquantitativamente com a presença de IRA definida por suspeita clínica ou alterações nos níveis séricos de creatinina.

5. METODOLOGIA

5.1. Pacientes

Este é um estudo de corte transversal, retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes com glomerulopatia, submetidos à biópsia para fins de diagnóstico nos hospitais Ana Nery, Hospital Geral Roberto Santos e Hospital Santo Antônio e encaminhadas ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - FIOCRUZ no período entre 2003 a 2009. O estudo foi realizado em duas etapas.

Na primeira etapa foi analisada uma série de casos selecionados por amostra de conveniência, observando-se os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

Critérios de inclusão:

- Disponibilidade de laminas histológicas e informações clínicas relacionadas ao diagnóstico de IRA na solicitação de biópsia;

Critérios de exclusão:

- Pacientes cuja enfermidade de base não era glomerulopatia

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos por meio do relatório de solicitação de biópsia renal. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, diagnóstico de Síndrome Nefrótica, níveis séricos de creatinina, suspeita diagnóstica de IRA e diagnóstico histológico.

Síndrome Nefrótica foi definida como proteinúria > 3,5 g em 24 horas ou diagnóstico referido pelo médico assistente na solicitação de biópsia.

IRA foi caracterizada pela dosagem de creatinina sérica > 1,2 mg/dl para crianças e mulheres, e > 1,5mg/dl para homens, ou diagnóstico referido pelo médico assistente na solicitação de biópsia. Foram consideradas crianças os pacientes com idade igual ou inferior a 16 anos.

Na segunda etapa foram analisadas as biópsias renais de pacientes submetidos à biópsia nos anos de 2008 e 2009, observando os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Disponibilidade de laminas histológicas e informações clínicas relacionadas ao diagnóstico de IRA na solicitação de biópsia ou no prontuário médico;
- Representatividade de pelo menos sete glomérulos nas secções histológicas;

Critérios de exclusão:

- Pacientes cuja enfermidade de base não era glomerulopatia
- Pacientes cujo diagnóstico histológico era: glomerulonefrite proliferativa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome hemolítico urêmica, nefrosclerose maligna, nefrosclerose benigna, glomerulonefrite esclerosante, doença renal estágio terminal;
- Pacientes cuja biópsia apresentava crescentes em qualquer número;

- Pacientes cuja biópsia apresentava percentual de fibrose intersticial maior ou igual a 30% da cortical representada.

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos por meio do relatório de solicitação de biópsia renal e do prontuário médico quando disponível. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, diagnóstico de Síndrome Nefrótica, níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol e albumina, dosagem de proteinúria em urina de 24 horas, presença de hipertensão arterial sistêmica, uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina ou de bloqueador de receptor da angiotensina, suspeita diagnóstica de IRA e diagnóstico histológico.

Síndrome Nefrótica foi definida como proteinúria > 3,5 g em 24 horas ou diagnóstico referido pelo médico assistente na solicitação de biópsia ou prontuário médico. Hipertensão Arterial Sistêmica foi definida como níveis tensionais maiores que 140 mmHg para pressão sistólica e maiores que 90 mmHg para pressão diastólica.

IRA foi caracterizada pela dosagem de creatinina sérica > 1,2 mg/dl para crianças e mulheres, e > 1,5mg/dl para homens, ou diagnóstico referido pelo médico assistente na solicitação de biópsia ou prontuário médico. Foram consideradas crianças os pacientes com idade igual ou inferior a 16 anos.

O trabalho foi conduzido de acordo com o protocolo n° 188/09 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FIOCRUZ.

5.2 Espécimes teciduais e análise histológica

Foram revistas lâminas contendo secções de biópsia renal fixadas em fluido de Bouin, embebidas e incluídas em parafina, cortadas com 2 μ m de espessura e coradas com hematoxilina e eosina. Os espécimes foram avaliados e graduados quanto à intensidade da necrose conforme descrito abaixo. As seguintes alterações foram utilizadas como evidência de necrose tubular: dilatação tubular, adelgaçamento do epitélio tubular, cilindros, edema intersticial, evidência de regeneração epitelial como hiper cromatismo celular e mitoses (Figura 1).

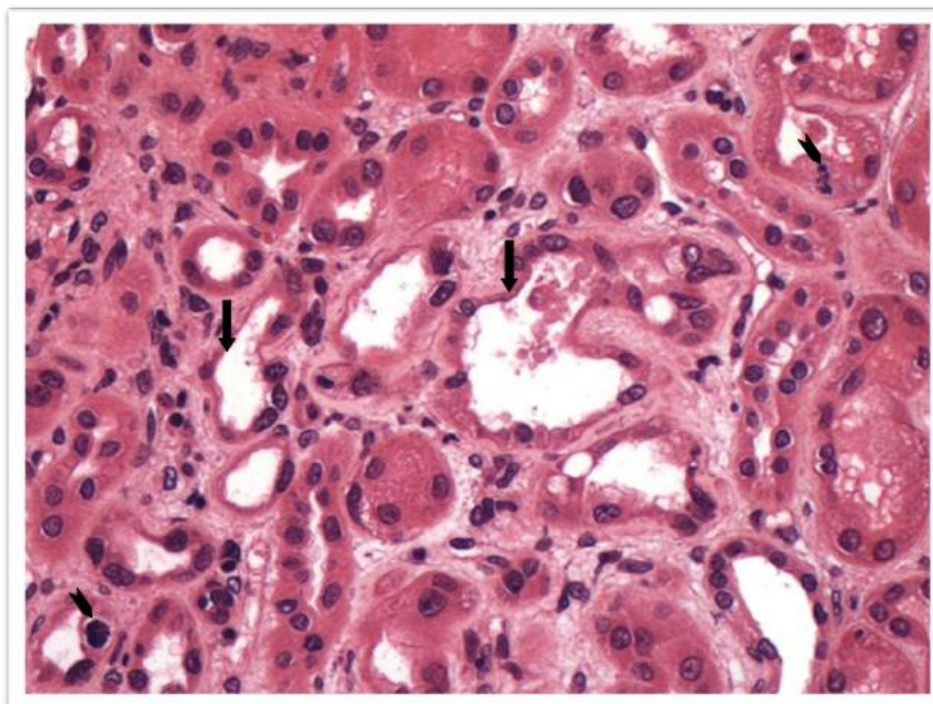


Figura 1. Microscopia óptica na Necrose Tubular Aguda. Corte histológico de biópsia renal corado pela hematoxilina eosina mostrando segmento de cortical com necrose tubular aguda. Túbulos proximais apresentando aplainamento do epitélio, dilatação e debris celulares na luz (setas). Presença de sinais de regeneração celular como núcleo hiper cromático e aumentado de volume e figura de mitose em célula epitelial tubular (cabeça de seta).

5.2.1 Análise histológica: primeira etapa

A estimativa da intensidade da NTA foi realizada através de análise semi - quantitativa utilizando um escore de intensidade conforme os seguintes parâmetros:

- a) Lesão grau zero (ausente): sem evidencia de NTA;
- b) Lesão grau 1 (rara): raros túbulos com necrose na área cortical (Figura 2a);
- c) Lesão grau 2 (pouco freqüente): pequenos agrupamentos de túbulos necróticos descontínuos na área cortical (Figura 2b);
- d) Lesão grau 3 (moderada): agrupamentos coalescentes de túbulos necróticos facilmente encontradas na área cortical (Figura 2c);
- e) Lesão grau 4 (intensa): extensas áreas de necrose tubular disseminadas em toda a córtex renal (Figura 2d).

