UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE MEDICINA
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Marcadores sorológicos de infecções em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica: Casuística de um serviço de referência do estado de Mato Grosso, Brasil.

Silvania França da Silva Soares

Cuiabá
2013

Marcadores sorológicos de infecções em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica: Casuística de um serviço de referência do estado de Mato Grosso, Brasil.

Silvania França da Silva Soares
(Orientador: Dr Francisco José Dutra Souto)
(Coorientadora: Dra Teresinha Lermen Donatti)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde, área de concentração Doenças Infecciosas e Tropicais.

Cuiabá
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

F814m França da Silva Soares, Silvania.
Marcadores sorológicos de infecções em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica: Casuística de um serviço de referência do estado de Mato Grosso, Brasil. / Silvania França da Silva Soares. -- 2013
68 f. ; 30 cm.

Orientador: Francisco José Dutra Souto.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2013.
Inclui bibliografia.

1. Síndrome nefrótica. 2. Citomegalovírus. 3. Hepatites B e C. 4. Herpes simples 1 e 2. 5. Toxoplasmose. I. Título.

SUMÁRIO

RESUMO ---- **6**
1. INTRODUÇÃO ---- **10**
1.1. A síndrome nefrótica ---- **10**
1.1.1. Conceito ---- 10
1.1.2. Bases celulares e imunológicas da síndrome nefrótica ---- 11
1.1.3. Classificação histopatológica ---- 14
1.1.4. Manifestações clínicas e complicações ---- 16
1.1.5. Tratamento ---- 18
1.2. Doenças infecciosas associadas à SN ---- **20**
1.2.1. HIV/AIDS ---- 20
1.2.2. Citomegalovirose ---- 22
1.2.3. Hepatites Virais ---- 23
1.2.4. Sífilis ---- 25
1.2.5. Toxoplasmose ---- 25
1.2.6. Infecção pelo herpes vírus ---- 27
1.3. Justificativa ---- **29**
2. OBJETIVOS ---- **30**
2.1. Geral ---- **30**
2.2. Específicos ---- **30**
3. MÉTODO ---- **31**
3.1. Critérios de inclusão e exclusão do estudo. ---- **31**
3.2. Variáveis analisadas e características clínicas: ---- **32**
3.3. Etapa Laboratorial: ---- **34**
3.4. Descrição dos dados e análise estatítica ---- **35**
3.5. Aspectos éticos ---- **35**
4. RESULTADOS ---- **37**
4.1. Descrição geral dos casos ---- **37**
4.2. Pesquisa dos marcadores das infecções de interesse ---- **41**
4.2.1. Algumas caracteristicas dos pacientes com indícios de atividade ou infecção recente para cada uma das doenças investigadas ---- 42

4.3. Implicação dos resultados dos marcadores de doença infecciosa na condução dos casos ---------- 43
4.3.1. Toxoplasmose ---------- 43
4.3.2. Citomegalovírus ---------- 45
4.3.3. Herpes vírus 1 e 2 ---------- 47
4.3.4. Hepatite B ---------- 48
4.4. Resultados dos marcadores de doença infecciosa e evolução dos casos 49
5. DISCUSSÃO ---------- 51
6. CONCLUSÕES ---------- 60
7. BIBLIOGRAFIA ---------- 61
8. ANEXO ---------- 68

Resumo

Objetivo: Descrever a prevalência de marcadores sorológicos de infecções pelo HIV, pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV), pelo citomegalovírus (CMV), pelo herpes simples (HSV), pelo *Toxoplasma gondii* e pelo *Treponema pallidum* em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica (SN), atendidos em um serviço de referência em Mato Grosso. A evolução desses pacientes foi analisada, com o intuito de compreender melhor o potencial papel dessas infecções na gênese ou agravamento da SN.

Casuística e método: Estudo descritivo transversal da casuística de SN em crianças e adolescentes atendida a partir de 1990 e testada para marcadores sorológicos de infecção por HIV, HBV, HCV, HSV, *T. gondii* e *T. pallidum*.

Resultados: Foram estudados 169 pacientes, acompanhados entre janeiro de 1990 e agosto de 2012, sendo 103 (60,9%) do sexo masculino. A mediana de idade na primeira consulta foi 44 meses e do tempo de acompanhamento foi de 43 meses. Biópsia renal foi realizada em 82 (48,5%) pacientes, revelando lesões glomerulares mínimas em 47,6% e glomeruloesclerose focal e segmentar em 30,5%. Apenas dois pacientes não receberam corticosteróides.

Anticorpos de classe IgG contra CMV e *T. gondii* foram encontrados, respectivamente, em 70,4% e 32,5% dos pacientes. De classe IgM, estavam presentes em 4,1% e 5,3%. Duas pacientes eram positivas para o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), mas nenhuma apresentou marcadores para HIV, HCV ou *T. pallidum*. Testes para HSV foram realizados em 54 pacientes, sendo positivos para IgG e IgM, respectivamente, 48,1% e 22,2%.

Tratamento para toxoplasmose, CMV e HSV foi realizado, respectivamente, em 18, dois e quatro pacientes. Todos esses pacientes necessitaram posteriormente

da associação com corticosteróides. Sete pacientes que trataram toxoplasmose eram corticorresistentes e resgataram a corticosensibilidade.

Conclusões: A positividade para anticorpos de classe IgG contra *T. gondii*, CMV e HSV foi comum entre crianças com SN. Houve a presença de anticorpos de classe IgM para as referidas doenças e alguns pacientes apresentaram quadros clínicos compatíveis com infecção recente ou doença em atividade, sugerindo que esses agentes tenham sido responsáveis pela SN ou funcionado como gatilho para a síndrome. Infecções pelo HIV, HCV e *T. pallidum* são provavelmente causas raras de SN em nosso meio. Baixa frequência de infecção por HBV foi observada em crianças atendidas na década de 90, antes da introdução da vacinação universal no país.

Palavras chaves: Síndrome nefrótica; Citomegalovírus; Hepatites B e C; Herpes simples 1 e 2; HIV; Toxoplasmose; Sífilis.

ABSTRACT

This sectional study was performed in order to describe the prevalence of seruma markers of infections by HIV, hepatites B (HBV) and (HCV) viroses, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), *Treponema pallidum* and *Toxoplasma gondii* in children and teenagers with nephrotic syndrome (NS) from a reference service of Mato Grosso State, Central Brazil. Analysis of the patients' follow up was performed to get a better understanding of the role of these agents in the genesis and evolution of NS. This service started in 1993 and has searched for markers of these infections since then. More recently all tests are performed by ELISA.

169 patients were included. 103 were male (60.9%) and median age at the beginning was 44 months. The median of follow up was 43 months. Renal biopsy was performed in 48.5% of them and minimal change glomerulonephritis (47.6%) and local focal glomerulosclerosis (30.5%) were the commoner features. Only two patients were not treated with corticosteroids.

Class IgG antibodies against CMV and *T. gondii* were the most frequent (70.4% and 32.5%), respectively). Class IgM antibodies against CMV and *T. gondii* were present in 4.1% and 5.3%, respectively. Two female patients were positive for HBV surface antigen, but none presented positivity for HIV, HCV or *T. pallidum*. 54 patients underwent tests for HSV and 48.1% and 22.2% were positive for IgG and IgM, respectively. Treatment against toxoplasmosis, CMV and HSV were performed in 18, two and four patients, respectively. All of them needed corticosteroids later. Seven patients who were treated against toxoplasmosis had the sensibility to corticosteroids reestablished.

IgG class antibodies against *T. gondii*, CMV e HSV were common among these children and teenagers. IgM class antibodies, suggesting recent or active infection were shown, such as in a subgroup tested for HSV. Few patients presented clinical findings attributable to acute infection by *T. gondii*, CMV or HSV, suggesting a possible role of these agents in the genesis of NS or that they have worked as a trigger factor. Although HIV, HCV and T. pallidum are known as causes of NS, they did not seem to have epidemiologic importance in this population. In the same way, HBV should be actually a rare cause of NS because the decrease of incidence in Brazilian children. The two cases detected in this group were followed up in the 90's before the regular immunization of children in Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A síndrome nefrótica

1.1.1. Conceito

A síndrome nefrótica (SN) pode ser provocada por doença renal primária ou sistêmica e é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia (<2,5g/dl), hiperlipidemia e lipidúria. Em crianças, considera-se proteinúria maciça um resultado maior que 40mg/m²/h ou maior que 50mg/kg/24h. Ou ainda a relação Pru / Cru >2 (proteína urinária/creatinina urinária) em adolescentes e adultos quando maior que 3,5g/24h/1,73m². (1).

A SN recebe a classificação de primária (ou idiopática) e secundária**.** Considera-se primária aquela em que a agressão inicial é renal. Na SN secundária, o rim é parte de alterações induzidas por uma doença sistêmica ou ainda por alterações provocadas por outros eventos identificáveis, tais como infecções, exposição a drogas ou neoplasias (2,3).

As manifestações clínicas da SN idiopática resultam, principalmente, da hipoalbuminemia. Desenvolve-se edema insidioso, que tende a se acumular em áreas de menor pressão tecidual, como face e genitais. Com a progressão da doença o edema se generaliza, podendo se instalar ascite e, menos frequentemente, hidrotórax (2, 3, 4).

A incidência de SN idiopática é de dois a sete casos novos por ano para cada 100.000 crianças abaixo de 16 anos, e a prevalência de 16/100.000 crianças nos Estados Unidos (2). Existe um franco predomínio de meninos em relação às meninas, numa razão de 2,8/1, e o início da doença ocorre com mais freqüência entre dois e cinco anos de idade (5).

A SN comporta-se como doença crônica, levando a grande frequência de consultas nos ambulatórios de nefrologia pediátrica e, eventualmente, a internações prolongadas. Algumas vezes impossibilita uma vida normal à criança, levando-a a afastar-se da escola por longos períodos. Não raramente esse quadro estende-se até a adolescência.

SN congênita é definida como proteinúria de níveis nefróticos dentro de três meses após o nascimento. Nos casos mais tardios durante o primeiro ano (4-12 meses) é definida como SN infantil (6, 7). Estas definições têm sido utilizadas há décadas, a fim de facilitar o diagnóstico clínico, embora achados recentes indiquem que quando a SN é causada por um de vários defeitos genéticos específicos, como mutações no gene da nefrina (por exemplo, mutações no *NPHS1* do tipo finlandesa), amplamente estudado**,** pode se manifestar em várias idades, questionando a lógica da classificação. (8).

A SN em crianças (pré-escolares e escolares) na maioria das vezes é idiopática, ocasionada pela lesão glomerular mínima (LGM), tendo bom prognóstico a longo prazo. Já em adolescentes, a presunção de lesão benigna não pode ser feita. Cerca de dois terços dos pacientes nefróticos na idade de 10 a 20 anos têm outro diagnóstico que não o de LGM, podendo apresentar causas sistêmicas. As duas principais etiologias causadoras de SN nessa faixa etária são a LGM e a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Contudo outras causas não podem ser omitidas, como as infecciosas (sífilis, hepatite B, HIV), neoplásicas (linfomas) e colagenoses (9).

1.1.2. Bases celulares e imunológicas da síndrome nefrótica

As células epiteliais glomerulares viscerais (podócitos), embora anteriormente relatadas como células inativas, são atualmente consideradas como importantes no

papel que desempenham na fisiologia da barreira de filtração glomerular e, consequentemente, na patogênese das doenças glomerulares associadas com proteinúria e SN (10).

Podócitos são células altamente especializadas localizadas no exterior da membrana basal glomerular (MBG), aderidos a ela e ligados uns aos outros pelos diafragmas de fenda. Também são revestidos por cargas elétricas negativas, que regulam a permeabilidade às proteínas. Estas funções explicam o papel crucial de podócitos na patogênese e progressão das glomerulopatias, a partir das tradicionalmente conhecidas como podocitopatias (10).

A mais abundante das proteínas podocitárias, que gera uma superfície carregada negativamente, é a podocalixina (PODXL ou PCLP1), classificada como uma sialoglicoproteína transmembrana sulfatada (11). A podocalixina por sua vez está ligada a um citoesqueleto de actina. Na SN, em modelos experimentais, esta conexão de podocalixina com citoesqueleto de actina é interrompida (12).

Em 2010, Kavoura *et al*. (13), estudaram a expressão imunohistoquímica da podocalixina em portadores das principais glomerulopatias primárias associadas à SN, isto é, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), lesões glomerulares mínimas (LGM), e glomerulonefrite membranosa (GNM). Comparativamente avaliaram esta expressão em relação aos controles saudáveis e observaram redução da expressão de podocalixina nos glomérulos de pacientes nefróticos, inclusive naqueles portadores de LGM. Na GESF foi curiosamente observado que a redução da expressão da podocalixina foi maior nos glomérulos escleróticos segmentares, do que naqueles não escleróticos.

A SN idiopática é uma doença glomerular sem evidência histológica clássica de lesão inflamatória imunomediada. Embora sua patogênese ainda não seja

completamente compreendida, existem algumas evidências que sugerem que a SN idiopática é uma doença imune primária associada a um desequilíbrio imunorregulador entre linfócitos T subtipo helper 1 (Th1), T helper subtipo 2 (Th2) e citocinas (14).

A estreita relação entre atopia e LGM sugere um caminho imune comum. Estímulos tais como alérgenos, podem ativar mecanismos imunes comuns, que posteriormente resultam em proteinúria em crianças com SN. Vários investigadores demonstraram o potencial papel da Th2 nesta doença (15).

A hipótese de um envolvimento do sistema imune na fisiopatologia da SN torna-se plausível já que há resposta terapêutica eficiente aos glicocorticóides e imunossupressores. O papel central dos glicocorticóides em reverter os sintomas clínicos sugere que a SN pode ter uma causa imunológica, onde o rim é o alvo de um fator ou fatores circulantes desencadeantes, ainda não identificados, mas, possivelmente secretados por células imunológicas (16).

Recentemente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) mostrou eficácia inesperada em SN corticorresistente. A remissão é rápida e longa, mesmo em pacientes que não respondem aos outros imunossupressores utilizados na doença (incluindo ciclosporina, ciclofosfamida e tacrolimus). O CD20 é largamente expresso em linfócitos B, e o tratamento com rituximab resultou em uma depleção completa de linfócitos B circulantes, mas não teve nenhum efeito sobre precursores de células B, ou populações de células B diferenciadas (células plasmáticas). Em conjunto, esses dados sugerem que não apenas as células T, mas também as células B podem estar implicadas no mecanismo causal da SN idiopática através da regulação anormal da função das células T e B. No entanto, não foi possível

identificar claramente qualquer fator circulante que respondesse por esses fenômenos (16).

1.1.3. Classificação histopatológica

À histologia renal, normalmente obtida por biópsia renal por agulha, observa-se que a SN primária ou idiopática é causada por uma variedade de entidades patológicas (17).

Nas décadas de 1960 e 1970 todas as crianças com síndrome nefrótica eram submetidas à biópsia renal antes do início do tratamento com corticosteroides, de forma que diversas lesões glomerulares foram descritas. Por ordem de frequência as lesões mais importantes foram LGM (60% a 85%) e GESF (6,9% a 9,5%). Outras lesões renais encontradas foram glomerulonefrite proliferativa mesangial (GNPM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite membranosa (GNM), (18**).**

Atualmente há indicação para biópsia renal em crianças nefróticas nos seguintes casos:

• presença de SN no primeiro ano de vida;

• resistência ao tratamento com corticosteróide;

• associação da SN com insuficiência renal e/ou hipertensão arterial (7).

Em 2004 Riyuzo *et al.* (18) após análise de 43 crianças portadoras de SN atendidas no ambulatório de nefrologia pediátrica da Faculdade de medicina de Botucatu – UNESP (período de 1967 a 2001), encontraram os resultados descritos na tabela 1.

Tabela 1. Tipo de lesão renal em 43 crianças com síndrome nefrótica

Tipo de lesão	n	%
GNPM	16	37,2
GESF	12	27,9
LGM	11	25,6
GNMP	3	7
GNM	1	2,3

PMD = glomerulopatia proliferativa mesangial difusa; **GESF**= glomeruloesclerose segmentar e focal; **LGM**= lesão glomerular mínima; **GNMP**= glomerulonefrite Membranoproliferativa; **GNM**= glomerulonefrite membranosa.

São descritas abaixo, as características histopatológicas das duas principais entidades relacionadas à SN.

Lesão glomerular mínima (LGM): à microscopia óptica, os glomérulos são normais, as paredes dos capilares glomerulares são finas e não há proliferação celular ou somente proliferação mesangial mínima. O lúmen capilar é normal. A lesão tubular é discreta, relacionada ao aumento na reabsorção de proteínas e à presença de gotículas de lipídios nas células epiteliais tubulares. Edema intersticial é raro.

Na imunoflorescência os glomérulos normalmente não mostram nenhuma fixação de imunoglobulinas com anti-soro específico. A não ser, de forma esporádica, pode ser verificada baixa fixação de IgM e C3 em mesângio.

Na microscopia eletrônica, as lesões glomerulares acometem os podócitos e o mesângio. Existe uma fusão aparente dos pedicelos. Esta anomalia é frequentemente difusa e reversível e se acompanha de densidade aumentada do citoesqueleto podocitário. A membrana basal apresenta estrutura e espessura normais (19).

Glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF): por definição, trata-se de um processo focal em um número limitado de glomérulos. Na microscopia óptica, as lesões acometem inicialmente os glomérulos justamedulares, embora em seguida se

tornem mais generalizadas. Nos segmentos escleróticos existe colapso das membranas basais, aumento da matriz mesangial e depósito de massas hialinas (hialinose), muitas vezes com gotículas lipídicas. Com o tempo, ocorre a esclerose total dos glomérulos com acentuada atrofia e fibrose intersticial levando inclusive ao colapso total do glomérulo (19).

Na imunoflorescência, os glomérulos podem raramente apresentar baixa fixação mesangial de IgM e C3 (19). As características da microscopia eletrônica da GESF não são específicas, as áreas glomerulares não escleróticas mostram perda difusa dos pedicelos, com desnudamento pronunciado, algumas vezes focal, das células epiteliais. Encontram-se ainda presentes massas de material amorfo eletrodenso e grânulos lipídicos nas áreas escleróticas (19).

1.1.4. Manifestações clínicas e complicações

A principal manifestação clínica da SN, embora sua presença não seja essencial para o diagnóstico, é o edema que, em LGM geralmente é intenso, mole, frio, depressível e sujeito a ação da gravidade (20).

A SN é um fator de risco conhecido para tromboembolismo arterial ou venoso (TE). Os pacientes com proteinúria grave têm cerca de três vezes maior risco de tromboembolismo.

A trombose pode ocorrer devido à perda de proteínas envolvidas na inibição da hemostasia sistêmica, aumento da síntese de fatores pró-trombóticos, ou por ativação local do sistema de hemostasia glomerular. Os fatores predisponentes de TE em SN são: 1) anomalias na ativação e agregação plaquetária; 2) a ativação do sistema de coagulação e síntese aumentada de fatores da coagulação; 3) redução de anticoagulantes endógenos; antitrombina III, proteína C, proteína S, e da via do fator inibidor tecidual; 4) diminuição da atividade do sistema fibrinolítico; 5)

mudanças no sistema hemostático glomerular; 6) depleção do volume intravascular, e 7) exposição aos diuréticos (21).

A hipercolesterolemia é fortemente associada com a gravidade da hipoalbuminemia e persistência crônica da proteinúria (21).

Em razão da persistência do quadro nefrótico, ocorre o aparecimento de hipotireoidismo, devido às perdas urinárias de triiodotironina, tiroxina e da globulina transportadora do hormônio tireoidiano (7).

Podem ocorrer, conforme a gravidade da doença, alterações sexuais (22) e do crescimento (23); alterações da vitamina D, do cálcio e outros sais minerais (3, 24, 25); além de anemia e perda funcional renal progressiva (2, 3).

Pacientes com SN apresentam maior risco de infecções. A sepse continua sendo uma das principais causas de morte nessas crianças. O *Streptococcus pneumoniae* é conhecido por ser o mais importante organismo envolvido, causando principalmente peritonite primária. No entanto, outros microorganismos, tais como o *Streptococcus β-hemolítico*, e outras bactérias gram-negativas também são freqüentemente envolvidas (21).

O choque hipovolêmico é uma das apresentações graves da SN, e está relacionado à hipoalbuminemia severa associada a doses elevadas de diuréticos e vômitos ou diarréia. Os testes de laboratório mostram elevação de hematócrito e dos níveis de ácido úrico (21).

As crianças portadoras de GESF com proteinúria grave e prolongada apresentam alto risco de complicações. Nessas crianças, a SN pode progredir para insuficiência renal, tratamento de substituição renal e transplante renal. Complicações da SN podem ocorrer como parte da própria doença ou como uma conseqüência do tratamento medicamentoso. Estão nesse rol as infecções, o

tromboembolismo, a doença cardiovascular e a insuficiência renal aguda. Agentes imunossupressores usados no tratamento da SN, como corticoesteróides, agentes alquilantes, inibidores de calcineurina, e micofenolato mofetil são normalmente relacionados com as complicações de longo prazo da terapia de crianças nefróticas (21).

1.1.5. Tratamento

O tratamento da SN idiopática é voltado para alcançar imunossupressão, sendo realizado geralmente com glicocorticóides. Quanto à resposta terapêutica, a criança pode comportar-se como corticossensível, onde a proteinúria desaparece com o tratamento, ou como corticorresistente, quando as alterações persistem apesar do tratamento com glicocorticóide por até oito semanas (2, 26). Há ainda os casos que se comportam com corticodependência ou com recidivas frequentes, (26).

Relatos do início da década de 1980 estabeleceram que o diagnóstico de LGM é o mais provável em crianças nefróticas com idades entre um e seis anos, com proteinúria seletiva e sem hematúria microscópica, hipertensão arterial ou insuficiência renal e que apresentavam remissão do quadro nefrótico com tratamento com corticosteróides. Assim, crianças com essas características clínicas e laboratoriais seriam inicialmente tratadas, não havendo necessidade de biópsia renal (27).

Atualmente, há consenso de que a classificação pela resposta aos glicocorticóides é mais satisfatória que o aspecto histopatológico para prever a evolução do paciente (2).

A maioria das crianças portadoras de SN idiopática apresenta comportamento corticossensível, isto é, a proteinúria remite com o uso dos glicocorticóides, no entanto 60 a 80% dessas crianças apresentarão recidivas. A maioria dos pacientes

(40-60%) tem mais de duas recidivas em seis meses (recidivas frequentes) após a suspensão do tratamento, ou apresenta recidiva da proteinúria quando a dose do glicocorticóide se reduz abaixo de um determinado nível (corticodependência), (26).

Corticorresistência é definida pela persistência do quadro de SN após o tratamento contínuo com prednisona por oito semanas (26). Esta definição, apesar de arbitrária, identifica pacientes com risco elevado de evolução para insuficiência renal, muito diferente daqueles que respondem ao uso de corticóide, pela evolução mais benigna. Existem, no entanto, pacientes transitoriamente corticorresistentes. Esta condição frequentemente se relaciona à coexistência de comorbidades infecciosas (2, 26).

Em crianças e adolescentes com SN idiopática, estima-se que 5% das LGM e 75-80% das GESF são corticorresistentes (2, 26).

Relatos recentes indicam que a resistência aos glicocorticóides na SN está aumentando e pode representar 23% de todos os casos na infância, sendo a causa adquirida mais comum de doença renal crônica terminal na faixa pediátrica (28).

A resistência ao glicocorticóide na SN pode ser subdividida em dois grupos. O primeiro corresponde aos indivíduos que não respondem inicialmente aos corticoesteróides, chamada de SN costicorresistente inicial (29). Acredita-se que esses pacientes possam apresentar mutações em genes codificadores das estruturas da região do filtro glomerular, que determinam a resistência ao corticóide (30).

No grupo de indivíduos que tem resistência secundária aos glicocorticóides, as alterações imunomediadas, em vez de defeitos estruturais primários na barreira de filtração, provavelmente, desempenham papel proeminente (29).

O uso prolongado de glicocorticóides pode determinar sérios efeitos adversos. A introdução de outra droga imunossupressora é, portanto, recomendada nos casos com recidivas frequentes, com corticodependência ou corticorresistência. O objetivo é induzir remissão da doença e minimizar a exposição aos esteróides. Ciclofosfamida oral é empregada para o tratamento de crianças com SN idiopática com objetivo de retirar o corticosteróide. Recentemente, com embasamento na experiência do tratamento da nefrite lúpica, a ciclofosfamida via endovenosa (pulsoterapia) tem sido sugerida como opção terapêutica para crianças com SN idiopática e corticodependência ou recidivas frequentes (31).

A ciclosporina A é outra droga que tem sido utilizada como alternativa nos casos de má resposta aos corticóides, desde 1985. Trata-se de um inibidor da calcineurina que determina alteração na expressão dos genes ativadores de células T, incluindo aquele implicado na transcrição do RNAm para IL-2 (32)

Micofenolato mofetil é um imunossupressor, que é metabolizado no fígado e inibe a inosina monofosfato desidrogenase, a enzima que controla a taxa da biossíntese de monofosfato de guanina na via de novo de síntese de purina utilizados na proliferação de linfócitos B e T e células mesangiais (33).

O micofenolato mofetil é particularmente usado em casos de pacientes que não respondem a esteróides, ciclosporina e ciclofosfamida (34, 35).

1.2. Doenças infecciosas associadas à SN

1.2.1. HIV/AIDS

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente capaz de invadir várias células do organismo, mas seu principal alvo são os linfócitos CD4, responsáveis pela coordenação das respostas imunes. O comprometimento dessas células causa desregulação e depressão da imunidade, tornando o indivíduo

suscetível a infecções por inúmeros microrganismos. Além disso, o HIV causa, direta ou indiretamente, uma série de disfunções de órgãos e sistemas, tornando a abordagem dos pacientes por ele infectados ainda mais complexa (36).

A lesão renal mais comum em pacientes com HIV é chamada de nefropatia do HIV (HIVAN), que é caracterizada por uma tríade de glomerulopatia colapsante, dilatação tubular microcística, e inclusões celulares tubuloreticuloendoteliais. No entanto, aproximadamente 40% dos pacientes com HIV que desenvolvem doença renal não têm HIVAN (37, 38). Há uma tendência progressiva de diminuição da incidência de HIVAN, em paralelo com o uso de terapia anti-retroviral (39). Recentemente houve a descrição de um caso de portador de HIV que evoluiu com SN. No entato, a causa da SN foi sífilis, e não o HIV. Com o tratamento anti-treponêmico, houve completa remissão da doença renal. Causas, portanto, potencialmente reversíveis de doença renal em pacientes com HIV devem ser consideradas (40).

No grupo pediátrico de portadores de HIV, doenças gastrointestinais e respiratórias são muito mais comuns do que a patologia renal, que freqüentemente é um achado incidental. Mas, em 2007, Biljon, Louw e Dreyer (41) descreveram um caso de uma menina de seis anos, com quadro severo de SN, que apresentou ótima evolução após tratamento anti-retroviral associado à prednisona.

Recentemente, em 2011, Numata et al. (42) descreveram o caso de um paciente HIV positivo que desenvolveu SN (biópsia mostrou nefropatia membranosa) após infecção pelo vírus da hepatite B, e que apresentou boa resposta ao tratamento com corticóides. Neste caso, não houve remissão espontânea apenas com tratamento anti-retroviral, reforçando a idéia de que é necessário amplo

conhecimento da influência das infecções nas nefropatias para garantir uma melhor estratégia de tratamento.

1.2.2. Citomegalovirose

Infecções intrauterinas, especialmente infecção por CMV, têm sido freqüentemente incriminadas como fatores etiológicos da SN congênita secundária. No entanto, a relação causal entre infecção por CMV e SN congênita, ainda não foi completamente elucidada. Há ainda poucos relatos documentando que tal associação exista (43, 44).

Besbas et al. em 2006 (44) relatou o caso de uma menina de dois meses de idade, com infecção por CMV associada a SN congênita (biópsia mostrou tratar-se de esclerose mesangial difusa). Sua proteinúria desapareceu e seu estado clínico melhorou após o tratamento com ganciclovir, um anti-viral ativo contra CMV. Assim, esses autores sugerem que a SN congênita pode ser causada por infecção por CMV.

Poyrazoglu *et al*. em 2009 (45) descreveram o caso de um lactente de três meses de vida, que evoluiu para óbito após quadro grave de SN. Em sua investigação, os únicos testes sorológicos reagentes foram anticorpos contra o CMV (IgG e IgM). Durante o pré-natal, os exames da mãe revelaram apenas anticorpos de classe IgG contra o CMV.