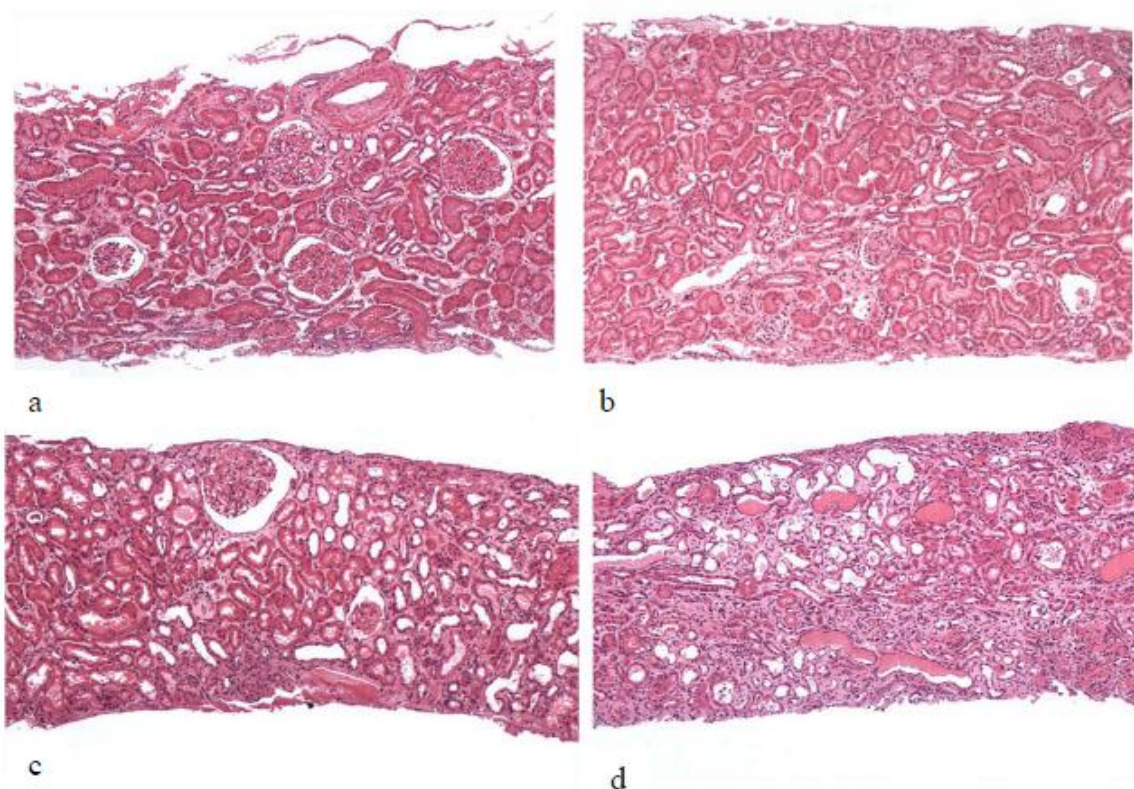


Figura 2. Graduação da Necrose Tubular. A intensidade da necrose tubular aguda foi graduada em grau 0 (ausente), a: grau 1 (rara), b: grau 2 (leve), c: grau 3 (moderada) e d: grau 4 (severa).

5.2.1.1 Acurácia e reprodutibilidade

Para avaliar a acurácia da estimativa semiquantitativa da NTA, 35 casos aleatoriamente selecionados foram submetidos à análise morfométrica, constando da contagem do número de túbulos com características necróticas por área definida de córtex renal, e 19 casos foram submetidos à análise morfométrica na qual era mensurado o percentual de área do córtex renal com NTA. Para análise, a secção de córtex renal foi fotografada com aumento de 20x, percorrendo toda sua extensão. A área de córtex renal era mensurada e posteriormente

realizada a contagem do número de túbulos necróticos ou mensuração da área com túbulos com características necróticas.

Todas as imagens foram obtidas usando uma câmera de captura acoplada a microscópio ótico (CX41, Olympus, Tóquio, Japão) e analisadas com auxílio do programa Image-Pro Plus versão 6.0 (MediaCybernetics, Bethesda, Estados Unidos).

A reprodutibilidade intra-observadores da análise histológica semiquantitativa foi estimada através da análise de 50 casos selecionados aleatoriamente que foram revistos pelos dois participantes do estudo ao menos três meses após o exame inicial.

5.2.2 Análise histológica: segunda etapa

Foi feita uma estimativa arbitrária (não morfométrica) do percentual da área do córtex renal representada na biópsia comprometida por NTA.

5.3 Expressão e análise dos resultados

Os resultados são apresentados em tabelas e gráficos de frequência e expressos como percentagem e como $\text{media} \pm \text{desvio padrão}$. Para a análise da concordância entre os diagnósticos realizados independentemente pelos patologistas as variáveis foram dicotomizadas como concordante ou discordante e testadas utilizando-se o coeficiente kappa, calculado conforme proposto por Landis e Koch (1997). A

estatística k , como medida de concordância entre dois observadores ou testes, varia de 0 a 1 com 1 indicando concordância perfeita e 0 indicando concordância esperada apenas por acaso. Tem sido proposto os seguintes padrões para descrição da intensidade de concordância para o coeficiente kappa: 0 = pobre, 0.01–0.20 = pequena, 0.21–0.39 = razoável, 0.40–0.60 = moderada, 0.61–0.80 = substancial e 0.81–1 = quase perfeita. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre análise morfométrica e a análise semiquantitativa de NTA. Para avaliar a performance diagnóstica da NTA estimada através de análise semiquantitativa do percentual de área da cortical renal com características de necrose tubular no diagnóstico de insuficiência renal, a área sob a curva (AUC: área under the curve) foi calculada através da construção de curva ROC (receiver-operating-characteristics). Os pontos de corte foram definidos arbitrariamente. O eixo y da curva mostra os verdadeiros positivos ou sensibilidade (o percentual de pacientes com IRA que apresentava NTA). O eixo x representa os falsos positivos (complemento da especificidade) (o percentual de pacientes sem IRA que apresentava NTA). Adicionalmente, a associação entre NTA e insuficiência renal foi estimada usando o teste do qui-quadrado, *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95% (95% CI). O nível crítico para significância dos resultados foi estabelecido para um $P < 0,05$. Os dados foram analisados utilizando o software Prisma 5.01 (GraphPad, San Diego, EUA) e o StataIC11.

6. RESULTADOS

6.1 Primeira etapa

6.1.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes

Um total de 198 casos foi avaliado na primeira fase do estudo. Destes casos, 18 foram excluídos por apresentarem material insuficiente para diagnóstico (representatividade da cortical insuficiente), 6 casos foram excluídos por não apresentarem tecido renal na amostra e 1 caso foi excluído devido a artefatos de fixação da amostra prejudicando a análise. As características demográficas desses pacientes estão representadas na Tabela 1. A menor idade foi de 1 ano e a maior 75 anos. Houve uma discreta predominância do sexo masculino (homens 54% vs mulheres 46%). Síndrome nefrótica foi diagnosticada em 72% dos pacientes. Os principais diagnósticos anatomopatológicos foram a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e doenças do Espectro Lesão Mínima – GESF, tendo um paciente o diagnóstico de Doença por Lesão Mínima. Alteração da função renal foi encontrada em quase metade dos pacientes (n=125, 42%).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes

Total (n)	149
Idade (anos)*	21 ± 16
Sexo	
Masculino	80 (54%)
Síndrome Nefrótica	104(72%)
Alteração da função renal (n=125)	52 (42%)
Diagnósticos histológicos	
GESF	35 (24%)
LM-GESF	31 (21%)
GNPD	12 (8%)
LES	12 (8%)
GNM	10 (7%)
GNMP	10 (7%)

Nota: * Dados expressos como média ± desvio padrão. GESF : Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, LM-GESF : doença do espectro Lesão Mínima – GESF, GNPD: Glomerulonefrite Proliferativa Difusa, LES: Glomerulonefrite lúpica, GNM: Glomerulonefrite Membranosa, GNMP: Glomerulonefrite Membranoproliferativa.

A Tabela 2 apresenta as características demográficas e clínicas da amostra quando estratificada em adulto e criança. Cinquenta e dois pacientes (36%) tinham idade igual ou inferior a 16 anos. Houve discreta predominância do sexo masculino entre os adultos, com distribuição igual entre as crianças. Não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de pacientes com síndrome nefrótica (adultos 75.8% 33vs crianças 62.7%, p=0,09) ou na freqüência de insuficiência renal entre os dois grupos (adultos 45,9% vs crianças 31,4%, p=0,14).

Tabela 2. Comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes com doenças glomerulares entre adultos e crianças.

	Adulto	Criança	p
Total	92(64%)	52(36%)	
Sexo			
Masculino	52(57%)	26(50%)	
Síndrome Nefrótica	69(76%)	32(63%)	0,099
Alteração da função renal	40(46%)	11(31%)	0,141
Diagnósticos histológicos			
GESF	17(20%)	17(33%)	
LM-GESF	21(24%)	8 (16%)	
GNPD	3 (3%)	9 (18%)	
LES	9 (10%)	2 (4%)	
GNM	9 (10%)	1 (2%)	
GNMP	9 (10%)	1 (2%)	

Nota: GESF : Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, LM-GESF : doença do espectro Lesão Mínima – GESF, GNPD: Glomerulonefrite Proliferativa Difusa, LES: Glomerulonefrite lúpica, GNM: Glomerulonefrite Membranosa, GNMP: Glomerulonefrite Membranoproliferativa.