Em 2008 Angelaki *et al*. (46) descreveram pela primeira vez, um caso de uma criança de 19 meses, previamente hígida, que desenvolveu quadro de SN por glomerulonefrite membranosa, após infecção aguda por CMV, confirmada pela positividade para anticorpos anti-CMV IgM e IgG e isolamento viral no sangue e no tecido renal. A infecção congênita foi descartada através de pesquisa do CMV na mãe. A criança recebeu tratamento endovenoso com ganciclovir, seguido de

tratamento oral com valganciclovir com resolução completa do quadro, sem necessidade de corticoterapia.

1.2.3. Hepatites Virais

O vírus da hepatite B (VHB) é uma causa bem conhecida de SN em todo o mundo, em especial em regiões endêmicas (47). Nesses locais, relação causal entre o VHB e a síndrome nefrótica tem sido bem estabelecida (48,49). A ocorrência da nefropatia, frequentemente se distribui espacialmente com os padrões geográficos de prevalência do VHB (49). Os achados de DNA e RNA do VHB em glomérulos de portadores crônicos do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) com glomerulonefrites (50), bem como a remissão da SN, que se dá em paralelo com a redução da replicação do VHB, fornece provas robustas da função do vírus na etiologia da doença (49,51,52).

Já em 1971, Combes *et al*. (53) estudaram a ocorrência de nefropatias em crianças portadoras de infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB), através de biópsias de tecido renal. Eles demonstraram a presença do antígeno Austrália (HBsAg) bem como a deposição de imunocomplexos, revelando a hipótese que o agente viral poderia ser responsável pela glomerulopatia que acompanha a doença. Outros autores demonstram que, em adultos portadores de infecção crônica pelo VHB, a nefropatia é uma importante complicação, influenciando o prognóstico (54,55,56).

Embora clinicamente indistinguível da SN idiopática, a doença causada pelo VHB tem sido caracteristicamente associada com um achado histológico de glomerulopatia membranosa (49,57), mas as glomerulonefrites membranoproliferativa, proliferativa mesangial e nefropatia por IgA, também foram descritas em menor escala (55,57). Glomerulonefrite com crescentes,

glomeruloesclerose segmentar e focal, e lesões mínimas têm sido descritas como prováveis achados incidentais (55).

Não tratadas, a maioria dos casos de nefropatia associada ao VHB podem resolver-se espontaneamente. No entanto, a resolução é lenta, e uma pequena porcentagem pode progredir para doença renal crônica (48,49). Morbidade e mortalidade em pessoas sem remissão, no entanto, justificam a necessidade de tratamento. A nefropatia associada com o VHB, tanto em crianças como em adultos, tem sido tratada com sucesso, com anti-virais ou interferon alfa (57,58,59), em especial com a lamivudina (51,60). Em uma recente meta-análise comparando esquemas terapêuticos, opções com corticosteróides pareceram não apresentar benefícios (59), enquanto interferon alfa e lamivudina foram associados com redução significativa da proteinúria.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) também pode ser associada com glomerulonefrite que histologicamente se assemelha à glomerulonefrite membranoproliferativa, (61).

A patogênese da glomerulonefrite primária, tal como da nefropatia membranosa, nefropatia por IgA e glomerulonefrite membranoproliferativa, ainda não está totalmente compreendida. Comumente a maior parte destas doenças é causada por complexos imunes, tal como na glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda, porque o depósito glomerular de IgG ou IgA em conjunto com a cascata de complemento é geralmente observado nestas doenças. Verificou-se experimentalmente que os complexos imunes podem induzir glomerulonefrite em animais. Em 1993, Johnson et al descreveram pela primeira vez oito pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa e HCV (62). A maioria dos casos apresentou SN, hipocomplementemia, presença sérica de fator reumatóide IgM e

crioglobulinemia. Quando instituído o tratamento com interferon alfa, muitos investigadores relataram que houve diminuição da proteínúria, concomitante com o desaparecimento do RNA viral (63,64).

1.2.4. Sífilis

Sífilis congênita é uma conhecida causa de SN em lactente. Neste caso ocorre proteinúria e hematúria. Porém quadros muito severos de SN são menos comuns, com boa resposta ao tratamento com penicilina (65).

A forma mais comum de apresentação do envolvimento renal na sífilis é a proteinúria. Sua incidência é de cerca de 8% nos pacientes com sífilis secundária e 7% naqueles com sífilis terciária (66). A glomerulopatia sifilítica inclui glomerulopatia membranosa (mais comum) (67), doença de lesões mínimas, com edema intersticial (68), glomerulonefrite rapidamente progressiva com crescentes (69), glomerulonefrite proliferativa mesangial e proliferativa endocapilar (70), além de nefropatia por IgA (71), e amiloidose (72). O mecanismo para a formação da nefropatia membranosa envolve complexos imunes desencadeados por antígenos treponêmicos (73). A resolução completa das manifestações renais após a terapia com penicilina nos pacientes com sífilis é a regra (74).

Recentemente em 2008, foi descrito o caso de um homem de 24 anos que evoluiu com severa SN, associada à disfunção hepática após sífilis, que entrou em remissão completa do quadro ao receber apenas tratamento com penicilina (75). Esse relato mostra que ainda hoje, mesmo em adultos, doenças infecciosas sistêmicas podem estar relacionadas à SN.

1.2.5. Toxoplasmose

A infecção pelo *Toxoplasma gondii* é a infecção parasitária crônica mais prevalente em seres humanos, e ganhou importância como um patógeno oportunista

em imunodeprimidos (76). Recentes pesquisas soroepidemiológicas em diferentes segmentos da população brasileira revelaram taxas de infecção variando entre 32,4% e 74,5%, com valores mais elevados ocorrendo no adulto (77,78).

A infecção pelo *T. gondii* pode assumir aspectos graves quando acontece sob a forma congênita ou quando ocorre em pacientes imunossuprimidos (79). Em indivíduos imunocompetentes, quando a transmissão ocorre após o nascimento, a toxoplasmose geralmente apresenta curso assintomático ou oligossintomático. Várias formas de apresentação são conhecidas, com o desenvolvimento de manifestações clínicas variáveis. O mais comum sendo o de síndrome mononucleose *like*. No entanto, o envolvimento renal com SN ou glomerulonefrite é um evento raro em pacientes infectados com *T. gondii* (80).

Há relatos de associação de SN e infecção pelo *T. gondii* em seres humanos, embora a relação causa-efeito não tenha sido totalmente estabelecida. De fato, os relatos de SN associada à toxoplasmose são muito escassos e, geralmente, são de pacientes com a forma congênita de toxoplasmose (81).

A maioria dos relatos sobre lesões renais associadas à toxoplasmose refere-se à insuficiência renal aguda devida à deposição de cristais de sulfadiazina no aparelho urinário, após tratamento com esta droga (82). No entanto, os mecanismos de lesão renal na associação de SN e toxoplasmose não são bem compreendidos.

Toporovski et al em 2012 (83), descreveram sete casos de crianças que apresentaram toxoplasmose aguda (diagnosticada sorologicamente) em associação com SN, e que receberam tratamento específico para Toxoplasmose devido à ocorrência simultânea com a doença renal. Apenas um dos sete pacientes apresentou remissão completa da doença sem a necessidade de imunossupressores. Nos outros pacientes, foi necessário tratamento específico para

a síndrome nefrótica, além da terapia anti-*T. gondii*. Em três pacientes uma resposta favorável foi observada e nos outros três houve apenas remissão parcial das manifestações clínicas.

Os dados obtidos a partir da observação desses sete pacientes mostram a necessidade de investigar a possível ocorrência de infecção aguda por *T. gondii* em indivíduos que desenvolvem SN, sem qualquer história prévia de doença renal, especialmente quando se trata de crianças.

1.2.6. Infecção pelo herpes vírus

O herpes simples é moléstia infecto-contagiosa crônica, com frequência de surtos recorrentes, tendo como agente etiológico duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), (84). Dois quadros distintos podem ser individualizados: o herpes simples extragenital, cujo principal agente é o HSV do tipo 1 (HSV-1), e as formas perigenitais, com preponderância do HSV-2. A moléstia ganhou um novo e especial destaque com o advento da AIDS e com o aumento do número de indivíduos imunodeprimidos, pois as manifestações clínicas tornaram-se atípicas e inusitadas (84). O HSV não tem sido associado claramente à SN. No entanto, como é comum sua eclosão durante o acompanhamento e a imunossupressão desses pacientes, sua pesquisa se faz importante, pois pode suscitar outras complicações graves na evolução dos casos.

As manifestações clínicas do herpes simples dependem, fundamentalmente, do sítio da inoculação viral, da imunidade do hospedeiro e da cepa viral adquirida. A primoinfecção herpética é, geralmente, assintomática ou manifesta-se por meio de sintomatologia inespecífica. Muitos dos quadros infecciosos na infância e adolescência, erroneamente imputados a outros vírus e infecções bacterianas da orofaringe, são, na verdade, primoinfecções herpéticas. Até 95% dos pacientes

expostos primariamente ao HSV não apresentam sintomatologia suficiente para a plena caracterização do quadro (84).

Corticoterapia sistêmica e utilização de imunossupressores, durante longos períodos, associam-se com a eclosão do HSV (84).

1.3. Justificativa

Existem vários protocolos para acompanhamento, tratamento e esclarecimento etiológico da SN (26, 85). A maioria dessas diretrizes recomenda a investigação de potenciais causas infecciosas, uma vez que algumas têm tratamento específico. Além disso, como o tratamento da SN é baseado em imunossupressão, a inadvertida administração dessa terapêutica em pacientes com infecções crônicas poderia acarretar agravamento da infecção. No Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), hospital da Universidade Federal de Mato Grosso, localizado em Cuiabá, foi instituído rotina de investigação desde 1990, que inclui exames sorológicos para diagnosticar possíveis doenças infecciosas envolvidas (toxoplasmose, sífilis, hepatites B e C, CMV, HIV e herpes). Também são aplicados testes imunológicos para avaliar o estado de imunocompetência (dosagem de imunoglobulinas A, G, M e E).

Em 22 anos de acompanhamento ambulatorial de crianças e adolescentes portadores de SN no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HUJM, foram observados diversos casos em que etiologias infecciosas específicas foram aventadas.

Este trabalho visa descrever e analisar a experiência acumulada da investigação rotineira de causas infecciosas de SN e seu impacto na abordagem terapêutica e evolutiva dos pacientes acometidos, pretendendo contribuir com os profissionais que trabalham com tais pacientes para um melhor entendimento do papel dessas patologias na SN.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Estimar a prevalência de marcadores sorológicos de infecções pelo HIV, HCV, VHB, CMV, herpes vírus, T.gondii e sífilis, e sua relação com aspectos evolutivos de crianças e adolescentes com SN de um serviço de referência em Mato Grosso, Brasil.

2.2. Específicos

Descrever a prevalência dos marcadores sorológicos das doenças de interesse e analisar o potencial papel dessas doenças como etiologia da doença renal nas crianças portadoras de SN.

Relacionar a ocorrência de infecção e o tipo de lesão renal.

Descrever a associação entre os marcadores sorológicos, evolução clínica e suporte terapêutico.

3. MÉTODO

Este é um estudo descritivo retrospectivo de um série histórica de casos de síndrome nefrótica em crianças e adolescentes acompanhados no período compreendido entre 1990 e 2012, no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Júlio Muller (HUJM), onde foi dada ênfase à descrição dos resultados da investigação etiológica da SN.

O estudo foi possível através da análise de prontuários dos pacientes que realizaram ou que ainda realizavam seguimento até agosto de 2012, no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Julio Muller (HUJM).

3.1. Critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Foram considerados como portadores de SN os pacientes que apresentavam as seguintes alterações laboratoriais: proteinúria maciça (relação proteína/creatinina > 2 e/ou proteinúria> 50mg/Kg/dia) analisada em urina de 24 horas no caso de crianças continentes, ou na amostra única de urina apenas com a relação proteína/creatinina para os incontinentes; hipoalbuminemia (albumina sérica < 2,5g/dl) e hiperlipidemia (colesterol e triglicerídeos > 200mg/dl).

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com menos de 18 anos acompanhados no Ambulatório de Nefrologia pediátrica do HUJM, que se enquadravam na definição de SN e apresentavam investigação completa das doenças infecciosas através dos marcadores sorológicos descritos anteriormente.

Foram excluídos do estudo, dez pacientes que apresentavam a investigação das doenças infecciosas de forma incompleta e/ou tiveram acompanhamento muito irregular, inviabilizando a pesquisa pela falta de informações fidedignas.

3.2. Variáveis analisadas e características clínicas:

Sexo, idade, tipo de resposta à terapêutica com glicocorticoides, tempo de seguimento, número de recidivas, número de internações, evolução para insuficiência renal crônica grave ou terminal, número de óbitos, uso de outros imunossupressores (ciclofosfamida, ciclosporina e micofenolato mofetil), tipo de alteração histológica, testes sorológicos para toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, HIV, herpes simples, hepatite B e hepatite C, assim como a indicação de tratamento específico para alguma dessas infecções.

Em relação ao uso de corticoesteróides, os pacientes foram classificados de acordo com a resposta ao tratamento em duas fases distintas, a primeira (resposta inicial) após os primeiros seis meses de seguimento, e a segunda realizada após última consulta registrada durante o período de acompanhamento.

Os pacientes foram considerados como corticossensíveis, quando apresentavam negativação da proteinúria num período de no máximo oito semanas de tratamento. Eram considerados como corticorresistentes quando não apresentavam resposta ao tratamento, ou seja, permaneciam com o quadro de proteinúria. Dentre os participantes do primeiro grupo, houve uma subdivisão em corticossensíveis com recidivas frequentes, quando após negativar a proteinúria apresentavam descompensação da doença por duas vezes ou mais, num período de seis meses; corticossensíveis com recidivas infrequentes se apresentavam menos que duas descompensações num período de seis meses; ou corticodependentes quando após negativar a proteinúria, voltavam a descompensar durante a redução do medicamento, de forma que necessitavam sempre de uma determinada dose de corticoide para manter a proteinúria suprimida.

Os pacientes que apresentavam tempo de acompanhamento igual ou inferior a seis meses, bem como aqueles que não usaram corticoesteróides, não foram classificados.

Para avaliação da pressão arterial (PA) foi utilizado o método auscultatório com esfigmomanômetro de mercúrio, cujo manguito adequado foi selecionado individualmente da seguinte forma: a largura do componente inflável correspondendo a 40% da circunferência do braço obtida a meia distância entre o olecrano e o acrômio, e o comprimento do componente inflável correspondendo a 80 a 100% da circunferência do braço. A aferição foi realizada em ambiente tranquilo, paciente calmo, em repouso por no mínimo 5 minutos, no braço direito elevado na altura do coração, com estetoscópio posicionado sobre o pulso da artéria braquial. A pressão foi aferida por profissionais médicos treinados, por duas vezes e com intervalo de 2 minutos, e as médias da pressão sistólica e diastólica foram lançadas nas tabelas específicas para classificação (86). Foram considerados hipertensos as crianças e adolescentes que apresentavam níveis de PA sistólica ou diastólica acima do percentil 95 para sexo, idade e percentil de estatura (87).

Foram classificados como portadores de insuficiência renal crônica grave aqueles pacientes que apresentavam ritmo de filtração glomerular (RFG) de 10 a 20ml/min/1,73m^2 , e insuficiência renal terminal quando o RFG foi menor que 10ml/min/1,73m^2 (88), mas para facilitar os cáculos estatísticos, todos foram reunidos em um único grupo.

Foram biopsiados todos os pacientes classificados como corticorresistentes, corticodependentes e os corticossensíveis com recidivas frequentes, e ainda aqueles com quadro de síndrome nefrótica no primeiro ano de vida, ou quando houve associação de síndrome nefrótica com insuficiência renal.

3.3. Etapa Laboratorial:

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a testes sorológicos para infecções por citomegalovírus, hepatites B e C, HIV, *T. pallidum* e *T. gondii*, com exceção dos testes realizados para pesquisa de herpes simples 1 e 2.

A pesquisa sorológica do vírus herpes simples 1 e 2 foi incluída no protocolo de investigação de doenças infecciosas, a partir de janeiro de 2010. Antes desta data, esta sorologia foi realizada apenas nos casos suspeitos, onde havia gengivoestomatite e/ou adenomegalia cervical. Porém, a partir de 2010, optou-se por incluir esta pesquisa no protocolo mesmo em casos assintomáticos, justamente para avaliar a prevalência deste patógeno nos casos novos.

Os testes sorológicos utilizados para pesquisa das doenças infecciosas citadas acima, foram realizados em laboratório de apoio (laboratório de referência terceirizado pelo HUJM), as técnicas mais usuais foram utilizadas em cada período como imunofluorescência e hemaglutinação, mas a maioria foi feita, nos anos mais recentes, por ELISA ou dos métodos derivados de ELISA, como quimioluminescência ou micro-elisa. Como se trata de um estudo histórico e retrospectivo, não foi possível resgatar minuciosamente as informações sobre as técnicas utilizadas. Atualmente os exames realizados foram os seguintes:

1) Citomegalovírus – pesquisa de anticorpos IgM e IgG no soro, pelo método de Eletroquimioluminescência.

2) Hepatite B – pesquisa de antígeno Austrália (HBsAg) no soro, através do método de Quimioluminescência.

3) Hepatite C – pesquisa de anticorpos anti-HCV no soro, através do método de Quimioluminescência.

4) Herpes simples 1 e 2 - pesquisa de anticorpos IgM e IgG no soro, pelo método de Quimioluminescência.

5) HIV: pesquisado no soro através do método ELISA

6) Toxoplasmose - pesquisa de IgM e IgG no soro, através do método Eletroquimioluminescênica.

7) Sífilis – pesquisa de VDRL no soro, através de Imunuensaio Quimioluminescente de Micropartículas.

3.4. Descrição dos dados e análise estatítica

O banco de dados foi construído através do programa estatístico “Statistical Package for Social Science” (SPSS) para Windows, versão 11.0, baseado em prontuários de pacientes que realizaram ou que ainda realizavam seguimento em 2012, no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Julio Muller (HUJM), Cuiabá, Mato Grosso, no período compreendido entre 1990 e 2012.

Os dados analisados foram descritos como médias ou medianas, proporções e seus parâmetros de dispersão e de precisão. Comparações entre diferentes subgrupos foram feitas utilizando-se testes apropriados, incluindo o quiquadrado e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t de Student ou Kruskal.-Wallis para variáveis contínuas. O valor máximo de 5% foi considerado para rejeição de hipótese nula.

3.5. Aspectos éticos

A coleta de dados ocorreu através da pesquisa de protuários utilizados no atendimento dos pacientes, em conformidade com autorização da diretoria clínica do hospital. Não foram realizados exames ou procedimentos nos pacientes que não

fossem clinicamente justificáveis. Portanto, termo de consentimento individual não foi necessário, o que foi acatado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Julio Muller (CEP). Este estudo foi aprovado pelo CEP, após cadastramento na Plataforma Brasil (CAAE: 01897812.2.0000.5163), no dia 13 de junho de 2012 (em anexo encontra-se uma cópia da certidão de aprovação pelo CEP).

4. RESULTADOS

4.1. Descrição geral dos casos

Preencheram os critérios de elegibilidade 169 pacientes que foram acompanhados no período compreendido entre Janeiro de 1990 até Agosto de 2012. Figura 1 revela o ano de inclusão dos pacientes na pesquisa.

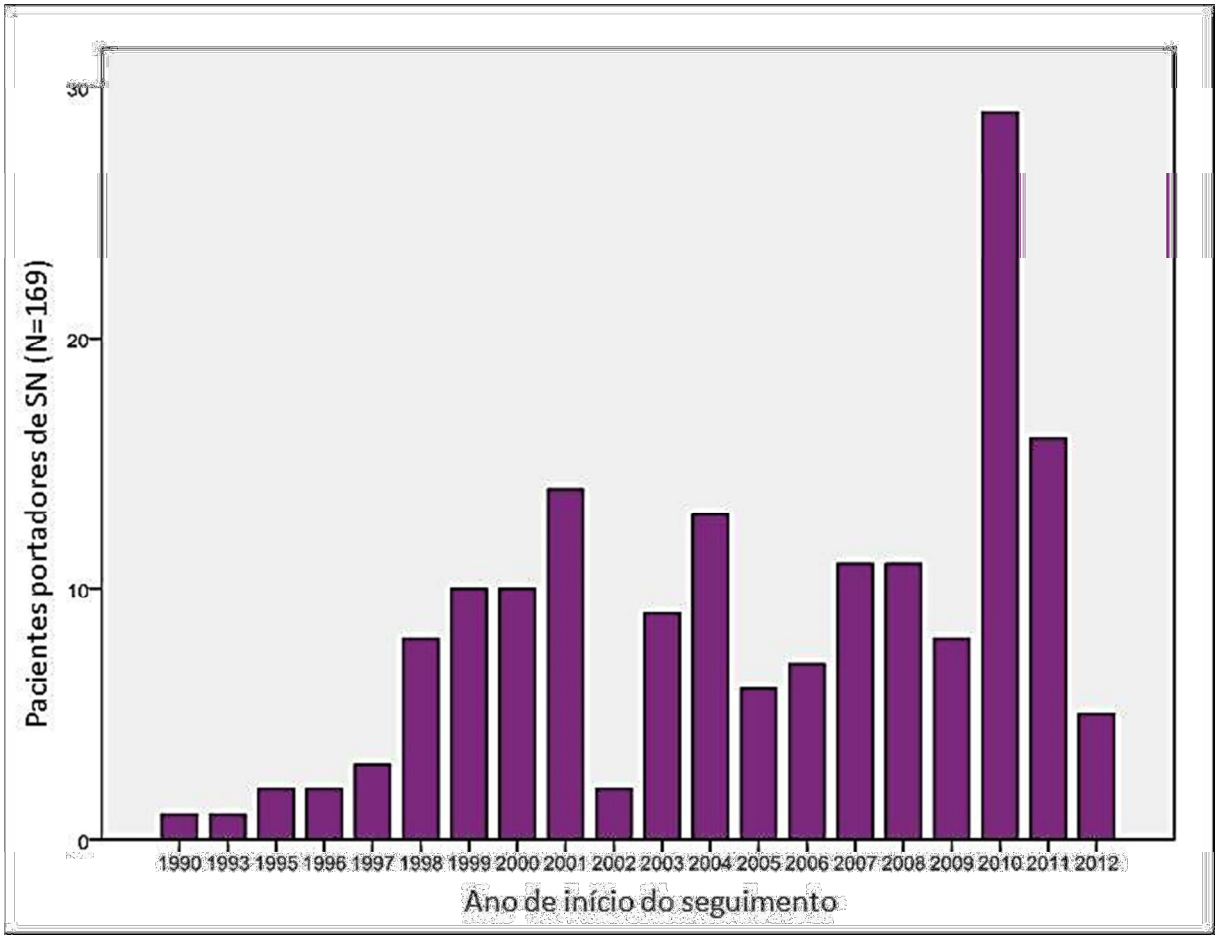


Figura 1: Distribuição de 169 crianças e adolescentes portadores de síndrome nefrótica de acordo com o ano de início do acompanhamento no Hospital Universitário Júlio Muller, em Mato Grosso, Brasil.

Dos 169 pacientes, 103 (60,9%) eram do sexo masculino e a relação masculino: feminino foi de 1,5:1. A mediana da distribuição de idade na primeira consulta foi 44 meses ou 3,7 anos (variação interquartil de 29 a 88 meses).

A mediana da idade na última consulta foi de 118 meses ou 9,8 anos (variação interquartil de 65 a 167 meses).

A mediana do tempo de acompanhamento foi de 43 meses ou 3,6 anos (variação interquartil de 16 a 94 meses). A Figura 2 demonstra o tempo de seguimento para o total de pacientes.

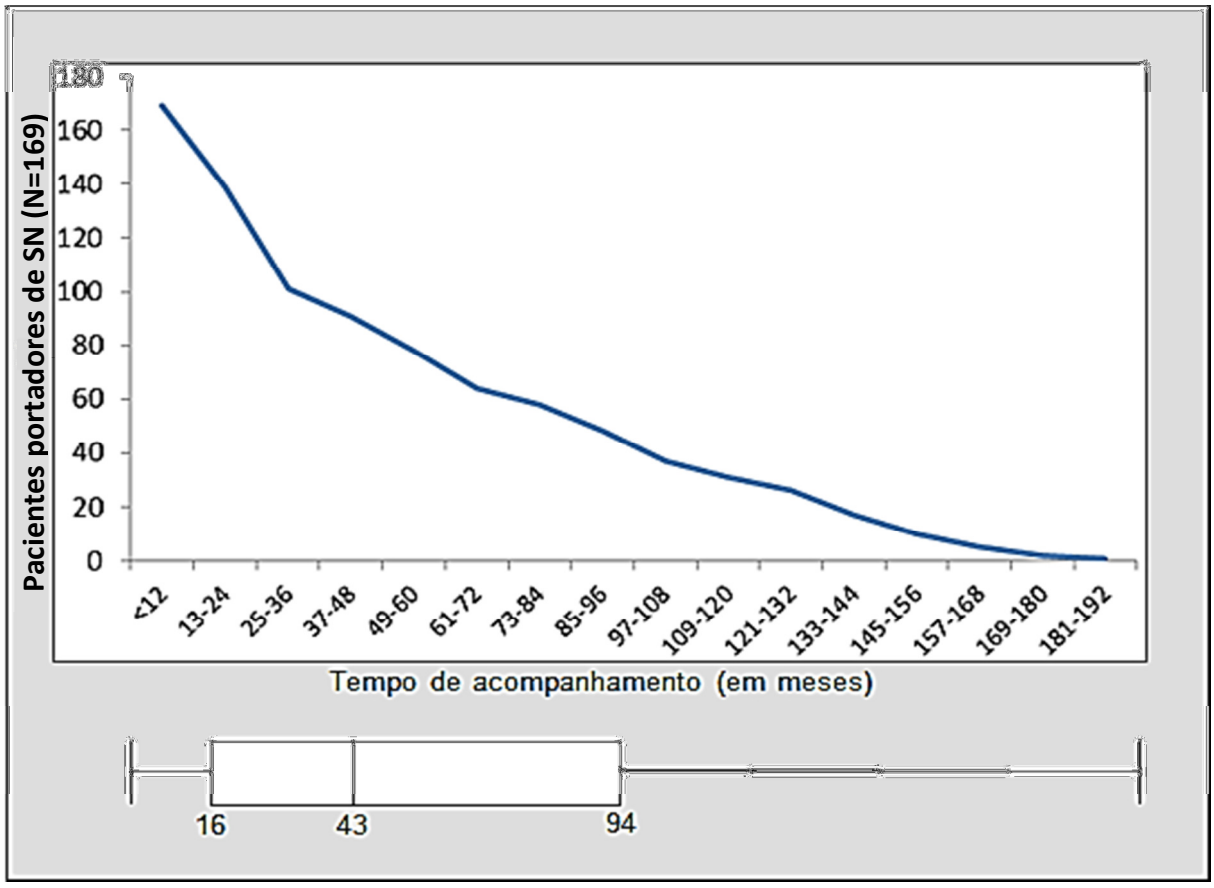
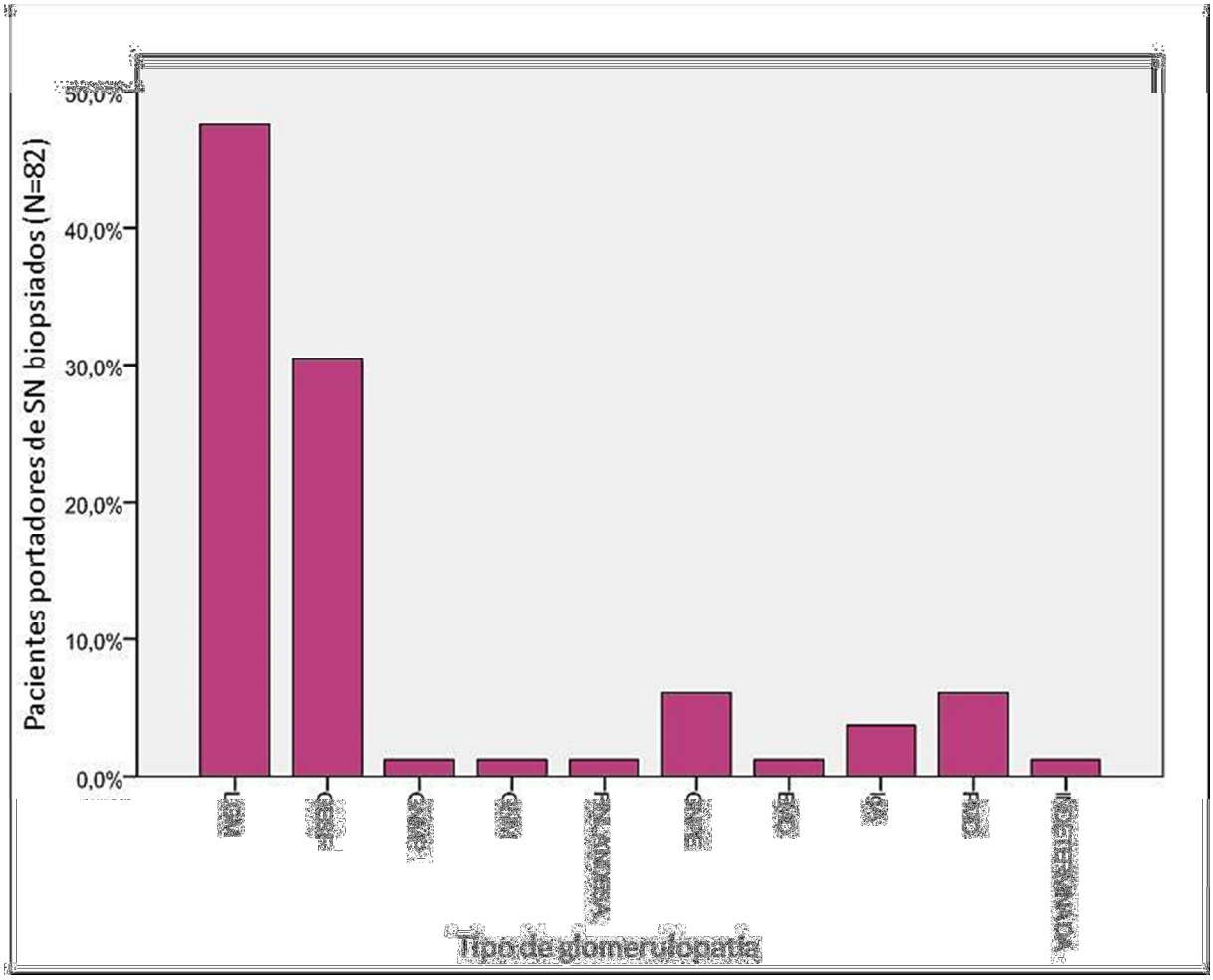