6.1.2 Análise histológica

Necrose tubular aguda foi observada em 115 (77%) dos pacientes. As frequências dos diferentes graus de necrose tubular aguda estão ilustrados na Figura 3. Apenas 34 pacientes (23%) não apresentavam focos de necrose tubular na biópsia renal (Figura 3), sendo que em 29 (19,5%) casos a lesão tubular foi considerada de moderada a severa. O percentual de biópsias com necrose tubular aguda foi semelhante nas crianças e adultos (69,6% VS 81,8%, respectivamente), assim como a

frequência dos diferentes graus de NTA não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,41$) (Figura 4).

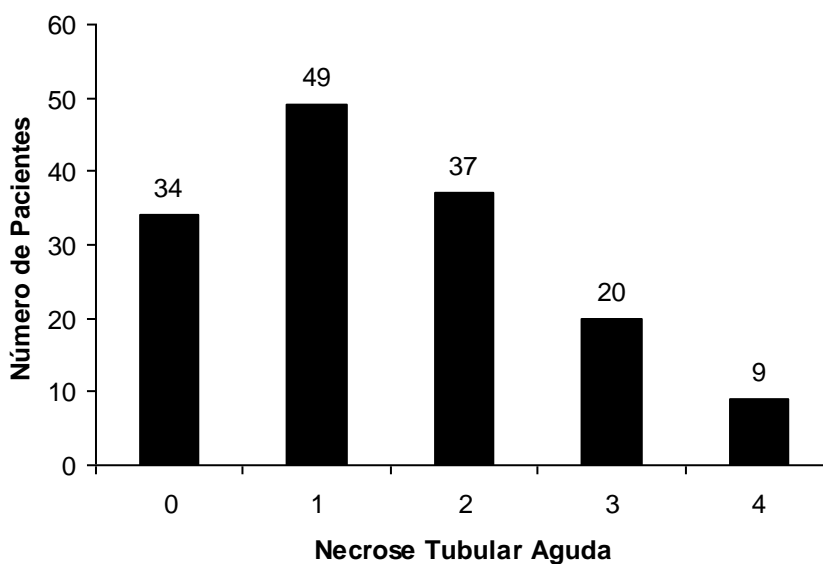


Figura 3. Frequência dos diferentes graus de necrose tubular aguda em pacientes com doenças glomerulares. Grau 0: ausente, grau 1: rara, grau 2: leve, grau 3: moderada, grau 4: severa.

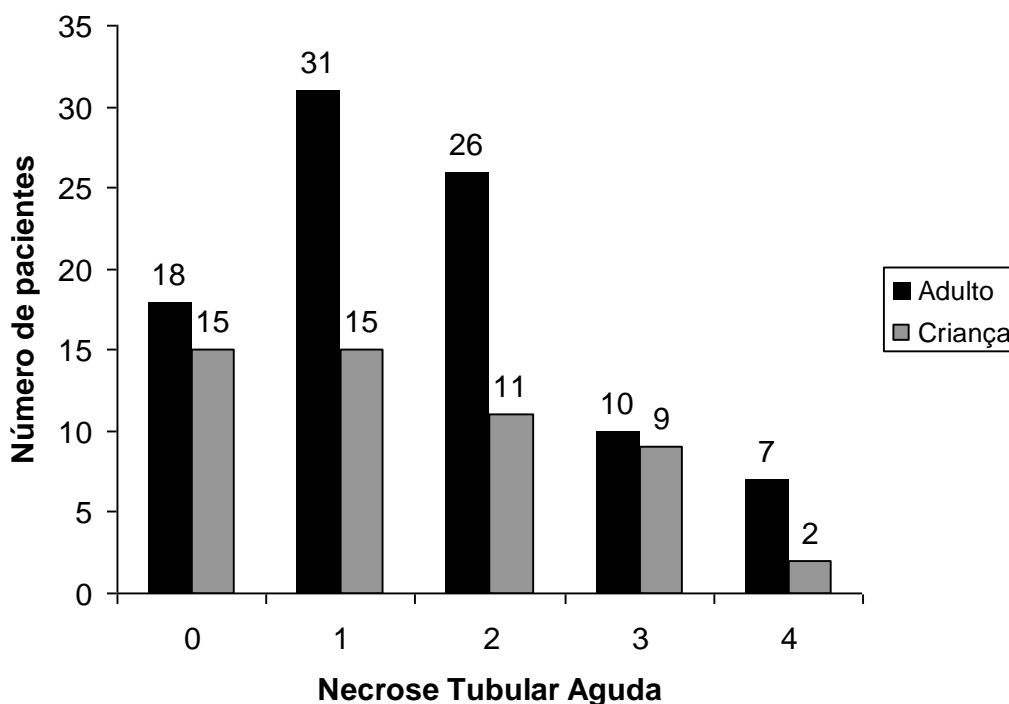


Figura 4. Frequência dos diferentes graus de necrose tubular aguda em adultos e crianças com doenças glomerulares. Grau atribuído à necrose tubular: grau 0: ausente, grau 1: rara, grau 2: leve, grau 3: moderada, grau 4: severa. $P = 0,414$

Para correlação entre intensidade de NTA e presença de insuficiência renal foram excluídos 24 casos devido a não disponibilidade dos níveis séricos de creatinina na solicitação de biópsia renal. Houve uma associação estatisticamente significativa entre a intensidade de necrose tubular aguda e alteração na função renal na amostra ($p < 0,0001$). A análise estratificada entre crianças e adultos não pode ser realizada devido ao pequeno número de pacientes com NTA estimada em grau 4 na amostra composta por crianças. A tabela 3 demonstra o risco para IRA associado com a intensidade de NTA estimada em 3 categorias (Grau 0: ausente, Grau 1: reunião das categorias 1 e 2, Grau 3: reunião das categorias 3 e 4).

Tabela 3. Insuficiência renal aguda associada à intensidade de necrose tubular aguda.

Grau atribuído à necrose tubular aguda	OR (95% IC)
Grau 1	10,7 (2,4 - 6,6) *
Grau 2	35,3 (6,6 - 189,2)*

Nota: * P < 0,0001

6.1.3 Acurácia e Reprodutibilidade

A acurácia da estimativa semiquantitativa de NTA foi definida por meio de análise morfométrica, como descrito previamente, de duas formas: uma comparando com o número de túbulos com características necróticas por área de cortical, e a outra correlacionando com o percentual de área de cortical que apresentava NTA.

Houve correlação positiva entre o número de túbulos necróticos por área de cortical com o grau de NTA dado pela estimativa semiquantitativa ($r=0,88$, $p<0,0001$), entretanto observamos que sobreposição entre os graus 1, 2 e 3 de NTA (Figura 5). A análise da correlação da gradação semiquantitativa com o percentual de área com túbulos necróticos também foi estatisticamente significativa ($r=0,93$, $p<0,0001$), sendo que nesta observa-se melhor distinção entre as diferentes classes de NTA (Figura 6).

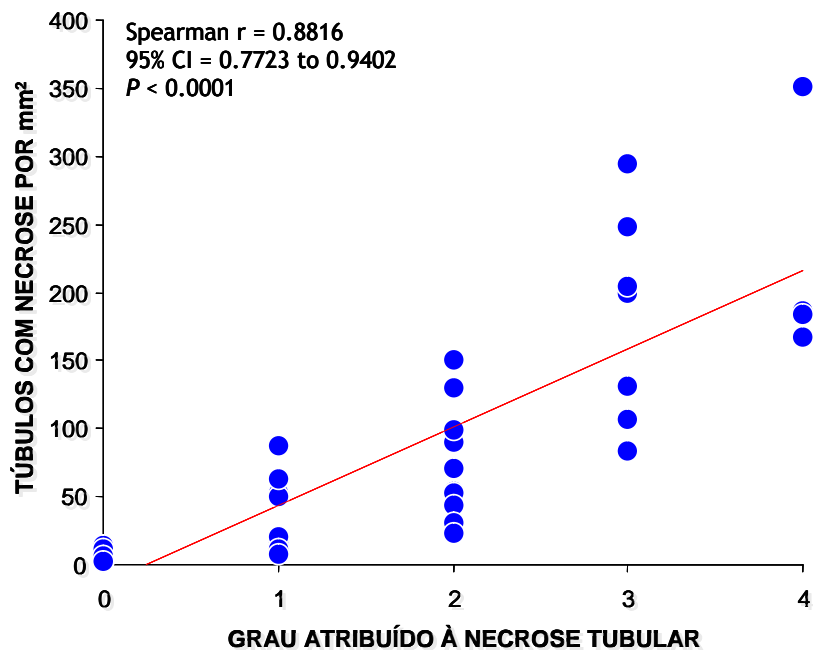


Figura 5. Correlação da estimativa semiquantitativa de necrose tubular aguda com análise morfométrica do número de túbulos com necrose por área de cortical renal.
 Grau atribuído à necrose tubular: grau 0: ausente, grau 1: rara, grau 2: leve, grau 3: moderada, grau 4: severa.