Figura 2: **Distribuição de tempo de acompanhamento de uma casuística de 169 crianças e adolescentes com SN acompanhadas no Hospital Universitário Júlio Muller em Mato Grosso, Brasil. O "boxplot" apresenta a mediana do acompanhamento, os quartis 25 e 75 e os extremos.**

A biópsia renal foi realizada em 82 (48,5%) pacientes que apresentaram resposta insatisfatória com o uso de corticóides (corticorresistência, corticodependência ou corticossensibilidade com recidivas frequentes), que tinham idade inferior a um ano, ou que apresentaram SN associada a insuficiência renal. Prevaleceu a LGM (47,6%) e a GEFS (30,5%), conforme explicitado na figura 3.



LGM = lesão glomerular mínima; **GESF** = glomeruloesclerose segmentar e focal; **GNMP** = glomerulopatia membranoproliferativa; **GNM** = glomerulopatia membranosa; **FINLANDESA** = congênita do tipo Finlandês; **GNPE** = glomerulopatia proliferativa endocapilar; **EMD**= esclerose mesangial difusa; **IgA** = nefropatia por IgA; **PMD** = glomerulopatia proliferativa mesangial difusa.

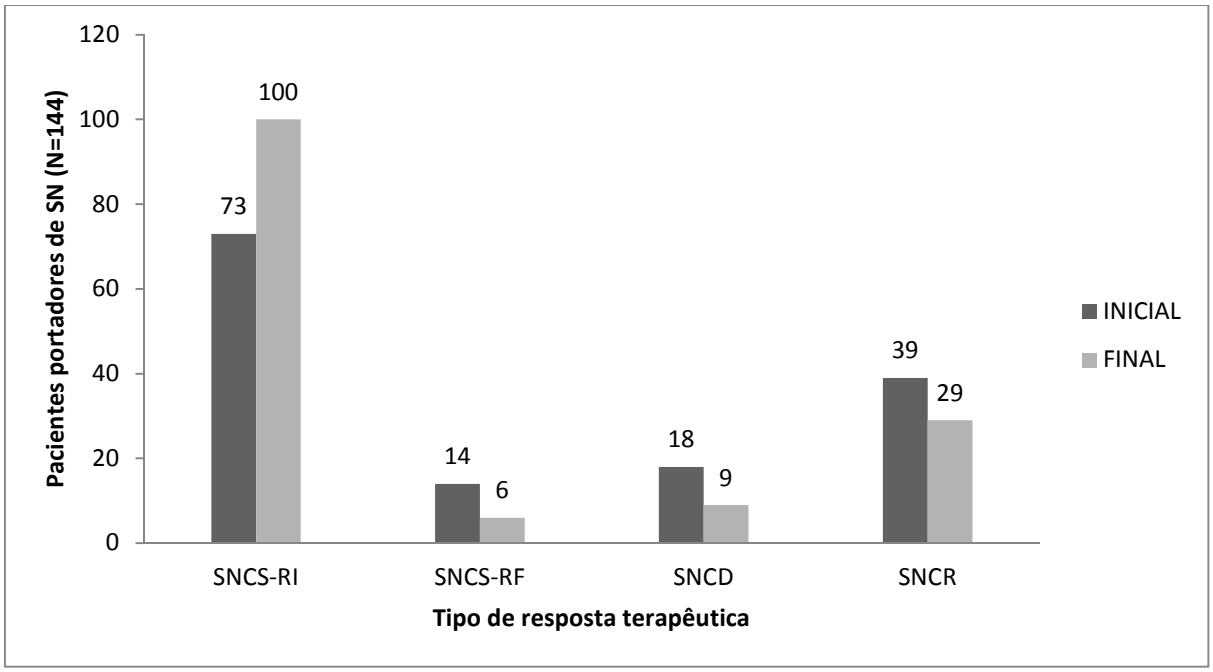
Figura 3. Distribuição das glomerulopatias em crianças e adolescentes portadores de SN acompanhados no Hospital Universitário Júlio Muller em Mato Grosso, Brasil, de acordo com o resultado da biópsia renal (n=82).

A maioria dos pacientes foi tratada com prednisona, na dose de 2mg/kg/dia, durante quatro a oito semanas, passando para dias alternados nas oito semanas seguintes. Somente dois pacientes não usaram corticoesteróides.

144 pacientes apresentaram tempo de acompanhamento superior a seis meses e por isso foi possível classificá-los quanto à resposta terapêutica inicial e final ao uso de corticoesteróides. No início do acompanhamento, 105 pacientes

(72,9%) comportaram-se como corticossensíveis, e destes 73 (50,7%) como SNCS-RI; 14 (9,7%) como SNCS-RF; 18 (12,5%) como SNCD e 39 (27,1%) como SNCR.

Até o encerramento da coleta de dados deste seguimento, 115 (79,9%) pacientes foram considerados como corticossensíveis, e destes, 100 (69,4%) SNCS-RI, seis (4,2%) SNCS-RF, nove (6,3%) SNCD; e 29 (20,1%) SNCR.



SNCS-RI: Síndrome nefrótica corticossensível com recidivas infrequentes;
SNCS-RF: Síndrome nefrótica corticossensível com recidivas frequentes;
SNCD: Síndrome nefrótica corticodependente; SNCR: Síndrome nefrótica corticorresistente.

Figura 4. **Distribuição da resposta terapêutica inicial e final em crianças e adolescentes portadores de SN acompanhadas no Hospital Universitário Júlio Muller em Mato Grosso Brasil, em relação ao uso de glicocorticóides até a data de encerramento da coleta dos dados.**

O uso de ciclofosfamida na forma de pulsoterapias mensais (durante seis meses), na dose de 500mg/m2/dose, foi associado à prednisona em 57 (33,7%) pacientes. Em 14 (8,3%) pacientes, foi necessária a introdução posterior de ciclosporina A, associada à prednisona. O micofenolato mofetil foi utilizado em 23 (13,6%) crianças, na dose de 600 - 1200mg/m^2/dia.

No ato do primeiro atendimento, 72 (42,6%) pacientes apresentavam hipertensão arterial. Esses mesmos índices foram encontrados em relação à hematúria.

Quanto ao número de internações, 93 (55%) já haviam sido internados duas ou mais vezes para o tratamento da doença, 52 (30,8%) internaram uma única vez, enquanto 24 (14,2%) não necessitaram de admissões hospitalares.

Referente ao desfecho da doença, 16 (9,5%) pacientes evoluíram com insuficiência renal crônica. Destes, seis (3,6%) pacientes realizaram transplante renal no decurso do acompanhamento, com boa evolução. Sete (4,1%) pacientes evoluíram para óbito devido a complicações de sepse bacteriana.

4.2. Pesquisa dos marcadores das infecções de interesse

A Tabela 3 apresenta os resultados dos testes sorológicos para as infecções de interesse.

Tabela 2. Distribuição do resultado de testes sorológicos para toxoplasmose, citomegalovírus, HIV, hepatites B e C, sífilis e herpes vírus de 169 crianças e adolescentes com SN acompanhadas no Hospital Universitário Júlio Muller em Mato Grosso, Brasil.

Agente	N	Positivos (%)	Negativos (%)
T. gondii	169		
IgG		55 (32,5)	114 (67,5)
IgM		9 (5,3)	160 (94,7)
Citomegalovírus	169		
IgG		119 (70,4)	50 (29,6)
IgM		7 (4,1)	162 (95,9)
Hepatite B	169		
HBsAg		2 (1,2)	167 (97,9)
Hepatite C	169		
Anti-HCV		0	169
HIV	169		
Anti-HIV		0	169
Sífilis	169		
VDRL		0	169
Herpesvírus 1 e 2	54		
IgG		26 (48,1)	28 (51,9)
IgM		12 (22,2)	42 (77,8)

4.2.1. Algumas caracteristicas dos pacientes com indícios de atividade ou infecção recente para cada uma das doenças investigadas

Todos os nove pacientes com anticorpos IgM contra *T. gondii* eram do sexo masculino, sendo que sete (77,8%) tinham idade inferior a quatro anos, e dois (22,2%) apresentavam idade superior a 13 anos. Cinco (55,6%) desses pacientes realizaram biópsia renal, cujo resultado mostrou quatro com GESF e um com LGM. Dos nove pacientes, sete evoluíram com hipertensão arterial e quatro tinham hematúria.

Dos sete pacientes IgM positivos para CMV, apenas dois realizaram biópsia renal, sendo um portador de LGM e o outro portador de GESF. Quatro pacientes eram do sexo masculino. Cinco tinham menos de quatro anos, e o mais velho tinha 12 anos. Em relação à hipertensão e hematúria, um paciente era hipertenso e apresentou hematúria também.

A pesquisa de herpes simples por sorologia foi incluída no protocolo de investigação a partir de 2010, como já relatado, mas antes desta data, já havia sido realizada em pacientes que apresentassem quadro clínico suspeito (gengivoestomatite e/ou adenomegalia). De forma que, antes desta data, a pesquisa foi realizada pela primeira vez em 2001. De 2001 até 2009, 16 pacientes realizaram sorologia para herpes, com positividade para IgM em 3 pacientes. A partir de 2010, 38 (74,5%) pacientes realizaram a pesquisa, com IgM positiva para 9 (23,7%) pacientes.

Dos 12 pacientes que apresentaram IgM positiva para herpes vírus, seis pacientes realizaram biópsia renal. Quatro pacientes apresentavam GESF, um paciente tinha LGM e um tinha glomerulonefrite membranosa. Oito (66,7%) pacientes eram do sexo masculino. Oito (66,7%) pacientes eram hipertensos e nove (75,0%) apresentaram hematúria.

Não houve casos hepatite C, HIV e sífilis, mas duas meninas com hepatite B. Uma delas realizou biópsia, cujo resultado foi de LGM. Nenhuma das duas pacientes apresentou hematúria e uma delas estava hipertensa.

Tabela 3. **Distribuição dos resultados de biópsia renal em relação às doenças infecciosas investigadas de 14 (46,7%) crianças e adolescentes com SN acompanhadas no Hospital Universitário Júlio Muller em Mato Grosso, Brasil.**

Marcador sorológico	LGM	GESF	PMD	GNM	Total
HBsAg	1	-	-	-	1
Toxo IgM	1	4	-	-	5
CMV IgM	1	1	-	-	2
Herpes IgM	1	4	-	1	6
Total	4	9	0	1	14

LGM: Lesão glomerular mínima; PMD: Proliferativa mesangial difusa; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal; GNM: Glomerulonefrite membranosa

4.3. Implicação dos resultados dos marcadores de doença infecciosa na condução dos casos

4.3.1. Toxoplasmose

Um número total de 18 (10,7%) pacientes recebeu tratamento específico para Toxoplasmose com Sulfadiazina, Pirimetamina e ácido folínico.

Nove pacientes foram considerados como toxoplasmose aguda ou agudizada, pois tinham IgM positiva concomitante ao quadro de primodescompensação da doença renal. Houve dificuldade para relatar sinais e sintomas característicos da doença aguda, pois a maioria dos pacientes chegou ao serviço de nefropediatria após muitos dias de evolução. De forma que, retrospectivamente, foi possível recuperar informações de quadros febris e/ou adenomegalia em alguns pacientes. Sintomas estes inespecíficos, que podem significar patologia infecciosa inaugurando a doença, mas também outras infecções piogênicas, como infecções cutâneas ou de trato respiratório superior.

Destes nove pacientes, sete remitiram a doença apenas com o tratamento específico. Posteriormente cinco deles reativaram a SN e necessitaram do uso de corticóide com comportamento corticossensível. Dois pacientes com toxoplasmose aguda foram considerados corticorresistentes, um deles tinha diagnóstico histológico de LGM e o outro tinha GESF.

O outro grupo de nove pacientes, todos com anticorpos contra o *T. gondii* IgG positiva e IgM negativa, na primeira abordagem terapêutica receberam tratamento com corticoide, apresentando resposta ruim (corticorresistência ou corticodependência). Avaliação sorológica posterior identificou elevação do título sorológico de anti-*T. gondii* IgG, em relação aos títulos do início da doença renal. Aventou-se a possibilidade de que a toxoplasmose estivesse reativando. Optou-se então por tentativa empírica de tratamento contra toxoplasmose. Sete pacientes apresentaram remissão da doença após o tratamento com sulfadiazina e pirimetamina, concomitante ao uso de prednisona. Esses pacientes voltaram a recidivar, porém com comportamento corticossensível e ótima evolução. Os dois últimos não obtiveram nenhuma resposta ao tratamento contra o protozoário. Esses dois casos também apresentaram GESF na biópsia, um deles realizou transplante renal, apresentou rejeição e estabilizou a função renal após segundo transplante. O outro caso apresentou remissão clínica da patologia renal com o uso de micofenolato mofetil.

Tabela 4: Distribuição das características dos nove pacientes com anticorpos de classe IgM positivos para toxoplasmose, quanto ao aspecto de evolução clínica, resposta à terapia e tipo de lesão renal.

Paciente	Biópsia	Apresentação clínica de inf. aguda*	HA	Hematúria	Tratamento anti-parasitário	Resposta ao corticóide	Recidivas frequentes
1	GESF	-	+	-	+	+	+
2	GESF	+	-	-	+	+	+
3	-	-	+	-	+	+	+
4	GESF	+	+	+	+	+	-
5	LGM	+	+	+	+	-	+
6	-	-	+	-	+	+	-
7	-	-	+	+	+	+	-
8	GESF	-	+	+	+	-	+
9	-	+	-	-	+	+	+

LGM = Lesão glomerular mínima; GESF = Glomeruloesclerose segmentar e focal
HA = Hipertensão arterial.
Recidivas frequentes = duas ou mais recidivas em SN em 6 meses
*Apresentação clínica de infecção aguda = febre e/ou adenomegalia

4.3.2. Citomegalovírus

Apenas dois pacientes (1,2%) que tinham anti- CMV IgM positivo receberam tratamento com ganciclovir, apresentando remissão clínica da doença sem a necessidade de terapia com corticoesteróide. Estes pacientes recidivaram a SN posteriormente. O primeiro não era hipertenso e não tinha hematúria, usou prednisona com ótima evolução. O segundo tinha GESF, apresentava hipertensão arterial e hematúria, usou prednisona com resposta ruim, mas apresentou boa resposta ao uso de ciclofosfamida com evolução favorável.

Um paciente com IgM positiva não recebeu nenhum tipo de tratamento e apresentou remissão espontânea da SN. Ele foi acompanhado durante sete anos e nunca recidivou a doença neste período. Este paciente nunca apresentou hipertensão arterial nem hematúria.

Os quatro pacientes restantes que também não receberam tratamento com ganciclovir, não apresentaram hipertensão arterial e nem hematúria. Um deles apresentou recidivas frequentes da doença (mais que cinco vezes em dois anos), foi

biopsiado com diagnóstico de LGM, usou ciclofosfamida associada à prednisona com ótima evolução.

Do modo semelhante ao relatado para os pacientes com sorologia para toxoplasmose, no caso dos portadores de anti-CMV IgM positivo, houve dificuldade para identificar quadro clínico de doença infecciosa aguda, uma vez que há certa demora entre o início dos sintomas relacionados à SN e a chegada dos pacientes ao serviço de nefropediatria. Mesmo assim, foi possível identificar sintomas como febre e adenomegalia, que poderiam sugerir a presença do agente infeccioso, conforme esquematizado na tabela 5.

A demora em obter o resultado dos exames foi a razão para que os quatro pacientes IgM positivo não recebessem tratamento com ganciclovir. Quando os resultados da sorologia finalmente ficaram disponíveis, os pacientes já haviam iniciado tratamento com prednisona, com boa resposta clínica.

Tabela 5: Distribuição das características dos sete pacientes com anticorpos de classe IgM positivos para citomegalovírus, quanto ao aspecto de evolução clínica, resposta à terapia e tipo de lesão renal.

Paciente	Biópsia	Apresentação clínica de inf. aguda*	HA	Hematúria	Tratamento com ganciclovir	Resposta ao corticóide	Recidivas frequentes
1	-	+	-	-	-	+	-
2	-	-	-	-	-	+	-
3	-	+	-	-	-	+	-
4	-	+	-	-	+	+	+
5	-	+	-	-	-	-	-
6	LGM	+	-	-	-	+	+
7	GESF	+	+	+	+	-	+

LGM = Lesão glomerular mínima; GESF = Glomeruloesclerose segmentar e focal
HA = Hipertensão arterial
Recidivas frequentes = duas ou mais recidivas em SN em 6 meses
*Apresentação clínica de infecção aguda = febre e/ou adenomegalia

4.3.3. Herpes vírus 1 e 2

Dentre os 12 pacientes com anti-HSV IgM positivo, somente quatro receberam tratamento com aciclovir. Os outros oito já haviam iniciado corticoterapia quando os resultados da sorologia foram conhecidos. Dos oito pacientes, cinco foram considerados corticossensíveis e tiveram boa evolução (neste grupo, dois pacientes tiveram quadro típico de gengivoestomatites), os outros três pacientes apresentaram quadro grave de síndrome nefrótica corticorresistente e tinham diagnóstico histológico de GESF. Desses três pacientes, um remitiu após tratamento com ciclofosfamida, o segundo não respondeu à ciclofosfamida, mas remitiu após uso de micofenolato mofetil, e o último ainda não apresentou remissão do quadro renal mesmo após utilização destas duas medicações referidas anteriormente.

Os quatro pacientes que receberam tratamento com aciclovir, ainda não haviam iniciado a corticoterapia, mas após o anti-viral, como ainda não haviam apresentado remissão da SN, receberam corticoesteróides. Dois tiveram ótima evolução, por isso não foram biopsiados (ambos tiveram gengivoestomatites típicas). Um paciente teve um comportamento inicial corticossensível, mas evoluiu com nova descompensação corticorresistente, e chegou a receber ciclofosfamida, mas foi a óbito por sepse bacteriana, o diagnóstico histológico era de GESF. O outro paciente que recebeu tratamento tinha oito meses de vida e também apresentou primodescompensação de SN concomitante a um quadro de gengivoestomatite, sugestivo de primo-infecção por herpes simples. Desde o início apresentou corticorresistência, foi biopsiado e o resultado revelou LGM com padrão “full house” (ou seja, padrão rico em depósitos de imunoglobulinas). Padrão este, comum em patologias como lúpus eritematoso ou em casos de SN secundária a hepatites (89). Optou-se por tratamento com micofenolato mofetil com ótima resposta e obtenção

de remissão da SN. Até que o paciente entrasse em remissão, foi realizado tratamento profilático com uma dose diária de aciclovir, com o intuito de evitar complicações relacionadas ao vírus. Este paciente teve ótima evolução e atualmente não faz uso de nenhuma medicação imunossupressora.

A tabela 6 abaixo, detalha individualmente cada caso, inclusive mostrando os dados sobre hipertensão arterial, hematúria e recidivas frequentes.

Tabela 6: Distribuição das características dos 12 pacientes com anticorpos de classe IgM positivos para herpes simples 1 e 2, quanto ao aspecto de evolução clínica, resposta à terapia e tipo de lesão renal.

Paciente	Biópsia	Apresentação clínica de inf. Aguda*	HA	Hematúria	Tratamento com aciclovir	Resposta ao corticóide	Recidivas frequentes
1	LGM	+	-	+	+	-	-
2	GESF	-	+	-	-	-	+
3	GESF	-	+	+	-	-	+
4	-	+	+	+	+	+	-
5	GNM	-	+	+	-	+	-
6	-	-	+	+	-	+	+
7	-	+	+	+	+	+	-
8	-	+	-	+	-	+	+
9	-	+	-	-	-	+	+
10	-	-	+	+	-	+	-
11	GESF	-	+	+	-	-	+
12	GESF	-	+	+	+	-	+

LGM = Lesão glomerular mínima; GESF = Glomeruloesclerose segmentar e focal; GNM = Glomerulonefrite membranosa
HA = Hipertensão arterial
*Apresentação clínica de infecção aguda = gengivoestometite e/ou adenomegalia
Recidivas frequentes = duas ou mais recidivas em SN em 6 meses

4.3.4. Hepatite B

Os dois casos de hepatite B aconteceram na década de 90 em meninas de quatro e sete anos, ambas HBeAg positivos. Ambas as crianças receberam corticóide, com comportamento corticodependente, mas evoluíram para resolução do quadro hepático, com soroconversão após seis meses para anti-HBs. Nos dois

casos a doença renal permaneceu ativa mesmo após a soroconversão, inclusive com necessidade de imunossupressão com outras drogas além do uso de prednisona, que culminou com remissão da doença renal posteriormente. Naquela época, o único tratamento utilizado para hepatite B crônica, ou manifestações extra-hepáticas do VHB era o interferon alfa. Como o uso dessa droga é, até hoje, reservado apenas para indivíduos com pelo menos 12 anos de idade, nenhum tratamento antiviral foi administrado.

4.4. Resultados dos marcadores de doença infecciosa e evolução dos casos

As variáveis glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), hematúria, hipertensão arterial, corticorresistência e recidivas frequentes, foram analisadas em relação a todos os marcadores sorológicos investigados no presente estudo. Mas não houve associação estatística (dados não apresentados), com exceção dos anticorpos anti-herpes da classe IgM com o tipo histológico GESF e presença de hematúria, como mostram as tabelas 7 e 8. No caso dos anticorpos contra toxoplasmose IgM e toxoplasmose IgG (dos nove casos considerados como reativação), apresentaram valores de p muito próximos de mostrar associação.

Tabela 7. **Análise de associação entre doenças infecciosas agudas em crianças e adolescentes portadores de SN, quanto à presença de tipo histológico GESF.**

Variáveis	GESF		OR(IC-95%)	p-valor
	Sim	Não		
Toxo IgM				
Positivo	4	1	10,7	0,056
Negativo	21	56	(1,13 – 101,0)	
Toxo IgG*				
Positivo	3	0	-	0,052
Negativo	22	57		
Herpes IgM				
Positivo	4	2	17	0,030
Negativo	2	17	(1,8 – 160,1)	

*Pacientes portadores de síndrome nefrótica que apresentaram quadro clínico sugestivo de reativação de toxoplasmose.

Tabela 8. Análise de associação entre herpes simples 1 e 2 em crianças e adolescentes portadores de SN, quanto à presença de hematúria.

Variáveis	Hematúria		RR	p-valor
	Sim	Não		
Herpes IgM				
Positivo	9	3	4,4	0,037
Negativo	17	25	(1,04 – 18,7)	

5. DISCUSSÃO

A condução clínica de pacientes portadores de SN, especialmente na faixa etária pediátrica, requer uma preocupação constante com a possibilidade de associação com nosologias infecciosas, visto tratar-se de uma patologia que pode cursar com imunossupressão (21). Além disso, seu tratamento é realizado com medicações, que também causam imunossupressão. Sabe-se que existe um acréscimo de risco entre nefróticos, tanto na aquisição de novas infecções, como de reativação de infecções que se encontravam em estado latente. Por outro lado, alguns agentes infecciosos são conhecidos como agentes causais de SN, como os vírus HIV, VHB, VHC e CMV, além do *T. pallidum* e do *T. gondii.*

O presente estudo aborda uma casuística de 169 crianças e adolescentes portadores de SN acompanhados em Cuiabá no Centro-Oeste brasileiro, descrevendo a prevalência de marcadores de alguns agentes virais, bacterianos e parasitários, classicamente implicados na etiologia da SN. Esses agentes têm sido pesquisados sistematicamente no serviço de nefropediatria do HUJM, conforme recomendação de diferentes associações de especialistas em doenças renais (85). Outra característica desta série histórica é que esses pacientes foram acompanhados por longo tempo (82% por mais de um ano e 50% por mais de três anos e meio), o que proporcionou avaliar evolução e resposta terapêutica da grande maioria, permitindo uma análise mais abrangente. Ressalta-se que casuística e abordagem semelhantes nunca foram descritas na região, sendo também pouco comum em outras regiões brasileiras. A casuística apresentada no presente trabalho é a maior já descrita em nível nacional.

Toxoplasmose e citomegalovírus

Das doenças pesquisadas, o marcador mais prevalente foi o CMV, cujo anticorpo de classe IgG, esteve positivo em 70,4% dos casos. A toxoplasmose foi a segunda exposição mais comum na população estudada (32,5%). Esses dados são semelhantes a números descritos por outros autores, em pesquisas realizadas em diferentes seguimentos da população brasileira (32,4% a 74,5% no caso da toxoplasmose e 80 a 90% para citomegalovírus) (77,78,90,91). É sabido que ambas as infecções são muito comuns, podendo ser assintomáticas ou provocar quadro febril inespecífico. São duas das principais causas de síndrome mononucleose símile. Menos frequentemente, podem envolver os rins e, até mesmo, provocar SN (44,92).

A grande frequência de exposição prévia a esses dois agentes, como constatada nessa amostra, traz preocupação no seu manejo, já que toda a terapêutica da SN se baseia em medicamentos com grande potencial imunossupressor. A exemplo da AIDS, reativações do *T. gondii* ou do CMV podem ser sutis, envolvendo o sistema nervoso central, a retina ou o tubo digestivo, no caso do CMV (94). Em nove casos positivos para IgG anti-*T. gondii*, na presente amostra, foram detectadas elevações da titulação desses anticorpos após início da imunossupressão. Embora não fossem seguidos de achados clínicos clássicos de toxoplasmose do imunossuprimido, esse comportamento sorológico preocupou a equipe assistencial a ponto de que fosse instituída terapêutica específica, uma vez que a sorologia foi solicitada justamente pelo fato dos pacientes estarem com difícil manejo da SN. Esses achados reforçam a necessidade de se atentar para esses agentes e para a possibilidade de manifestações oportunistas dos mesmos. Por outro lado, chama atenção que, apesar do uso generalizado de corticosteróides e

outros imunossupressores nesses pacientes (98,8% da amostra usou corticoesteróide), não foram identificados casos típicos de toxoplasmose ou citomegalovirose oportunista. Por isso ressaltamos a necessidade do uso das novas técnicas de biologia molecular para identificar aqueles pacientes que realmente se beneficiariam com o tratamento específico para estes agentes.