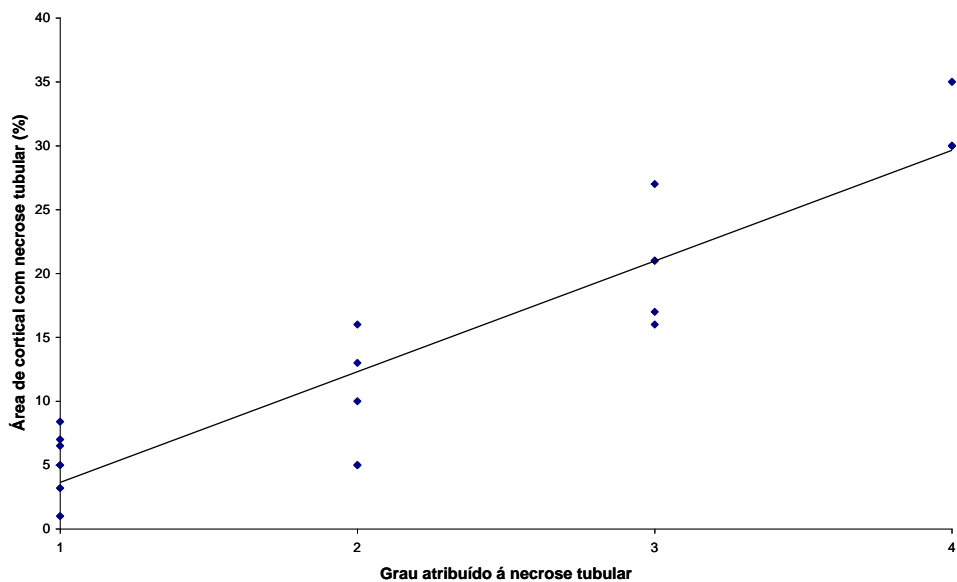


Figura 6. Correlação da estimativa semiquantitativa de necrose tubular aguda com análise morfométrica do percentual de área de cortical com necrose tubular aguda.
 Grau atribuído à necrose tubular: grau 0: ausente, grau 1: rara, grau 2: leve, grau 3: moderada, grau 4: severa.

A análise de reprodutibilidade intra-observadores da estimativa semiquantitativa de NTA, realizada através da reavaliação de 50 casos ao menos 3 meses após a primeira análise, mostrou uma concordância regular ($\kappa=0,53$, $p < 0,0001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Reprodutibilidade intraobservadores da estimativa semiquantitativa da NTA em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia.

Grau atribuído à NTA	0	1	2	3	4
0	8	1	1	0	0
1	3	9	4	0	0
2	0	2	6	4	0
3	0	0	2	2	0
4	0	0	1	1	4

Nota: Grau atribuído à NTA: 0: ausente, 1: rara, 2: leve, 3: moderada, 4: severa. Coeficiente kappa = 0.532, $p < 0.0001$. Os números representam o número de casos classificados em cada categoria em duas análises com intervalo ao menos de 3 meses entre as observações.

Houve uma melhora na concordância quando o número de categorias foi reduzida para 3 através da junção das categorias 1 com a categoria 2 e da categoria 3 com a categoria 4 ($\kappa=0,65$, $p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5. Reprodutibilidade intraobservadores da estimativa semiquantitativa da NTA com três categorias em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia.

Grau atribuído à NTA	0	1	2
0	8	2	0
1	3	21	4
2	0	3	7

Nota: Grau atribuído à NTA : 0 : ausente, 1 : leve a moderada , 2 : moderada a severa. Coeficiente kappa : 0.654, $p < 0.0001$. Os números representam o número de casos classificados em cada categoria em duas análises com intervalo ao menos de 3 meses entre as observações.

6.2 Segunda etapa

6.2.1. Características demográficas e clínicas dos pacientes

Na segunda etapa do estudo, 150 casos foram analisados, sendo que 70 casos preencheram os seguintes critérios de exclusão: 27 (18%) apresentavam lesão tubulointersticial crônica correspondente a mais que 30% da cortical representada, em 23 (15%) casos o material foi considerado insuficiente para diagnóstico (representatividade da cortical pequena, menos que 7 glomérulos na amostra, ou ausência de tecido renal), em 17 (11%) casos os dados clínicos e laboratoriais não estavam disponíveis, e as lâminas não estavam disponíveis para análise em 3 (2%) dos casos.

As características demográficas e clínicas da amostra estão representadas na tabela 6. A idade média foi de 32 ± 18 anos, 43 (54%) dos pacientes eram do sexo masculino. Síndrome nefrótica esteve presente

em 72 (90%) pacientes. A média da creatinina sérica foi $1,5 \pm 1,6$ mg/dl e IRA foi diagnosticada em 28 (35%) dos pacientes. Os principais diagnósticos histológicos foram doenças do espectro LM-GESF (35%), GESF (33%) e Glomerulonefrite Membranosa (15%). Hipertensão arterial sistêmica foi referida em mais da metade dos casos (57%) sendo que 32 (70%) dos pacientes estavam em uso de iECA ou BRA. A proteinúria em urina de 24 horas foi de 5326 ± 5117 mg, os níveis séricos de albumina $1,6 \pm 1,0$ g/dl, e os níveis séricos de colesterol e triglicérides 407 ± 170 mg/dl e 304 ± 184 mg/dl, respectivamente.

Tabela 6. Características demográficas e clínicas dos pacientes

Total (n)	80
Idade (anos)*	32 ± 18
Sexo	
Masculino	43 (54%)
Síndrome Nefrótica	72 (90%)
Insuficiência Renal Aguda	28 (35%)
Creatinina sérica (mg/dl)*	1,5 ± 1,6
Albumina sérica (g/dl) (n=66)*	1,6 ± 1,0
Colesterol sérico (mg/dl) (n=59)*	407 ± 170
Triglicérides sérico (mg/dl) (n=52)*	304 ± 184
Proteinúria (mg/24 horas) (n=56)*	5326 ± 5117
HAS (n=51)	22 (43%)
iECA/BRA (n=46)	32 (70%)
Outros (n=46)	11 (24%)
Diagnósticos histológicos	
GESF	26 (33%)
LM-GESF	28 (35%)
GNM	12 (15%)
Amiloidose	4 (5%)
GNMP	3 (3,8%)
Nefropatia por IgA	2 (2,5%)
Outros	5 (6,3%)

Nota: * Dados expressos como média ± desvio padrão. HAS : Hipertensão Arterial Sistêmica, GESF : Glomerulosclerose Segmentar e Focal, LM-GESF : doença do espectro Lesão Mínima – GESF, GNM: Glomerulonefrite Membranosa, GNMP: Glomerulonefrite Membranoproliferativa. Outros: Alterações Histológicas Mínimas, Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial, Doença por Lesão Mínima.

Vinte e oito pacientes (35%) preencheram critério para diagnóstico de IRA. A tabela 7 demonstra as características demográficas e clínicas dos pacientes com IRA comparada aos pacientes sem IRA. A média de idade foi maior no grupo com IRA em comparação aos pacientes sem IRA (39 ± 20 anos vs 29 ± 15 , respectivamente, $p=0,015$). O diagnóstico de HAS foi mais freqüente nos pacientes com IRA (69% vs 31%, $p=0,013$) assim como o uso de antihipertensivos (50% vs 13%, $p= ,006$). Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa na freqüência do uso de iECA ou BRA entre os dois grupos (IRA 71% vs 69% sem IRA, $p=0,856$). Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao sexo ($p=0,622$), níveis séricos de albumina ($p=0,162$), colesterol ($p=0,703$) e triglicérides ($p=0,118$), proteinúria de 24 horas ($p=0,772$) e diagnóstico de síndrome nefrótica ($p=0,876$).

Tabela 7. Comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes com doenças glomerulares com e sem IRA.

	Sem IRA	IRA	p
Total	52(65%)	28(35%)	
Sexo			
Masculino	29(55%)	14(50%)	0,622
Idade*	29 ± 15	39 ± 20	0,015
Síndrome Nefrótica	47(90%)	25(89%)	0,876
HAS	11(31%)	11(69%)	0,013
iECA / BRA	22(69%)	10(71%)	0,856
Outros	4(13%)	7 (50%)	0,006
Creatinina sérica (mg/dl)*	0,9 ± 0,3	2,7 ± 2,3	<0,0001
Albumina sérica (g/dl)*	1,7 ± 1,1	0,6 ± 0,9	0,162
Colesterol sérico (mg/dl)*	402 ± 173	421 ± 165	0,703
Tilgircérides (mg/dl)*	275 ± 151	391 ± 248	0,118
Proteinúria (mg/24h)*	5373 ± 5598	5229± 4061	0,772

Nota: * Dados expressos em média ± desvio padrão. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, iECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina, BRA: Bloqueador de Receptor de Angiotensina.

6.2.2 Análise histológica

O percentual de NTA foi maior nos pacientes com IRA ($29,1 \pm 27,7$ %) que nos pacientes sem IRA ($5,4 \pm 5,1$ %, $P < 0,0001$). O percentual de fibrose intersticial também foi maior nos pacientes com IRA ($7,9 \pm 9,2$ %) que nos pacientes sem IRA, ($3,5 \pm 5,1$ %, $P = 0,0384$) (Tabela 8). Os

principais diagnósticos nos dois grupos foram GESF (IRA 36% e sem IRA 31%) e doenças do espectro LM-GESF (IRA 32% e sem IRA 37%), não havendo diferença significativa em relação aos diagnósticos histológicos ($p = 0,735$).

Tabela 8. Características histológicas dos pacientes com doenças glomerulares com e sem IRA.

	Sem IRA	IRA	p
Diagnósticos histológicos			0,735
GESF	16(31%)	10(36%)	
LM-GESF	19(37%)	9 (32%)	
GNM	9 (17%)	3 (12%)	
Outros	8 (15%)	6 (21%)	
Necrose tubular aguda (%)*	5,4 ± 5,1	29,1 ± 27,7	<0,0001
Lesão tubulointersticial crônica (%)*	3,5 ± 5,1	7,9 ± 9,2	0,0384

Nota: * Dados expressos em média ± desvio padrão. GESF : Glomeruloesclerose Segmentar e Focal, LM-GESF : doença do espectro Lesão Mínima – GESF, GNM: Glomerulonefrite Membranosa. Outros: Amiloidose Glomerulonefrite Membranoproliferativa, Nefropatia por IgA, Doença de Lesão Mínima, Alterações Histológicas Mínimas, Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial.

6.2.3 Associação da intensidade de NTA com IRA

A performance da estimativa semiquantitativa de NTA no diagnóstico de IRA foi avaliada por meio da medida da área sob a curva através (AUC) da curva ROC. A tabela 9 demonstra as sensibilidades e especificidades encontradas em diferentes percentuais de NTA. A presença de NTA estimada em > 10% teve alta especificidade para

diagnóstico de IRA (96,2% IC 95% 86,8 – 99,5) sendo que com NTA > 50% a especificidade encontrada foi de 100% (IC 93,2 -100).

Tabela 9. Estimativas do desempenho da análise em percentual de necrose tubular aguda em paciente portadores de doenças glomerulares, de acordo com quatro possíveis pontos de corte

Ponto de corte	NTA	IRA	sem IRA	Desempenho estimado
5%	NTA ≤ 5 %	7	42	sensibilidade = 75% (IC = 55 - 89%)
	NTA > 5%	21	10	especificidade = 81% (IC = 68 - 90%)
10%	NTA ≤ 10%	13	50	sensibilidade = 54% (IC = 34 - 73%)
	NTA > 10%	15	2	especificidade = 96% (IC = 87 - 100%)
25%	NTA ≤ 25%	18	50	sensibilidade = 36% (IC = 19 - 56%)
	NTA > 25%	10	2	especificidade = 96% (IC = 87 - 100%)
50%	NTA ≤ 50%	21	52	sensibilidade = 25% (IC = 11 - 45%)
	NTA > 50%	7	0	especificidade = 100% (IC = 93 - 100%)

A AUC para NTA foi 83,2% (IC 73,2 – 90,6, $p < 0,0001$) e está representada na Figura 7.

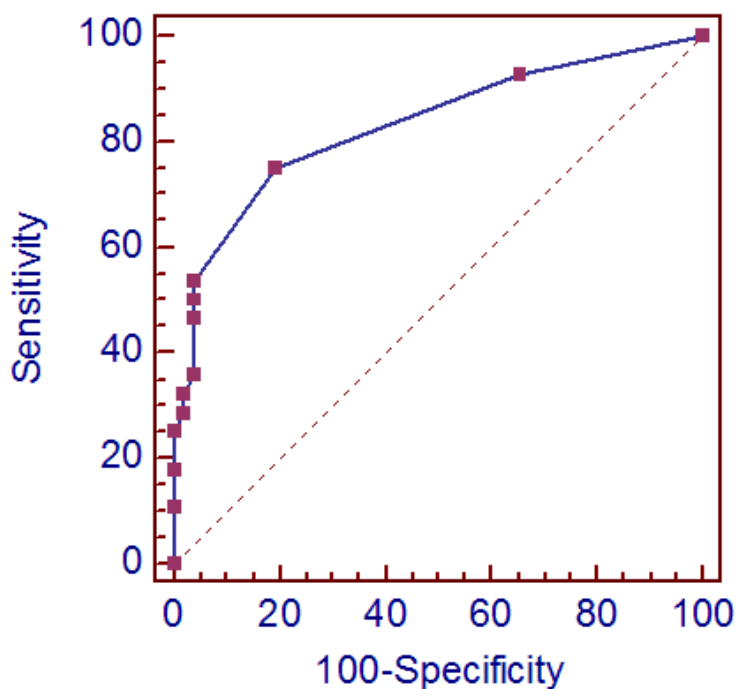


Figura 7 Curva ROC para a necrose tubular aguda, avaliada por estimativa semiquantitativa em biópsias renais de pacientes com glomerulopatia

7. DISCUSSÃO

No presente estudo nós investigamos o papel da necrose tubular aguda na insuficiência renal em pacientes com doença glomerular por meio da correlação entre a intensidade de necrose tubular e presença de insuficiência renal. A análise foi realizada em duas amostras e utilizando formas distintas de estimativa da NTA. Na primeira amostra foi realizada gradação semiquantitativa da NTA (Figura 2), e na segunda, a intensidade de NTA foi avaliada através de estimativa em percentual da córtex renal acometida. Nas duas amostras, houve correlação positiva entre a intensidade de NTA e a presença de insuficiência renal, sugerindo que a NTA desempenha papel importante na patogênese da IRA nesses pacientes.

Na primeira etapa deste trabalho avaliamos uma série de 149 biópsias renais provenientes de três centros de referência em nefrologia do Estado da Bahia, dentre eles um centro de referência em nefrologia pediátrica, justificando a grande amplitude etária encontrada. Os principais diagnósticos dos pacientes nessa série foram a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e doenças do espectro Lesão Mínima – GESF, achado semelhante a outras séries publicadas no Brasil (FERRAZ et al., ; POLITO et al.). A síndrome nefrótica foi

diagnosticada em 72% da amostra, consequência da maior frequência das glomerulopatias primárias que comumente cursam com esta síndrome.

Usando uma estimativa semiquantitativa de NTA, observamos que focos de necrose tubular são frequentes em pacientes com doença glomerular, e aproximadamente um quarto dos pacientes apresentavam NTA considerada moderada a grave. A lesão do compartimento tubular, geralmente, era multifocal e irregular. A necrose tubular aguda, histologicamente semelhante à lesão isquêmica, já havia sido relatada em pacientes com insuficiência renal aguda e alterações glomerulares mínimas (JENNETTE & FALK, 1990, WALDMAN). Porém, a presença de insuficiência renal correlacionava com idade mais avançada e presença de arterioloesclerose, portanto pacientes com maior susceptibilidade à lesão isquêmica renal. A média de idade no nosso estudo foi de 24 ± 16 anos, e não houve diferença na frequência de NTA moderada a grave entre crianças e adultos. Este achado sugere que a NTA não está condicionada com predisposição prévia para lesão isquêmica, acometendo indivíduos de todas as faixas etárias.

A definição de insuficiência renal utilizada foi baseada na elevação dos níveis séricos de creatinina a partir dos valores de normalidade. Observamos que 42% dos pacientes apresentavam alteração da função renal. As definições de IRA comumente empregadas na literatura são baseadas em elevações nos níveis séricos de creatinina, porém diversos critérios são observados (THADHANI et al., 1996) como por exemplo necessidade de terapia de substituição renal, dobrar creatina sérica,

elevação da creatina maior ou igual a 0,5 mg/dl. A razão do estabelecimento desses critérios é que a creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina muscular, sendo filtrada pelos glomérulos, porém sofrendo também processo de secreção e reabsorção tubular; portanto podendo superestimar a taxa de filtração glomerular. A análise da cinética da creatinina mostra que este é um marcador tardio da queda na taxa de filtração glomerular (TFG), necessitando haver acentuada redução na TFG antes que ocorra elevação nos níveis séricos de creatinina (WAIKAR & BONVENTRE, 2009). No nosso estudo, contudo, pelas próprias características de estudo retrospectivo não foi possível obter níveis seriados de creatinina sérica além de nem sempre a dosagem de creatinina ter sido realizada no dia da biópsia renal.

No nosso estudo, assim como em estudos realizados por outros autores, um fator etiológico específico (hipovolemia, uso de drogas nefrotóxicas, sepse) não foi relatado. Estudos prévios falharam em demonstrar redução no fluxo plasmático renal em pacientes com síndrome nefrótica e hipoalbuminemia severa (VANDE WALLE et al., 1995). Exceto por alguns casos relatados de IRA após peritonite ou hipovolemia e choque séptico precipitado por procedimentos cirúrgicos ou sangramentos (YAMAUCHI & HOPPER, 1964), em alguns relatos de IRA associada à SNO, os pacientes apresentavam sinais de hipervolemia, como hipertensão arterial e edema (ESPARZA et al., 1981). Outros achados que corroboram a hipótese de que a hipovolemia isoladamente não é responsável pela IRA nestes pacientes são a restituição da diurese após uso de corticoide, em

pacientes ainda com hipoalbuminemia e o fato de que a reposição de albumina não foi eficaz em promover aumento no fluxo plasmático renal e esteve associada a complicações decorrentes de hipervolemia (HAWES & BAUM, 1993; VANDE WALLE et al., 2004)

Demonstramos que a intensidade da NTA se associa com insuficiência renal em pacientes com doença glomerular. O risco de IRA foi cerca de 10 vezes maior em pacientes com NTA rara ou leve e cerca de 35 vezes maior em pacientes com NTA de moderada a forte intensidade, ambos em comparação com os pacientes sem NTA na biópsia renal. O intervalo de confiança dessas estimativas de OR foi, contudo, amplo, merecendo revisão com uma amostra mais representativa. Entretanto, encontramos algumas limitações na abordagem usada nessa primeira etapa do nosso estudo. (1) Um percentual da amostra analisada foi composto por glomerulonefrite proliferativa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome hemolítica urêmica, podendo a lesão glomerular isoladamente ser responsável pela insuficiência renal. (2) As análises de acurácia e reprodutibilidade demonstraram limitações na estimativa o grau de necrose tubular empregada. A reprodutibilidade intra-observadores foi considerada regular, e houve melhor correlação da intensidade de NTA com a análise morfométrica quando foi avaliado o percentual de área de cortical com túbulos necróticos. A correlação entre os achados à histologia com os achados clínicos e a reprodutibilidade da análise histológica é uma preocupação antiga (STRIKER et al., 1970). Nas últimas décadas avanços importantes foram realizados na tentativa de

“padronizar” as lesões glomerulares (WEENING et al., 2004), entretanto os critérios utilizados para classificação da intensidade da lesão tubulointersticial são geralmente arbitrários e a concordância intra e entre observadores não é avaliada. Nos poucos estudos que avaliaram a reprodutibilidade da estimativa, porém, foi demonstrado melhor desempenho da estimativa arbitrária em percentual para avaliar a extensão de necrose tubular em biópsias renais (WALSH et al., ; STRIKER et al., 1970).

Por fim, a presença de lesão tubulointersticial crônica não foi avaliada nessa etapa do trabalho; essa avaliação poderia ser útil na identificação de casos crônicos nos quais a elevação da creatinina poderia estar relacionada à fibrose intersticial e atrofia tubular. A lesão tubulointersticial crônica tem sido relatada como fator prognóstico em diversas glomerulopatias (WALSH et al., ; WEHRMANN et al., 1989; CONTRERAS et al., 2005). Porém, os estudos realizados utilizam formas arbitrárias de classificação, dificultando o estabelecimento de um ponto de corte a partir do qual haveria aumento nos níveis de creatinina sérica e no risco de progressão para doença renal crônica. Avaliando alterações crônicas intersticiais em pacientes com nefropatia por IgA, parece haver aumento no risco de progressão pra insuficiência renal crônica quando a fibrose intersticial atinge mais de 25% no córtex renal representado (WALSH et al.). Em estudo publicado recentemente, Chen ET al (CHEN et al) avaliaram diferentes métodos para mensuração da fibrose intersticial e demonstraram que a estimativa visual de fibrose tem correlação com a

queda na TFG, com uma redução média de 1,1 ml/min na TFG, estimada pela fórmula Crockcoft-Gault, para cada 1% de fibrose intersticial da cortical examinada.

Diante dessas limitações encontradas na primeira fase do estudo, decidimos realizar uma segunda etapa adotando novos critérios. Em primeiro lugar, foram excluídos os casos de glomerulonefrites proliferativas e com crescentes, pois nestas patologias a lesão glomerular poderia justificar a alteração da função renal. As glomerulonefrites proliferativas são uma importante causa de IRA, podendo ser responsável por quase metade dos casos de IRA em pacientes submetidos à biópsia para elucidação diagnóstica da insuficiência renal (HAAS et al., 2000). Por outro lado, alteração da função renal é um achado comum em pacientes com glomerulonefrite proliferativa. Alteração da creatinina sérica foi relatada em 29% dos pacientes com glomerulonefrite pós-infecciosa (SARKISSIAN et al., 1997). A presença de crescentes à histologia está associada a maior gravidade de IRA, especialmente quando se trata de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) ou crescêntica. Em estudo publicado por El-Husseini AA e colaboradores (EL-HUSSEINI et al., 2005), 65% dos pacientes com glomerulonefrite pós-infecciosa crescêntica necessitaram de terapia renal substitutiva. Excluimos, também, todos os casos nos quais a fibrose intersticial foi estimada como atingindo mais que 30% da cortical representada.

Desde que nós observamos no estudo morfométrico realizado na primeira etapa deste trabalho uma melhor correlação com a estimativa

semiquantitativa de NTA, optamos por utilizar um estimativa arbitrária em percentual para avaliar a NTA nas biópsias renais desta nova amostra.

Nessa segunda etapa deste trabalho foram avaliados 80 casos e a SNO esteve presente em 90% dos pacientes. A SNO é descrita como principal indicação clínica de biópsia renal (POLITO et al.). As características demográficas clínicas são compatíveis com este dado. A amostra é composta predominantemente de pacientes jovens e os principais diagnósticos encontrados foram doenças do espectro LM-GESF e glomerulonefrite membranosa, correspondendo a mais de 80% da amostra. As alterações significativas encontradas nos níveis séricos de albumina, colesterol e triglicérides refletem a gravidade da SNO nestes pacientes.

A frequência de IRA foi semelhante à encontrada na primeira etapa, a despeito da exclusão dos casos de glomerulonefrites proliferativas e com crescentes, confirmando que a IRA é comum em pacientes com doenças glomerulares, especialmente na síndrome nefrótica. Estudos recentes que utilizaram os novos critérios de diagnóstico e classificação de IRA encontraram prevalência semelhante (CHEN et al.).

A lesão tubulointersticial crônica foi maior nos pacientes com IRA ($7,9 \pm 9,2$ vs $3,5 \pm 5,1$, $p = 0,0384$). Consideramos que mesmo pequenas extensões de alterações crônicas na biópsia podem refletir lesões mais extensas e já responsáveis ou contribuintórias para IRA, frente a novos insultos estes valores não seriam responsáveis pela alteração na função renal.

Nesta etapa do trabalho, confirmamos que a NTA, definida histologicamente, é um achado frequente em pacientes com glomerulopatias e sua intensidade tem correlação positiva com a presença de insuficiência renal. A IRA nesses pacientes não foi precipitada por processos infecciosos, assim como não houve relato de hipovolemia. O diagnóstico histológico de NTA apresentou alta especificidade para diagnóstico de IRA, com especificidade de 96% quando esta foi estimada em 10%, atingindo 100% quando a NTA era maior que 50%. Na análise por meio de uma curva ROC, encontramos uma boa performance da estimativa arbitrária percentual da NTA para diagnóstico de IRA em pacientes com doenças glomerulares. Este achado reforça a importância da NTA na fisiopatologia da IRA em pacientes com SNO.

A alta especificidade da NTA para diagnóstico de IRA mesmo quando a NTA foi estimada em menos de 25% da cortical representada é compatível com os achados histológicos de pacientes com IRA sem relato de glomerulopatias, não sendo o quadro clínico proporcional aos achados de necrose em alguns casos (SOLEZ et al., 1979). Essa dissociação do quadro clínico histológico na IRA, levou à proposta de mudança do termo para “injúria renal aguda”, visto que alterações funcionais concomitantes ou precedentes à necrose parecem ter importante papel na fisiopatologia da IRA (ROSEN & STILLMAN, 2008).

A IRA em pacientes com SNO pode estar associada a uso de drogas, trombose de veia renal, nefrite intersticial ou precipitada por processos infecciosos. Quando nenhum destes fatores é identificado, a IRA é

considerada idiopática (FURUYA et al., 1993); (KOOMANS, 2001). Acreditamos que a lesão tubular pode em parte ser responsável pela IRA nesses pacientes, sendo subestimada por se tratar de achado irregular e focal na histologia, visto que mesmo em pacientes com IRA por lesão isquêmica ou tóxica, o achado de necrose de células tubulares é irregular e não representa a gravidade da lesão renal (SOLEZ et al., 1979).

Tendo em vista a alta especificidade da estimativa da intensidade da NTA em biópsias para diagnóstico de IRA, propomos que essa estimativa seja incluída rotineiramente nos laudos de biópsias renais mesmo quando a NTA for considerada leve.

Novos estudos, de preferência prospectivos, nos quais possam ser utilizados novos critérios de diagnóstico de IRA (BELLOMO E MEHTA) e com um maior número de paciente seriam fundamentais para concretizar o papel da lesão tubular aguda na IRA em pacientes com SNO. O critério de IRA utilizado neste estudo foi a elevação da creatinina sérica a partir do valor de normalidade, portanto, casos em que houve redução da diurese e elevação da creatinina a partir do valor basal do paciente, preenchendo critério para IRA pela nova classificação preconizada, podem não ter sido detectados.

A fisiopatologia da lesão tubular aguda nas glomerulopatias é um campo em aberto a pesquisas. Adicionalmente acreditamos que a identificação precoce de NTA em pacientes com glomerulopatia poderia evitar o uso precoce de imunossupressores; e que caracterizar estes pacientes é um passo importante para entendimento da fisiopatologia da

lesão tubular. A lesão ao compartimento tubulointersticial é um fator determinante no prognóstico das glomerulonefrites primárias ou secundárias. A identificação de marcadores e de vias de intervenção poderia ser útil no desenvolvimento de estratégias visando retardar a progressão de doença nestes pacientes.

8. CONCLUSÕES

- 1) A insuficiência renal aguda é uma complicação freqüente em pacientes com doenças glomerulares;
- 2) Focos de necrose tubular aguda ocorrem na maioria dos pacientes com glomerulopatia independente da faixa etária;
- 3) Em cerca de 1/5 dos pacientes com glomerulopatia a necrose tubular aguda é grave podendo isoladamente justificar a insuficiência renal;
- 4) Há correlação entre a intensidade da necrose tubular aguda definida histologicamente com presença de insuficiência renal em pacientes com doenças glomerulares;
- 5) A presença de necrose tubular aguda apresenta alta especificidade para diagnóstico de insuficiência renal em pacientes com doenças glomerulares.

9. REFERENCIAS

ALEJANDRO, V. S.; NELSON, W. J.; HUIE, P.; SIBLEY, R. K.; DAFOE, D.; KUO, P.; SCANDLING, J. D., JR.; MYERS, B. D. Postischemic injury, delayed function and Na⁺/K⁺-ATPase distribution in the transplanted kidney. **Kidney Int**, v.48, n.4, Oct, p.1308-15. 1995.

AMDUR, R. L.; CHAWLA, L. S.; AMODEO, S.; KIMMEL, P. L.; PALANT, C. E. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. **Kidney Int**, v.76, n.10, Nov, p.1089-97. 2009.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Crit Care**, v.8, n.4, Aug, p.R204-12. 2004.

CAMERON, M. A.; PERI, U.; ROGERS, T. E.; MOE, O. W. Minimal change disease with acute renal failure: a case against the nephrosarcoma hypothesis. **Nephrol Dial Transplant**, v.19, n.10, Oct, p.2642-6. 2004.

CAVAGNARO, F.; LAGOMARSINO, E. Peritonitis as a risk factor of acute renal failure in nephrotic children. **Pediatr Nephrol**, v.15, n.3-4, Dec, p.248-51. 2000.

CHAMBERLAIN, M. J.; PRINGLE, A.; WRONG, O. M. Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome. **Q J Med**, v.35, n.138, Apr, p.215-35. 1966.

CHEN, C. L.; FANG, H. C.; CHOU, K. J.; LEE, J. C.; LEE, P. T.; CHUNG, H. M.; WANG, J. S. Increased endothelin 1 expression in adult-onset minimal change nephropathy with acute renal failure. **Am J Kidney Dis**, v.45, n.5, May, p.818-25. 2005.

CHERTOW, G. M.; BURDICK, E.; HONOUR, M.; BONVENTRE, J. V.; BATES, D. W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **J Am Soc Nephrol**, v.16, n.11, Nov, p.3365-70. 2005.

CHRONOPOULOS, A.; CRUZ, D. N.; RONCO, C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. **Nat Rev Nephrol**, v.6, n.3, Mar, p.141-9.

CONTRERAS, G.; PARDO, V.; CELY, C.; BORJA, E.; HURTADO, A.; DE LA CUESTA, C.; IQBAL, K.; LENZ, O.; ASIF, A.; NAHAR, N.; LECLERQ, B.; LEON, C.; SCHULMAN, I.; RAMIREZ-SEIJAS, F.; PAREDES, A.; CEPERO, A.; KHAN, T.; PACHON, F.; TOZMAN, E.; BARRETO, G.; HOFFMAN, D.; ALMEIDA

SUAREZ, M.;BUSSE, J. C.;ESQUENAZI, M.;ESQUENAZI, A.;GARCIA MAYOL, L.; GARCIA ESTRADA, H. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. **Lupus**, v.14, n.11, p.890-5. 2005.

DE VRIES, F.;BRACKE, M.;LEUFKENS, H. G.;LAMMERS, J. W.;COOPER, C.; VAN STAA, T. P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. **Arthritis Rheum**, v.56, n.1, Jan, p.208-14. 2007.

DONADIO, J. V., JR.;TORRES, V. E.;VELOSA, J. A.;WAGONER, R. D.;HOLLEY, K. E.;OKAMURA, M.;ILSTRUP, D. M.; CHU, C. P. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. **Kidney Int**, v.33, n.3, Mar, p.708-15. 1988.

DRUMOND, M. C.;KRISTAL, B.;MYERS, B. D.; DEEN, W. M. Structural basis for reduced glomerular filtration capacity in nephrotic humans. **J Clin Invest**, v.94, n.3, Sep, p.1187-95. 1994.

ESPARZA, A. R.;KAHN, S. I.;GARELLA, S.; ABUELO, J. G. Spectrum of acute renal failure in nephrotic syndrome with minimal (or minor) glomerular lesions. Role of hemodynamic factors. **Lab Invest**, v.45, n.6, Dec, p.510-21. 1981.

FERRAZ, F. H.;MARTINS, C. G.;CAVALCANTI, J. C.;OLIVEIRA, F. L.;QUIRINO, R. M.;CHICON, R.; CAVECHIA, S. R. Profile of glomerular diseases in a public hospital of Federal District, Brazil. **J Bras Nefrol**, v.32, n.3, Sep, p.249-56.

GINZLER, E. M.;DOOLEY, M. A.;ARANOW, C.;KIM, M. Y.;BUYON, J.;MERRILL, J. T.;PETRI, M.;GILKESON, G. S.;WALLACE, D. J.;WEISMAN, M. H.; APPEL, G. B. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. **N Engl J Med**, v.353, n.21, Nov 24, p.2219-28. 2005.

HAWS, R. M.; BAUM, M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. **Pediatrics**, v.91, n.6, Jun, p.1142-6. 1993.

Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease--United States, 1980-2005. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.57, n.12, Mar 28, p.309-12. 2008.

Hospitalization Discharge Diagnoses for Kidney Disease --- United States, 1980--2005 C. O. D. Control. 57: 309-12 p. 2008.

HSU, C. Y.;MCCULLOCH, C. E.;FAN, D.;ORDONEZ, J. D.;CHERTOW, G. M.; GO, A. S. Community-based incidence of acute renal failure. **Kidney Int**, v.72, n.2, Jul, p.208-12. 2007.

JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. **Am J Kidney Dis**, v.16, n.5, Nov, p.432-7. 1990.

KODNER, C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. **Am Fam Physician**, v.80, n.10, Nov 15, p.1129-34. 2009.

KOOMANS, H. A. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. **Nephrol Dial Transplant**, v.16, n.2, Feb, p.221-4. 2001.

LIANGOS, O.;WALD, R.;O'BELL, J. W.;PRICE, L.;PEREIRA, B. J.; JABER, B. L. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.1, n.1, Jan, p.43-51. 2006.

LIANO, F.; PASCUAL, J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. **Kidney Int**, v.50, n.3, Sep, p.811-8. 1996.

LORRAINE RACUSEN, M. K. Ischemic and Toxic Acute Tubular Injury and Others Ischemic Renal Injury. In: J. L. O. J. Charles Jennette, Melvin M. Schwartz, Fred G. Silva (Ed.). Pathology of the Kidney, v.2, 2007. Ischemic and Toxic Acute Tubular Injury and Others Ischemic Renal Injury, p.1140-79

LOWENSTEIN, J.;SCHACHT, R. G.; BALDWIN, D. S. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. **Am J Med**, v.70, n.2, Feb, p.227-33. 1981.

MEHTA, R. L.;KELLUM, J. A.;SHAH, S. V.;MOLITORIS, B. A.;RONCO, C.;WARNOCK, D. G.; LEVIN, A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care**, v.11, n.2, p.R31. 2007.

NAKAO, N.;YOSHIMURA, A.;MORITA, H.;TAKADA, M.;KAYANO, T.; IDEURA, T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. **Lancet**, v.361, n.9352, Jan 11, p.117-24. 2003.

PEI, Y.;CATTRAN, D.; GREENWOOD, C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. **Kidney Int**, v.42, n.4, Oct, p.960-6. 1992.

PESCE, F.; SCHENA, F. P. Worldwide distribution of glomerular diseases: the role of renal biopsy registries. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, n.2, Feb, p.334-6.

POLITO, M. G.;DE MOURA, L. A.; KIRSZTAJN, G. M. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. **Nephrol Dial Transplant**, v.25, n.2, Feb, p.490-6.

RAIJ, L.;KEANE, W. F.;LEONARD, A.; SHAPIRO, F. L. Irreversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. **Am J Med**, v.61, n.2, Aug, p.207-14. 1976.

RONALDO J FALK, C. J., PATRICK H NACHMAN. Primary Glomerular Disease. In: B. M. Brenner (Ed.). Brenner and Rector's The Kidney, v.1, 2004. Primary Glomerular Disease, p.1293

ROSEN, S.; STILLMAN, I. E. Acute tubular necrosis is a syndrome of physiologic and pathologic dissociation. **J Am Soc Nephrol**, v.19, n.5, May, p.871-5. 2008.

RYDEL, J. J.;KORBET, S. M.;BOROK, R. Z.; SCHWARTZ, M. M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. **Am J Kidney Dis**, v.25, n.4, Apr, p.534-42. 1995.

SCHERZER, P.;WALD, H.; POPOVTZER, M. M. Reduced Na-K-ATPase in distal nephron in glycerol-induced acute tubular necrosis. **Kidney Int**, v.37, n.3, Mar, p.870-4. 1990.

SOLEZ, K.;MOREL-MAROGER, L.; SRAER, J. D. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. **Medicine (Baltimore)**, v.58, n.5, Sep, p.362-76. 1979.

STRIKER, G. E.;SCHAINUCK, L. I.;CUTLER, R. E.; BENDITT, E. P. Structural-functional correlations in renal disease. I. A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. **Hum Pathol**, v.1, n.4, Dec, p.615-30. 1970.

THADHANI, R.;PASCUAL, M.; BONVENTRE, J. V. Acute renal failure. **N Engl J Med**, v.334, n.22, May 30, p.1448-60. 1996.

VAIDYA, V. S.;OZER, J. S.;DIETERLE, F.;COLLINGS, F. B.;RAMIREZ, V.;TROTH, S.;MUNIAPPA, N.;THUDIUM, D.;GERHOLD, D.;HOLDER, D. J.;BOBADILLA, N. A.;MARRER, E.;PERENTES, E.;CORDIER, A.;VONDERSCHER, J.;MAURER, G.;GOERING, P. L.;SISTARE, F. D.; BONVENTRE, J. V. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. **Nat Biotechnol**, v.28, n.5, May, p.478-85.

VANDE WALLE, J.;MAUEL, R.;RAES, A.;VANDEKERCKHOVE, K.; DONCKERWOLCKE, R. ARF in children with minimal change nephrotic

syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. **Am J Kidney Dis**, v.43, n.3, Mar, p.399-404. 2004.

VANDE WALLE, J. G.;DONCKERWOLCKE, R. A.;VAN ISSELT, J. W.;DERKX, F. H.;JOLES, J. A.; KOOMANS, H. A. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. **Lancet**, v.346, n.8968, Jul 15, p.148-52. 1995.

VENKATASESHAN, V. S.;FARAGGIANA, T.;GRISHMAN, E.;MARQUET, E.;CHURG, J. Renal failure due to tubular obstruction by large protein casts in patients with massive proteinuria. **Clin Nephrol**, v.39, n.6, Jun, p.321-6. 1993.

WAIKAR, S. S.; BONVENTRE, J. V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. **J Am Soc Nephrol**, v.20, n.3, Mar, p.672-9. 2009.

WALSH, M.;SAR, A.;LEE, D.;YILMAZ, S.;BENEDIKTSSON, H.;MANNNS, B.;HEMMELGARN, B. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.5, n.3, Mar, p.425-30.

WEENING J. J.; D'AGATI V. D.; SCHWARTZ M. M.; SESHAN S. V.; ALPERS C. E.; APPEL G. B.; BALOW J. E.; BRUIJN J. A.; COOK T.; FERRARIO F.; FOGO A. B.; GINZLER E. M.; HEBERT L.; HILL G.; HILL P.; JENNETTE J. C.; KONG N. C.; LESAVRE P.; LOCKSHIN M.; LOOI L. M.; MAKINO H.; MOURA L. A.; NAGATA M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. **Kidney Int**, v.65, n.2, Feb, p.521-30. 2004.

WEHRMANN, M.;BOHLE, A.;BOGENSCHUTZ, O.;EISSELE, R.;FREISLEDERER, A.;OHLSCHEGEL, C.;SCHUMM, G.;BATZ, C.;GARTNER, H. V. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. **Clin Nephrol**, v.31, n.2, Feb, p.67-76. 1989.

WHITE, R. H.;GLASGOW, E. F.; MILLS, R. J. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. **Lancet**, v.1, n.7661, Jun 27, p.1353-9. 1970.

YAMAUCHI, H.; HOPPER, J., JR. Hypovolemic Shock and Hypotension as a Complication in the Nephrotic Syndrome. Report of Ten Cases. **Ann Intern Med**, v.60, Feb, p.242-54. 1964.