Das infecções específicas pesquisadas nesses pacientes, essas foram também aquelas em que mais se encontrou sinais sorológicos de infecção recentemente adquirida, devido à positividade para anticorpos de classe IgM. Isso ocorreu em 5% dos pacientes para o *T. gondii* e em 4% para o CMV. No entanto, não foi possível caracterizar em muitos desses pacientes, doença febril com linfadenopatia ou síndrome de mononucleose. Do mesmo modo que na série de casos de SN com sorologia positiva para *T. gondii*, descrita por Toporovski *et al.,* 2012) (86). Houve um caso de remissão espontânea da SN em paralelo a resolução da fase aguda da citomegalovirose sem necessidade de corticóide e alguns dos pacientes da presente casuística receberam tratamento específico para toxoplasmose e CMV. Embora aparente resposta inicial tenha sido verificada em alguns casos, houve recidiva posterior na maioria dos pacientes tratados, dificultando a interpretação do real papel desses agentes na geração da SN. Paralelamente, o uso concomitante de corticosteróides pode ter influenciado a recuperação dos pacientes que receberam sulfamídicos, pirimetamina ou ganciclovir mais fortemente do que esses medicamentos. Nos casos considerados como reativação de toxoplasmose, acredita-se que houve uma complicação pelo uso do corticoesteróide, no entanto após o tratamento específico anti-protozoário, a maioria dos pacientes voltaram a apresentar resposta satisfatória ao corticóide, levando a crer que o quadro infeccioso poderia estar interferindo na resposta terapêutica ao

corticóide. Uma hipótese aventada pela equipe de nefrologistas que realizava o seguimento destas crianças seria de que o controle da doença infecciosa resgatou a corticossensibilidade.

Outra hipótese para explicar infecções agudas por esses agentes relacionadas com a SN seria a possibilidade de que esses agentes funcionassem como “gatilhos” para doença glomerular em indivíduos já predispostos imunogeneticamente a esse tipo de patologia.

Não houve associação entre a sorologia IgM positiva e IgG positiva (apenas os nove casos considerados reativação) para toxoplasmose com o tipo histológico GESF, mas o valor de p muito próximo ao nível de significância, talvez justifique nova análise com um número maior de pacientes.

Em suma, por mais que a presença de anticorpos de fração IgM sugiram infecção aguda ou ativa por um desses dois agentes, não foi possível comprovar que tenham sido causadores da SN na presente casuística, restando um destaque para os achados sorológicos aqui descritos, que justificam pesquisas prospectivas com novas técnicas de biologia molecular para melhor esclarecimento do real papel desses agentes na gênese da SN.

Hepatite B

Duas (1,2%) crianças com menos de oito anos de idade estavam infectadas pelo VHB por ocasião do diagnóstico da SN. Esses dois casos foram acompanhados ainda nos anos 90, época em que a vacinação universal de crianças contra hepatite B ainda não havia sido universalizada no Brasil. Esta medida só seria implementada em 1998 (94). Atualmente, houve importante queda da incidência e circulação dessa infecção, em especial nas grandes cidades (95). Em muito, por conta da excelente cobertura vacinal atingida entre crianças. A prevalência de portadores do VHB em

jovens abaixo dos 20 anos no Centro-Oeste, hoje, é de 0,1% (95). Esse dado pode explicar a baixa frequência dessa infecção como causa de SN na presente casuística, em especial, nos últimos 10 anos, o que envolve dois terços da casuística aqui apresentada.

Nos dois casos em questão, como foi documentada a presença do antígeno de superfície do VHB, não resta dúvidas de que havia infecção vigente. Mais fortemente que o CMV e o *T. gondii*, o VHB é conhecido há décadas como gerador potencial de SN, tanto em sua fase aguda, como em pacientes com doença crônica replicativa (57,96,97). Porém, no caso dessas meninas, foi documentada cura sorológica da infecção durante o acompanhamento, pelo desaparecimento do antígeno viral e aparecimento do anticorpo correspondente (anti-HBs), o que traduz resolução da infecção. Mesmo assim, as pacientes continuaram apresentando recidivas de atividade nefrótica. De um modo geral, a SN ligada ao VHB está sempre vinculada a intensa replicação viral, com depósito de complexos antígeno-anticorpo em membrana basal glomerular (57,97).

Se por um lado é difícil vincular a infecção pelo VHB e a doença nefrótica, por esta continuar ativa mesmo após a resolução da infecção pelo VHB, também é importante considerar que, como as pacientes estavam inicialmente infectadas, não se pode descartar que o VHB tenha exercido alguma influência no surgimento da SN, funcionando como um “gatilho” em pessoas com predisposição imunogenética para glomerulopatias.

Esses casos foram acompanhados na década de 1990, quando era muito difícil em nosso meio realizar a pesquisa de alguns marcadores virais e exames de biologia molecular para quantificar o DNA do VHB. Além disso, não havia tratamento para essa faixa etária. Em dias atuais, quantificação viral e o acesso a antivirais

específicos, potentes e seguros facilitam a abordagem desses pacientes, assim como tratamento, se necessário.

Outros agentes

Outras importantes infecções (HIV, hepatite C e sífilis), também relacionadas com SN, não foram encontradas em nenhum caso na presente série. Aparentemente, essas patologias não são frequentes no grupo etário de interesse ou, pelo menos, não são tão comuns na região do estudo. Possivelmente, esses agentes não apresentem relevância epidemiológica no que tange à SN e pode não ser custo efetivo investigá-los rotineiramente. A glomerulopatia membranosa está presente em apenas 1,5% das crianças com SN (1), mas dentre os portadores desta doença na infância, até 75% dos casos são devido a causas secundárias, especialmente hepatite C, sífilis congênita e malária (98). No presente estudo houve apenas um caso de GM em uma criança que apresentou sorologia IgM positiva para herpes vírus.

A incidência de nefropatias causadas pelo HIV em crianças é desconhecida, já que não se realiza biópsias renais de forma rotineira, mas algumas publicações relatam comprometimento renal (não necessáriamente síndrome nefrótica) em 10 a 15% de crianças portadoras de HIV (99,100).

A glomerulopatia colapsante, também denominada de HIVAN, pode cursar com quadro de SN, tanto que foi descrita inicialmente como uma variante de GESF, ocorre em 2 a 10% dos pacientes infectados em geral, e pode ser encontrada em pacientes assintomáticos ou com infecção primária, mas é mais frequente em pacientes com doença avançada (101,102).

Herpes vírus

O vírus herpes simples, infelizmente, não foi pesquisado em todo o universo amostral, como já foi justificado anteriormente, mas num total de 54 (31,9%) pacientes, que foram incluídos nos últimos anos de seguimento deste estudo. Desses 54, 12 (22,2%) apresentaram sorologia IgM positiva.

Mais que para os outros agentes infecciosos investigados, foi nos casos positivos para IgM contra herpes simples em que foram flagradas manifestações clínicas típicas da infecção de interesse, como gengivoestomatites clássicas nos casos de primoinfecção herpética. Em um dos casos, inclusive, a histologia renal demonstrou presença importante de depósitos de imunoglobulinas, padrão muito comum em glomerulpatia de causa infecciosa.

Não é possível, no entanto, afirmar que o herpes simples foi o causador da doença renal, um “gatilho” para seu surgimento, um fenômeno estimulado pela imunossupressão ou apenas um evento coincidente. Isto porque poucos pacientes receberam antivirais específicos e todos receberam corticoesteróides. Porém, o interessante achado de quadro clínico de primoinfecção herpética, concomitante com SN de início recente, justifica recomendar à comunidade médica que lida com jovens pacientes nefróticos que atente para a possibilidade dessa associação. Assim como justifica a realização de estudos prospectivos, aparelhados com exames de biologia molecular e imunohistoquímica, com o objetivo de tentar esclarecer melhor a relação entre a infecção pelo herpes simples e a ocorrência de SN.

Entre esses 12 pacientes IgM positivas, foi identificada associação com o tipo histológico GESF e presença de hematúria. Não é possível fazer maiores especulações sobre essas associações descritas, será necessário estudos com desenhos prospectivos para maiores esclarecimentos.

Considerações finais

A importância do conhecimento da situação sorológica das crianças durante a condução dos casos de doenças renais, especialmente SN, já é bem conhecida, tanto que os protocolos das associações científicas orientam esta pesquisa (1, 26, 85, 103). No entanto, a influência das doenças infecciosas durante a evolução dos casos, ainda tem se mostrado um assunto muito amplo a ser explorado. O manejo destas infecções no decurso das doenças renais tem sido um desafio para nefrologistas que trabalham com o transplante renal, mas na SN, ainda não foi possível unificar condutas em relação ao tratamento destas doenças.

O presente estudo demonstrou que existe alta prevalência de marcadores de infecção passada pelo *T. gondii*, pelo CMV e pelo herpes simples em crianças e adolescentes portadores de SN, pois são doenças muito comuns em populações humanas, especialmente nos países em desenvolvimento. Outras doenças infecciosas causadoras de SN, como VHB, VHC, HIV e sífilis foram raras nesta casuística ou não ocorreram, o que sugere uma menor importância das mesmas em no meio estudado.

Ressalta-se a ocorrência de casos com sorologia sugestiva de infecções agudas ou ativas para *T. gondii*, CMV, VHB e herpes simples, concomitantemente com atividade de SN. Em alguns, houve documentação de lesão renal com o tipo histológico GESF. Embora não tenha sido possível associar com precisão causa e efeito, pois nem todos os pacientes foram tratados e porque não houve associação clara entre resposta a tratamento e remissão da nefrose, foi possível demonstrar achados clínicos e sorológicos que demandam maiores esclarecimentos em relação a essas infecções e a SN. Certamente se fazem necessários mais estudos acerca

de um tema tão amplo, para que se conheça melhor a gênese da SN, e a real influência dessas infecções na evolução da mesma.

6. CONCLUSÕES

- Alta prevalência de marcadores de infecção passada pelo *T. gondii*, pelo CMV e pelo herpes simples em crianças e adolescentes portadores de SN

- Positividade para anticoropos de classe IgG contra *T. gondii*, CMV e herpes simples foi comum entre as crianças nefróticas investigadas.

- Presença de anticorpos de classe IgM, sugerindo infecção recente ou atividade infecciosa por toxoplasmose e CMV, foi demonstrada, respectivamente, em 5% e 4% dos casos acompanhados.

- Em uma sub-amostra de 54 casos mais recentes, que foram também pesquisados para IgM contra herpes simples, foi registrada positividade de 22%.

- Infecção por hepatite B ocorreu em dois casos (1,2%), mas não foi identificado nenhum caso de infecção pelo HIV, pelo VHC ou pelo *T. pallidum*.

- Alguns pacientes com sorologia de infecção recente por T. gondii, CMV ou herpes simples apresentaram quadros febris no início de suas doenças e alguns casos de IgM positiva para herpes simples cursaram com gengivoestomatite, muito sugestiva de primoinfecção por este agente e coincidentes com a fase inicial dos sintomas da SN.

- não houve associação clara entre resposta a tratamento e remissão da nefrose, os achados clínicos e sorológicos encontrados precisam de maiores esclarecimentos em relação a essas infecções e à SN.

- Entre os pacientes IgM positiva para HSV 1 e 2, foi identificada associação com o tipo histológico GESF.

7. BIBLIOGRAFIA

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney International 1978;* 13 (2): 159–65.

2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 2003; 362 (23): 629-39.

3. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clinical nephrology*. 2004; 62 (4): 245-9.

4. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney International, 1997; 51(59): s21-s27.

5. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid- responsive nephrotic syndrome.The Lancet. 1985; 26: 917-9.

6. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatric Nephrology 1993*, 7: 347–53.

7. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila M, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology 2004*; 503–16.

8. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology 2009; 24:2121–8.

9. Grossman E, Faraco PR, Bregman R. Doenças Renais em adolescente. *Adolescência & Saúde 2006* vol 3- nº 3.

10. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephritic diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007*; 2: 529-42.

11. Takeda T, Go WY, Orlando RA, Farquhar MG. Expression of podocalyxin inhibits cell-cell adhesion and modifies junctional properties in madin-darby canine kidney cells. *Molecular Biology of the Cell 2000*; 11: 3219-32.

12. Schimieder S, Nagai M, Orlando RA, Takeda T, Farquhar MG. Podocalyxin activates Rho A and induces actin reorganization through NHERFI and Ezrin in MDCK cell. *Journal of the American Society of Nephrology, 2004*; 15: 2289-98.

13. Kavoura E, Gakiopoulou H, Paraskevakou H, Marinaki S, Agrogiannis G, Stofas A, Boletis I, Patsouris E, Lazaris AC. Immunohistochemical evaluation of podocalyxin expression in glomerulopathies associated with nephrotic syndrome. *Human Pathology, 2011;* 42: 227–35.

14. Mathieson PW. Cytokine polymorphisms and nephrotic syndrome. *Clinical Science,* 2002; 102: 513–4.

15. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *European Journal of Immunology, 1995*; 25: 1497–1501.

16. Elie V, Fakhoury M, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatric Nephrology, 2011.*

17. Mera J, Uchida S, Nagase M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy. *Nephron, 2000*; 84: 148–57.

18. Riyuzo MC, Viero RM, Macedo CS, Bastos H. Padrões morfológicos de lesão glomerular e correlação com achados clinicolaboratoriais de 43 crianças com síndrome nefrótica. Jornal Brasileiro de Patologia Medica, 2004; 40(5): 333-41.

19. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary Glomerular Disease in: Brenner and Rector's: The Kidney .Ed Saunders 2007, 8th ed: cap 30.

20. Toporovski J. et al. Nefrologia pediátrica, 2.ed.-Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

21. Park SJ, Shin J. Complications of nephrotic syndrome. *Korean Journal of Pediatrics, 2011*; 54(8): 322-8.

22. Elias AN, Carreon G, Vaziri ND, Pandian MR, Oveisi F. The pituitary-gonadalaxis in experimental nephrotic syndrome in male rats. *Journal Laboratory and Clinical Medicine, 1992*; 120: 949-54.

23. Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocrine Reviews, 1996;* 17(5): 423-68.

24. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J.Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics, 1986*; 108(3): 383-7.

25. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R. Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 1995*; 9: 278-81.

26. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, Oliveira EA. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology, 2006*; 21: 482–9.

27. Chesney R.W.The idiopathic nephrotic syndrome. *Current Opinion in Pediatrics, 1999;* 11: 158-61.

28. Schachter AD, Meyers KE, Spaneas LD, *et al.* Short Sirolimus half-life in pediatric renal transplant recipients on a calcineurin inhibitor – free protocol. *Pediatric Transplantation,*2004; 8: 171-7 [PubMed: 15049798].

29. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: roleofhistopathology. *Indian Pediatrics, 2006*; 43: 55–60.

30. Kim JS, Bellow CA, Silverstein DM, Aviles D, Boineau GF, Vehaskari VM. High incidemce of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome*. Kidney International, 2005*; 68: 1275-81.

31. Vaisbich MH, Garcia LS, Modanez F, Fujimura MD, Koch VH. Ciclofosfamida no tratamento da síndrome nefrotica idiopatica cortico-sensivel da infancia: tratamento via oral versus endovenoso*. Pediatria São Paulo, 2008*; 30(2): 95-9.

32. Mello VR, Guersoni AC, Martini D, Toporovski J. Ciclosporina no tratamento da síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente e córtico-dependente. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2002;* 24(supl I):11-7.

33. Chaigne-Delalande B, Guidicelli G, Couzi L, *et al.* The immunosuppressor mycophenolic acid kills activated lym - phocytes by inducing a nonclassical actin-dependent necrotic signal. *Journal of Immunology, 2008*; 181: 7630-8.

34. Nowicka DO, Malinska A, Silska M, Perek B, Zachwieja J, Nowicki M. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment efficacy in children with primary and secondary glomerulonephritis. *Archives of Medical Science, 2011*; 6: 1042-8.

35. Li Z, Duan C, He J, *et al*. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology, 2010*; 25: 883-8.

36. Machado ARL, Silva CLO, Dutra CE, Galvão NAM. AIDS na infância: orientação básica no atendimento. *Jornal de Pediatria, 1994*; 70(1): 5-9.

37. Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV- associated nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology, 2002*; 13: 2997–3004.

38. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associ- ated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Seminars in Nephrology, 2008;* 28: 513–22.

39. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, Atta MG. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *American Journal of Nephrology, 2008;* 28:478–86.

40. Chen YM, Marcos LA, Liapis H, Steinberg TH, Morrison AR. An unusual cause of membranous glomerulonephritis in a patient with HIV. International Urology and Nephrology, 2012; 44:983–6.

41. Biljon GV, Louw M, Dreyer L. Immunotactoid glomerulonephritis in a child with HIV infection: a case report. *Pediatric Nephrology*, 2007; 22(9): 1387-90.

42. Numata A, Akimoto T, Toshima M, Iwazu Y, Otani N, Miki T, Sugase T, Saito O, Hamano Y, Takemoto F, Ueda Y, Muto S, Kusano E. Membranous nephropathy in an HIV-positive patient complicated with hepatitis B virus infection. *Clinical and Experimental Nephrology, 2011*; 15:769–73.

43. Frishberg Y, Rinat C, Megged O, Shapira E, Feinstein S, Raas-Rothschild A. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *Journal of the American Society Nephrology, 2002*; 13: 400–05.

44. Besbas N, Bayrakci US, Kale G, Cengiz AB, Akcoren Z, Akinci D, Kilic I, Bakkaloglu A. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatric Nephrology, 2006;* 21: 740–2.

45. Poyrazoglu HM, Dursun I, Bastug F, Gunduz Z, Akyıldız BN, Tulpar S. Cytomegalovirus infection and haemophagocytosis in a patient with congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology, 2009.*

46. Angelaki HG, Lycopoulo L, Stergiou N, Lazopoulo D, Paraskevakou H, Psinaki MG, Mentis A. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby. *Pediatric Nephrology*, 2009; 24(1): 203-6.

47. Ladapo TA, Onifade EU, Lesi AE, Lesi OA. Sucssesful treatment of hepatitis B virus associated nephrotic syndrome with oral lamivudine in a Nigerian child: A case report. Journal of Tropical Pediatrics, vol 58 nº2, 2012.

48. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J. The clinical course of hepatitis B virus associated-nephropathy. *Pediatric Nephrology, 1998*; 8: 11–4.

49. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Hepatitis B virus-associated nephropathy in black South African children. *Pediatric Nephrology, 1998*; 12:479–84.

50. Khaira A., Upadhyay B.K., Sharma A., et al. Hepatitis B virus associated focal and glomerular sclerosis: report of two cases and review of literature. *Clinical and Experimental Nephrology, 200;* 13: 373–7.

51. Connor F.L., Rosenberg A.R., Kennedy S.E., et al. HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine. *Archives Disease in Childhood, 2003;* 88: 446–9.

52. Fabrizi F, Divit V, Martin P. Meta analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomeruloneph- ritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2006*; 24:781–8.

53. Combes B, Shorey J, Barrera A, *et al*. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet, 1971*; 2:234-7.

54. Guerra IL, Abraham AA, Kimmel PL, Sabnis SG, Antonovych TT. Nephrotic syndrome associated with chronic persistent hep- atitis B in an HIV antibody positive patients. *American Journal of Kidney Diseases, 1987*; 5: 385–8.

55. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *American Journal of Nephrology, 2004*; 24:198–211.

56. Akimoto T, Otake T, Tanaka A, Takahashi H, Higashizawa T, Inoue M, *et al*. Steroid treatment in patients with membranous nephropathy and hepatitis B virus surface antigenemia: a report of two cases. *Clinical and Experimental Nephrology, 2011*; 15:289–93.

57. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis B virus associated nephropathies: a clinicopathologic study in 14 children. *Pediatric Nephrology, 2003*; 18: 23–8.

58. Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, *et al.* Treatment of hepatitis B virus – associated nephropathy in black children. Pediatric Nephrology 2002; 17: 393-9.

59. Zhang Y, Zhou J, Yin XL, *et al*. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis. A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology, 2010*; 16: 770–7.

60. Chuang TW, Hung CH, Huang SC, Lee CM. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membra- nous glomerulopathy after lamivudine monotherapy. *Journal of the Formosan Medical Association, 2007;* 106: 869–73.

61. Sandhu G, Stokes MB, Meisels I. Delayed spontaneous resolution of nephrotic syndrome in a patient with hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *NDT Plus, 2010*, 3: 363–5.

62. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine, 1993*; 18: 465–70.

63. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, *et al.* Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Journal of the American Society of Nephrology,* 1995; 6: 220-3.

64. Yamabe H, Nakamur N, Shimada M, *et al*. Clinicopathological Study on Hepatitis C Virus-associated Glomerulonephritis without Hepatitis C Virus in the Blood. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine, 2010*; 49: 1321-3.

65. Vachvanishsanong P, Mitarnum W, Tungsinmunkong K, Disseneewate P. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants. Clinical Pediatrics, 2005; 44: 169-74.

66. Hermann G, Marr WL. Clinical syphilitic nephropathies. A study of new cases and survey of reported cases. *American Journal of Syphilis and Neurology, 1935*; 19: 1–29.

67. Hunte W, al-Ghraoui F, Cohen RJ. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology, 1993;* 3: 1351–5.

68. Krane NK, Espenan P, Walker PD, Bergman SM, Wallin JD. Renal disease and syphilis: a report of nephrotic syndrome with minimal change disease. *American Journal of Kidney Diseases,* 1987; 9: 176–9.

69. Walker PD, Deeves EC, Sahba G, Wallin JD, O'Neill WM. Rapidly progressive glomerulonephritis in a patient with syphilis. Identification of antitreponemal antibody and treponemal antigen in renal tissue. *American Journal of Medicine, 1984*; 76: 1106–12.

70. Bhorade MS, Carag HB, Lee HJ, Potter EV, Dunea G. Nephropathy of secondary syphilis. A clinical and pathological spectrum. *JAMA, 1971*; 216:1159–66.

71. Tang S, Chan KW, Chan TM, Lai KN. Skin lesions, hepatitis, and nephropathy in a 30-year-old man. *American Journal of Kidney Diseases, 1999*; 34: 380–3.

72. Thompson L. Syphilis of the kidney. *Journal of the American Medical Association, 1920*; 75: 17–20.

73. O'Regan S, Fong JS, Chadarevian JP, Rishikof JR, Drummond KN. Treponemal antigens in congenital and acquired syphilitic nephritis: demonstration by immunofluorescence studies. *Annals of Internal Medicine,* 1976; 85: 325–7.

74. Hruby Z, Kuzniar J, Rabczynski J, Bogucki J, Steciwko A, Weyde W. The variety of clinical and histopatho- logic presentations of glomerulonephritis associated with latent syphilis*. International Urology and Nephrology, 1992;* 24: 541–7.

75. Tsai YC, Chen LI, and Chen HC. Simultaneous acute nephrosis and hepatitis in secondary syphilis, *Clinical Nephrology, 2008*; 70: 532-6.

76. Chen M, Aosai F, Norase K, *et al. Toxoplasma gondii* infection inhibits the development of lupus-like syndrome in autoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 mice. International immunology, 2004; 16(7): 937-46.

77. Francisco FM, Souza SLP, Gennari SM, Pinheiro SR, Muradian V, Soares RM. Seroprevalence of toxoplasmosis in a low-income community in the São Paulo municipality, SP, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2006;* 48:167-70.

78. Souza CO, Tashima NT, Silva MA, Tumitan AR. Estudo transversal de toxoplasmose em alunas de um curso superior da região de Presidente Prudente, Estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2010*; 43:59-61.

79. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. *Philadelphia: Elsevier 2005,* 3170-98.

80. Oseroff A. Toxoplasmosis associated with nephrotic syndrome in an adult. *Southern Medical Journal, 1988*; 81: 95-6.

81. Beale MG, Strayer DS, Kissane JM, Robson AM. Congenital glomerulosclerosis and nephrotic syndrome in two infants. Speculations and pathogenesis. *American Journal of Diseases of Children, 1979*; 133:842-4.

82. Van Velthuysen MLF. Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clinical Microbiology Reviews, 2000*; 13: 55-66.

83. Toporovski J, Romano S, Hartmann S, Benini W, Chieffi PP. Nephrotic Syndrome Associated With Toxoplasmosis. Report of Seven Cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2012;* 54:61-4.

84. Lupi O. Herpes simples. Anais brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, 2000; 75: 261-75.

85. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis work group. KDIGO Clinical Pratice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney International, 2012; 2: 139-274.*

86. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and adolescents. The fouth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics, 2004*; 114(2): 555-76.

87. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in children and adolescents: a Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics, 1996*; 98(4): 649-58.

88. Chantler C, Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL. Progressive loss of renal function. *Pediatric Nephrology,* 1987; 773-98.

89. Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. American Journal Kidney Disease, 1994; 23(3): 358-64.

90. Suassuna JH, Leite LL, Villela LH. Prevalence of cytomegalovirus infection in different patient groups of an urban university in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1995; 28(2):105-8.

91. Almeida LN, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2001; 35(2):124-9.

92. Langhammer J, Birk HW, Zahner H. Renal disease in lymphatic filariasis: evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. *Tropical Medicine & International Health,* 1997; 2: 875-84.

93. Mubarak M, Kazi JI, Shakeed S, *et al*. The spectrum of histopathological lesions in children presenting with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single center in Pakistan. *The Scientific World Journal,* 2012; doi: 10.1100/2012/681802.

94. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet, 2004*; 4:725–38.

95. Melo LV, da Silva MA, Calçada Cde O, Cavalcante SR, Souto FJ. Hepatitis B virus markers among teenagers in the Araguaia region, Central Brazil: assessment of prevalence and vaccination coverage. *Vaccine, 2011*; 29(32):5290-3.

96. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Ximenes RA; Hepatitis Study Group. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2009*; 81(2):240-7.

97. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney International,* 1990; 37: 663.

98. Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatites B vírus-related glomerulopathy. *Kidney International, 1991*; 35: S34.

99. Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Moon KC, Lim IS, Choy Y. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatric Nephrology, 2006*; 21: 1707–15.

100. Turner ME, Kher K, Rakusan T, D'Angelo LM, Kapur S, Selby D, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in HIV-1 infected children. *Pediatric Nephrology, 1997*; 11:161-3.

101. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastri A, Chen CK, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *Journal of Pediatrics, 1991;* 119: 710-6.

102. Winston JA, Klotman ME, Klotman PE. HIV associated nephropaty is a later, not early, manifestation of HIV-1 infection. Kidney Internatinal, 1999; 55(3): 1036.

103. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Journal of Pediatrics*, 1981; 98(4):561-4.

8. ANEXO

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário Júlio Muller-MT

PROJETO DE PESQUISA

Título: Perfil sorológico de doenças infecciosas específicas em crianças e adolescentes portadores de Síndrome Nefrótica.

Área Temática:

Pesquisador: SILVANIA FRANÇA DA SILVA SOARES **Versão:** 1

Instituição: Hospital Universitário Júlio Muller-MT **CAAE:** 01897812.2.0000.5163

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 45632

Data da 11/07/2012

Apresentação do Projeto:

Aproveitando experiência robusta de seguimento de dezenas de casos de síndorme nefrótica em pacientes pediátricos no serviço de referência de um hospital universitário da região Centro-Oeste do Brasil, serão estudados dados secundários referentes aos pacientes acompanhados no ambulatório de nefrologia pediátrica do HUJM desde a abertura do serviço até 2012. Serão levantados os dados de investigação etiológica de cada caso com o intuito de identificar a importância de etiologias infecciosas, como hepatites B ou C, HIV, CMV e outros.
Critério de Inclusão: pacientes com síndrome nefrótica caracterizada por proteinúria superior a 3,5 gramas por dia em algum momento da evolução, acompanhada por síndrome edemigênica.
Critério de Exclusão: Pacientes com mais de 18 anos. Previstos 200 prontuários.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar a importância de causas infecciosas na geração de síndrome nefrótica em uma grande casuística de pacientes pediátricos de um ambulatório de referência na região Centro-Oeste do Brasil.
Objetivo Secundário: Avaliar a influência de doenças infecciosas como Toxoplasmose, Citomegalovirose, Herpes Vírus, Hepatites Crônicas do tipo B e C, HIV e Sífilis, na evolução de crianças e adolescentes portadores de Síndrome Nefrótica, principalmente os pacientes submetidos à imunossupressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há. Pesquisa de prontuários. Os exames aos quais foram submetidos os pacientes são apenas os que seriam necessários para sua própria investigação.
Benefícios: Chamar atenção para a etiologia infecciosa em casos de nefrose pediátrica em nosso meio, sugerindo medidas para presunção do diagnóstico mais precoce, quando cabível.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância para o estudo destas patologias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: adequada com assinatura do gestor do HUJM. Não há necessidade de incluir o HUJM como financiador. Retirar o HUJM como financiador do corpo do projeto. Deve constar recursos próprios para a elaboração da pesquisa, pois o gasto foi o de rotina para os casos estudados.
- Dispensado TCLE (retrospectivo)

Recomendações:

Em próximas submissões de projetos utilizar o CEP do Hospital Universitário Julio muller - Universidade Federal de Mato Grosso de número 5541 pois este para o qual foi enviado (Hospital Universitário Julio Muller - MT de número 5163) está sendo desativado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Retirar o HUJM como financiador do corpo do projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado em relação à análise ética.

27 de Junho de 2012

Assinado por: