

CDU: 616.611-002

ISIDORO HENRIQUE GOLDRAICH **

nicos, histopatológicos, imunológicos e clínicos essas glomerulopatias.

Estamos começando a escrever sua história natural. Apesar disso, ainda ignoramos muitos dados fundamentais e relatos contraditórios são publicados diariamente.

Em 1976, continuamos desconhecendo quase tudo sobre a profilaxia das GN e pouca certeza se tem sobre os benefícios reais dos vários esquemas terapêuticos instituídos, muitas vezes empiricamente. Até o momento, 3 tratamentos «não específicos» mostraram-se verdadeiramente úteis a esses pacientes, melhorando a qualidade e a duração de suas vidas: os antibióticos, os diuréticos e os anti-hipertensivos. Estudos cooperativos, prospectivos, sistemáticos, planejados criteriosamente em crianças (sob os auspícios do International Study of Kidney Disease in Children) e em adultos, tem demonstrado que as drogas consideradas «específicas» não foram capazes de alterar favoravelmente a evolução de pacientes com GN. Ao contrário, a morbidade e a mortalidade nos grupos-tratados foi maior que nos grupos-controles. Assistimos assim, ao longo desses anos, a ascensão e queda de inúmeros fármacos que, isolados ou em combinações, foram incorporados com muito entusiasmo ao armamentário terapêutico dos nefrologistas. Talvez o maior aprendizado que se tenha conseguido até o presente momento no tratamento das GN, seja o reconhecimento do que NÃO DEVE SER FEITO.

As GN continuam sendo responsáveis pela maioria dos casos de insuficiência renal crônica terminal. A diálise e o transplante representam

aquisições espetaculares, porque são os únicos que tem o poder de interromper o curso inevitavelmente fatal desta situação. Entretanto, eles são apenas a expressão do nosso fracasso e da nossa ignorância na prevenção das GN e na modificação de sua evolução, no sentido da destruição total da função renal.

GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS são aquelas que não se associam a doenças sistêmicas e nas quais a etiologia permanece desconhecida. Deve-se acentuar que o seu diagnóstico não é fornecido pelos estudos histopatológicos, porque os mesmos padrões morfológicos podem ser encontrados em todas as GN secundárias. O dado fundamental para a definição das glomerulopatias primárias é o seu caráter IDIOPÁTICO. Não se pode estabelecer, nesse grupo, nenhuma relação causal entre qualquer agente etiológico e a nefropatia (ver Quadro I).

Abordaremos as glomerulopatias primárias, revisando aspectos atuais de sua etiopatogenia, história natural e prognóstico, classificando-as de acordo com a morfologia à microscopia óptica e à imunofluorescência. São esses métodos, também disponíveis em nosso meio, os únicos empregados na rotina diária, mesmo em centros mais avançados. A microscopia eletrônica é usada só para fins de investigação e como uma medida de exceção no diagnóstico de algumas situações particulares (por exemplo, no síndrome de Alport). Por esta razão, não incluímos no nosso relato a descrição dos achados à microscopia eletrônica.

Encontramos muitas dificuldades na revisão da literatura para estabelecer

QUADRO I

CLASSIFICAÇÃO DAS GLOMERULONEFRITES

1. GLOMERULONEFRITES PRIMÁRIAS

2. GLOMERULONEFRITES SECUNDÁRIAS

2.1 — Doenças sistêmicas

colagenoses (lupus, etc)
diabete
púrpura anafilactóide
amiloidose
sarcoidose
síndrome de Goodpasture
síndrome hemolítico-urêmico
anemia de células falciformes
gota

2.2 — Infecções

estreptococcias (GN difusa pós-estreptocócica)
malária
sífilis
toxoplasmose
bacteremias crônicas nefrite do «shunt», da endocardite bacteriana sub-aguda, etc)

2.3 — Neoplasias

linfomas
carcinomas
mielomas
leucoses

2.4 — Agentes nefrotóxicos

drogas (mercúrio, ouro, metilina, penicilamina, tridione, etc)
irradiação

2.5 — Outras

hipersensibilidade (drogas, pólenes, alergenios alimentares, etc)
trombose de veia renal
nefrites hereditárias (síndrome de Alport, alguns síndromes nefróticos congênitos, etc)

a freqüência com que cada GN primária ocorre, o quadro clínico e a história natural, em crianças e em adultos.

Citaremos algumas delas:

- a) Não divisão das GN em primárias e secundárias.
- b) Amostragem não uniforme:
 - b.1 — há séries que analisam, em conjunto, crianças e adultos.
 - b.2 — mesmo em séries pediátricas, varia o limite superior entre 14 e 17 anos.
 - b.3 — há séries que incluem apenas pacientes com síndrome nefrótica como única manifestação da nefropatia, sendo excluídos aqueles em que há síndrome nefrítica agudo, precedendo-o.
 - b.4 — há séries constituídas somente por pacientes com hematúria macroscópica recorrente, das quais se excluem os que apresentam, concomitantemente, outras evidências de doença renal.
- c) Diversidade nos critérios de indicação de biópsia renal:
 - c.1 — há séries que exigem a presença de síndrome nefrótica.
 - c.2 — há séries em que pacientes são biopsiados mais precocemente, isto é, quando são detectadas alterações urinárias persistentes ou recorrentes,

em um indivíduo assintomático.

- c.3 — há séries em que pacientes com hematúria microscópica são submetidos à biópsia só quando há proteinúria associada. Noutras, a presença de hematúria, per se, já é considerada como motivo suficiente para a realização da mesma.

ETIOPATOGENIA

Lesão imunologicamente mediada tem sido implicada na gênese das doenças glomerulares. Progressos recentes no estudo da reação antígeno-anticorpo, do sistema complemento, da coagulação e dos mediadores químicos da resposta inflamatória permitiram um melhor conhecimento sobre os mecanismos de lesão glomerular (3, 57, 68, 74, 124, 126, 132, 137, 142, 145.).

REAÇÃO ANTÍGENO — ANTICORPO (68, 73, 74, 132, 143, 142). Os antígenos são fixados aos anticorpos, formando complexos imunes insolúveis, que são fagocitados pelas células do sistema retículo endotelial (SRE). Entretanto, outras combinações entre antígeno e anticorpo podem ser formadas. A composição molecular destes complexos depende em grande parte de uma relação quantitativa entre os seus dois constituintes, o que permite a formação de um espectro de complexos: desde pequenos e solúveis a extremamente grandes e insolúveis. Quando a quantidade de antígeno em relação a de anticorpo é menor, todo o complexo é insolúvel.

Quando há pequeno excesso de antígeno, a maioria dos complexos são insolúveis, porém quando há grande excesso de antígeno, a maioria dos complexos são solúveis (ver Quadro II).

Os outros fatores que influem no tamanho do complexo antígeno-anti-

corpo são:

- 1) Afinidade entre antígeno e anti-corpo.
- 2) Tamanho da molécula antigênica.
- 3) Número de determinantes antigênicos do antígeno.
- 4) Classe a que pertence a imunoglobulina.

QUADRO II

CLASSIFICAÇÃO DOS COMPLEXOS ANTÍGENO-ANTICORPO

CLASSE I	Complexos solúveis, pequenos. Podem atravessar parcial ou completamente a membrana basal. Originam depósitos intramembranosos.
CLASSE II	Complexos parcialmente solúveis, de tamanho intermediário. São incapazes de atravessar a membrana basal. Originam depósitos sub-endoteliais ou mesangiais.
CLASSE III	Complexos insolúveis, grandes. São incapazes de originar depósitos glomerulares, porque são fagocitados pelo sistema retículo endotelial.

SISTEMA COMPLEMENTO (124, 126, 142, 143, 177) — O sistema complemento é formado por nove componentes que associados a alguns co-fatores e íons constituem cerca de 10% das globulinas plasmáticas (43, 124). Por razões históricas, as quatro primeiras frações são numeradas na seguinte ordem: C1, C4, C2 e C3. Os demais são numerados, sequencialmente, de C5 a C9.

A ativação do sistema complemento resulta em lesão da membrana celular, que é responsável pela lise da célula. Outras atividades biológicas, também, associadas à ativação do sis-

tema complemento são (124, 126, 143, 142, 177):

- 1) Aderência imune.
 - 2) Atração quimiotática de leucócitos.
 - 3) Liberação secundária de histamina, serotonina, cininas,
 - 4) Dano imunológico de plaquetas.
- Assim, a ativação do sistema complemento é um dos responsáveis pelo desencadeamento da reação inflamatória (ver Quadro III).

O sistema complemento pode ser dividido em três unidades funcionais, de onde se originam suas atividades biológicas: duas vias de ativação,

QUADRO III

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO COMPLEMENTO

COMPONENTE	FRAGMENTO ATIVO	ATIVIDADE
C ₂	C ₂ a	cininas
C ₃	C ₃ a	anafilaxia
	C ₃ b	aderência imune
C ₅	C ₅ a	quimiotaxia
		anafilaxia
C ₆	C ₃ b ₆₇₈₉	lesão de membrana
C ₇		
C ₈		
C ₉		

clássica e alternada uma via efetora comum.

Na *via clássica*, a ativação se inicia pelos primeiros componentes do complemento (C1, C4 e C2). C1 é constituído por três sub unidades: C1q, C1r e C1s, que estão juntas no plasma, sob a forma de um complexo precursor de macromoléculas, que é ativado pela reação antígeno-anticorpo. Os complexos imunes capazes de ativar a via clássica apresentam na sua constituição, imunoglobulinas IgG (subclasses 1, 2 e 3) e IgM (19, 28, 29, 30, 143, 142, 177).

Na *via alternada*, a ativação se inicia em C3, não envolvendo, portanto, os três primeiros componentes do sistema. Esta rota inclui proteínas do sistema properdina. A via alternada pode ser ativada por imunoglobulinas das classes IgG (subclasses 1, 2, 3 e 4), IgA (subclasses 1 e 2) e IgM, fixadas ou não a complexos imunes, e por outras substâncias como endoto-

xinas bacterianas, polissacarídeos pneumocócicos, zimozan e inulina. O mecanismo exato pelo qual elas ativam a via alternada não está definido. Demonstrou-se que a via alternada envolve um mecanismo de feed-back com centro em C3b: mecanismo amplificador pelo qual C3b é reinjetado no sistema determinando aumento na ativação de C3. O mecanismo homeostático para o feed-back de C3b é formado pelo inativador de C3b, que é uma proteína presente no plasma normal, que cliva C3b em dois fragmentos inativos (19, 20, 67, 74, 124, 142, 143, 155, 174, 177, 200).

A formação de C3 convertases resulta em clivagem seqüencial de C3 e C5 em fragmentos maiores (C3b e C5b) e menores (C3a e C5a), seguidos da combinação não-enzimática do complexo multimolecular C5b6789, que é uma unidade de ataque à membrana celular, capaz de induzir citólise, quando se localiza sobre a membrana

celular (67, 124, 143, 151, 152, 153, 155).

Hipocomplementenemia pode ser a expressão de envolvimento do complemento em reações imunológicas ou de síntese diminuída que pode resultar de feed-back negativo induzido por frações do próprio sistema (189).

COAGULAÇÃO (4, 121, 132, 139, 143, 145) — A coagulação intravascular, localizada ou generalizada, pode ser um processo primário ou intermediário em muitas doenças glomerulares. Evidências para a participação da coagulação nas GN incluem: localização glomerular de fibrinogênio e seus derivados na imunofluorescência, estudos com microscopia eletrônica e determinações séricas e urinárias de produtos de degradação da fibrina (25, 52, 121, 156).

Interação antígeno-anticorpo com ativação do complemento, lesão do tecido conjuntivo sub-endotelial e inflamação podem desencadear o processo de coagulação.

A lesão do endotélio glomerular pelo complexo imune ou pelo complemento, possibilita a aderência de plaquetas a elementos da parede vascular como o colágeno, a membrana basal e as microfibrilas. A adesão inicia o processo de liberação de constituintes plaquetários, que incluem ADP, serotonina, histamina, prostaglandinas e outras substâncias. O ADP liberado produz nova agregação plaquetária. As plaquetas também participam na ativação sequencial de proteínas plasmáticas, que estão envolvidas na conversão de protrombina em trombina. Esta última converte fibrinogênio em fibrina e também pode agregar plaquetas (62, 121, 139, 145). A coagula-

ção também pode ser diretamente ativada pelo complexo imune, através do fator XII (fator de Hageman), que inicia a cascata da coagulação pelo mecanismo intrínseco.

O sistema complemento está envolvido no processo de coagulação — complexos antígeno-anticorpo ativam o complemento e o fator de Hageman, que produz coagulação e liberação de plasmina. Esta pode determinar ativação direta do sistema complemento, a partir de C1. Desta forma, a ativação do sistema complemento está intimamente relacionada com a coagulação.

MECANISMOS DE LESÃO GLOMERULAR — Fundamentalmente podem ser identificados três mecanismos principais de gênese das GN:

- 1) Anticorpo antimembrana basal glomerular (antiMBG).
- 2) Complexo solúvel.
- 3) Via alternada do complemento. (ver Quadro IV).

GN induzida por anticorpo antiMBG é uma entidade responsável por cerca de 5% das GN humanas (13, 57, 74, 142, 223, 224). Um grupo bem definido, inclui vários pacientes portadores de GN endo e extracapilar com crescentes difusos. Ainda que a presença de anticorpos antiMBG seja o fato central na patogenia das GN, o mecanismo mediador da lesão tecidual não está bem esclarecido. Parece haver participação do sistema complemento em 75% dos casos. Nos demais, a não demonstração de complemento no glomerulo, indicaria que a lesão pode ser mediada por outras rotas, ainda menos conhecidas. A participação de anticorpos na GN antiMBG está prova-

QUADRO IV

GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS
Mecanismos de lesão glomerular

I. MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

A. doença mediada por anticorpo anti MBG

1. GN endo e extracapilar com crescentes difusos (alguns casos)

B. doença mediada por complexo imune

1. glomerulopatia membranosa
2. GN membranoproliferativa
3. GN endo e extracapilar com crescentes focais ou difusos

C. doença mediada pelo via alternada do complemento

1. GN membranoproliferativa (casos com hipocomplementenemia persistente)

D. doença mediada por mecanismo imunológico desconhecido

1. nefropatia mesangial IgA-IgG

II. MECANISMOS DESCONHECIDOS

1. alterações glomerulares mínimas
2. GN mesangial
3. glomeruloesclerose focal

da. Entretanto, pouco se conhece sobre os eventos que determinam o surgimento de anticorpos antiMBG. Agentes infecciosos ou químicos podem induzir reatividade cruzada de anticorpos ou alterar antígenos. Também é possível que estes agentes sejam capazes de modificar a integridade anatômica da MBG, liberando antígenos aí localizados e que normalmente estão sequestrados da circulação (3, 13, 223).

Sabe-se que a deposição de comple-

xos imunes antígeno-anticorpo ao nível do glomérulo é responsável pela maioria das formas de GN (26, 28, 29, 30, 32, 57, 143, 175, 176). Normalmente, os antígenos são fixados aos anticorpos originando complexos insolúveis, que são fagocitados pelas células do SRE (174). A formação e circulação de pequenos complexos solúveis representa uma deficiência dos mecanismos imunológicos (174, 175, 200). Complexos solúveis provavelmente surgem, transitoriamente, durante in-

fecções agudas — assim, algumas das proteínas febris podem ser resultantes da deposição glomerular de complexos imunes (203).

A interação de muitas variáveis — tipo, tamanho e persistência na circulação dos complexos imunes; atividade do sistema complemento, da coagulação e do SRE — é que determina os diversos tipos histopatológicos das GN (57, 67, 73, 175, 200). A importância clínica disto repousa na frequência com que cada padrão histológico pode ser observado, após ativação de um determinado fator (32). Estudos experimentais sugerem que a deposição dos complexos em diferentes porções do glomérulo está relacionada à classe a que pertencem: complexos da classe I acumulam-se nas porções mais periféricas, enquanto que os da classe II, de maior afinidade, acumulam-se no mesângio (74, 123, 143). Quantidades moderadas de complexos podem se acumular no mesângio sem provocar resposta ou originar proliferação mesangial (73, 123). A formação e mesmo a localização glomerular de complexos imunes não leva necessariamente à doença, mesmo transitória e é por esta razão que a possibilidade das células mesangiais serem componentes do SRE está sendo enfatizada.

Trabalhos recentes (175, 176, 177, 178, 189, 200), indicam que, no homem, uma variedade de deficiências do sistema complemento predispõem ao estabelecimento de GN. O papel do complemento na patogenia das GN, porém, permanece obscuro, já que não há correlação entre os níveis séricos de complemento e a atividade da doença glomerular (70, 117, 210). Estu-

dos realizados em pacientes portadores de lipodistrofia parcial, que apresentam hipocomplementenemia persistente, revelaram uma alta incidência de GN membranoproliferativa. Para explicar-se estes achados propõe-se melhor conhecimento da patogenia das GN membranoproliferativas. Ofereceram um mecanismo possível: a atividade de C3NeF permite a ativação do sistema complemento através da via alternada, possibilitando a fixação de C3b ao receptor celular.

Isto determina a ativação dos componentes tardios do complemento, com seu potencial inflamatório: aumento de permeabilidade vascular, atração quimiotática de leucócitos e macrófagos e capacidade citolítica (67, 71, 200).

Foi encontrado no plasma de pacientes com GN membranoproliferativa e hipocomplementenemia persistente, um ativador de C3 — C3NeF (C3 nephritic factor) — que é capaz de ativar o complemento no plasma normal, via alternada. O C3NeF é uma gama globulina não imunoglobulina (19, 20, 28, 29, 30, 67, 176, 189, 200). A existência do ativador de C3, somada à possibilidade de componentes da membrana basal glomerular ativarem o complemento e à descoberta de um receptor para C3b na parede do capilar glomerular contribuíram para um melhor conhecimento da patogenia das GN membranoproliferativas. Ofereceram um mecanismo possível: a atividade de C3NeF permite a ativação do sistema complemento através da via alternada, possibilitando a fixação de C3b ao receptor celular. Isto determina a ativação dos componentes tardios do complemento, com seu poten-

cial inflamatório: aumento de permeabilidade vascular, atração quimiotática de leucócitos e macrófagos e capacidade citolítica (67, 71, 200).

Tem sido descritas associações entre GN e outras deficiências imunológicas. A etiologia mais freqüente para a imunodeficiência é a desnutrição (199). Nas mesmas regiões onde há grande incidência de desnutrição há, coincidentemente, uma alta freqüência de parasitoses (malária, esquistosomose, etc) e ali se observa também uma incidência elevada de GN (65, 162).

A realização de biópsia renal permitiu separar um grupo de pacientes com alterações glomerulares mínimas, nos quais a imunofluorescência é negativa (14, 144, 160). A natureza da lesão funcional nas glomerulopatias com alterações glomerulares mínimas é desconhecida. Provavelmente representa a consequência da insuficiência do mecanismo que mantém o capilar glomerular impermeável às proteínas com exceção de pequena quantidade (75, 196). Embora a patogenia do síndrome nefrótico com alterações mínimas seja desconhecida, observações clínicas sugerem que possa resultar de um distúrbio dos linfócitos T. Entre as evidências clínicas inclui-se:

1) Remissão do síndrome nefrótico durante infecções pelo vírus do sarampo, que tem um efeito acentuado sobre a imunidade celular, deprimindo, *in vivo* e *in vitro*, a atividade dos linfócitos T.

2) Remissão do síndrome nefrótico pela administração de corticóides e i-

munossuppressores, ambos potentes inibidores das células T.

Isto sugere que as alterações mínimas são a expressão clínica de uma anormalidade imunológica primária. Haveria um distúrbio sistêmico da imunidade celular, relacionado aos linfócitos T, que resultaria na liberação de um mediador tóxico — uma linfocina — à membrana basal glomerular, imunologicamente inocente, mas que determinaria um aumento na sua permeabilidade às proteínas e culminaria em síndrome nefrótica. Uma sequência alternativa envolveria as células mesangiais, que responderiam à linfocina, secretando fatores que aumentariam a permeabilidade da membrana basal (125, 195, 196).

A integração dos novos conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na patogenia das glomerulopatias, modificaram de uma maneira substancial o seu conceito atual. A incapacidade do mesângio em fagocitar os complexos solúveis que se depositam no glomérulo, a incapacidade de produzir anticorpos em quantidade necessárias ou a produção de anticorpos incompetentes justificam a inclusão das GN como uma DOENÇA DE IMUNO INCOMPETÊNCIA, herdada ou adquirida em determinadas condições. Este fato tem grande importância prática porque altera o enfoque terapêutico dispensado às GN: o uso de imunossuppressores nestes pacientes poderia ser danoso. Estas drogas poderiam, pelo menos teoricamente, piorar uma nefrite persistente por complexo solúvel ou converter um episódio potencialmente transitório de formação de complexos, numa doença prolongada (175).

SÍNDROMES CLÍNICAS

As apresentações clínicas das GN são limitadas. Resultam da presença, em intensidades variadas, de 3 elementos básicos: proteinúria, hematúria e perda de nefrons funcionantes, que se expressam por:

- 1) Edema.
- 2) Hematúria macroscópica,
- 3) Hipertensão arterial sistêmica.
- 4) Alterações laboratoriais assintomáticas:

4.1) proteinúria e/ou hematúria.

4.2) redução na filtração glomerular.

5) Insuficiência renal.

Da combinação destes achados resultam os síndromes clínicos (ver Quadro V). Pacientes com uma mesma forma clínica podem ter histologia diferente, sendo a biópsia renal essencial no estabelecimento do diagnóstico da glomerulopatia.

QUADRO V

SÍNDROMES CLÍNICAS

Síndrome nefrítico agudo
 Síndrome nefrótico
 Síndrome misto: nefrítico + nefrótico
 Síndrome de alterações urinárias
 Síndrome de hematúria macroscópica recorrente
 Síndrome de insuficiência renal aguda
 Síndrome de insuficiência renal crônica

SÍNDROMES CLÍNICAS

	NEFRÍTICO AGUDO	NEFRÓTICO	MISTO	ALTERAÇÕES URINÁRIAS	HEMATÚRIA RECORRENTE	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA
ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS		★		★		★	
GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA	★	★	★	★			★
GLOMERULOSCLEROSE FOCAL	★	★	★	★	★		★
GN MEMBRANOPROLIFERATIVA	★	★	★	★	★		★
GN MESANGIAL	★	★		★	★		
GN FOCAL			★	★	★		
GN FASE DE EXTRACAPILAR	★	★	★			★	

Fig. 1

SÍNDROME NEFRÍTICO AGUDO:
 — Os achados principais são: hematuria associada a hipertensão arteri-

al, congestão circulatória, moderada retenção nitrogenada e cilindros hemáticos.

SÍNDROME NEFRÓTICO: — De acordo com o International Study of Kidney Disease in Children (112) é conceituado como proteinúria maciça (definida como a perda urinária de 40 mg ou mais / por hora / metro quadrado de superfície corporal), acompanhada por hipoalbuminemia (inferior a 2,5g%). A presença de edema e/ou hiperlipemia não são consideradas indispensáveis para o diagnóstico.

SÍNDROME MISTO NEFRÍTICO + NEFRÓTICO: — Há concomitância de achados que caracterizam os síndromes nefrítico e nefrótico (40).

SÍNDROME DE ALTERAÇÕES URINÁRIAS — Constitui o único síndrome exclusivamente laboratorial. Corresponde a proteinúria e/ou hematúria (não suficientemente intesas para determinar síndrome nefrítico ou nefrótico), sem outras evidências clínicas ou laboratoriais de doença renal. Os achados urinários podem ser persistentes ou intermitentes.

SÍNDROME DE HEMATÚRIA MACROSCÓPICA RECORRENTE — Caracteriza-se pelo aparecimento de hematúria macroscópica, que pode acompanhar-se ou não de proteinúria, sob a forma de episódios recorrentes. No intervalo destes, pode persistir hematúria microscópica ou pode haver remissão completa, que se mantém por períodos de tempo variáveis.

SÍNDROME DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA — Caracteriza-se pela súbita redução da função renal, com perda da capacidade de homeostasia do meio interno.

SÍNDROME DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA — Definida como

déficit de filtração glomerular, persistente ou progressivo. (17).

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

Desde a primeira classificação das GN, proposta em 1914 por Volhard & Fahr, várias outras, baseadas em características etiológicas, imunológicas, clínicas e morfológicas, tem sido apresentadas. Através delas se pode acompanhar a evolução dos conhecimentos, que foram adquiridos sobre as GN.

Dois marcos decisivos contribuíram para que se obtivesse, atualmente, uma linguagem uniforme no que se refere aos tipos histológicos das GN: os estudos cooperativos, multicêntricos, coordenados pelo International Study of Kidney Disease in Children, iniciados em 1967 e que em 1970 (50) publicou seu relatório sobre a patologia do síndrome nefrótico, definindo cada uma das formas histológicas encontradas e o Simpósio Internacional, realizado em fevereiro de 1972 em Melbourne, na Austrália, onde se reuniram os mais destacados pesquisadores para debater aspectos referentes a morfologia, história natural e tratamento das glomerulonefrites. Disso resultou a escolha de uma classificação descritiva, baseada nos achados morfológicos à microscopia óptica e que é hoje universalmente aceita.

Definiremos alguns termos que permitem um melhor entendimento dos critérios empregados para a divisão das GN, conforme se vê no quadro VI:

— Difusa: há comprometimento de todos os glomérulos que, entretanto podem apresentar graus diferentes de lesão.

QUADRO VI

CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA DAS GLOMERULONEFRITES

1. ALTERAÇÕES GLOMERULARES MINIMAS
2. GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA
3. GLOMERULOCLEROSE FOCAL
4. GLOMERULONEFRITES PROLIFERATIVAS
 - 4.1 — Difusas
 - 4.1.1 — Mesangial ou endocapilar pura
 - 4.1.2 — Endo e extracapilar
 - 4.1.2.1 — com crescentes focais
 - 4.1.2.2 — com crescentes difusos
 - 4.1.3 — Membranoproliferativa
 - 4.2 — Focais
 - 4.2.1 — Focais e segmentares
5. LESÕES GLOMERULARES NÃO CLASSIFICAVEIS

— Focal: há concomitância de glomérulos normais e alterados numa mesma biópsia.

— Segmentar: a lesão atinge apenas uma porção do tufo glomerular. O restante do glomérulo não mostra alterações.

Outro importante conhecimento adquirido através de biópsias seriadas é a demonstração de não transformação de um tipo histológico de GN em outro.

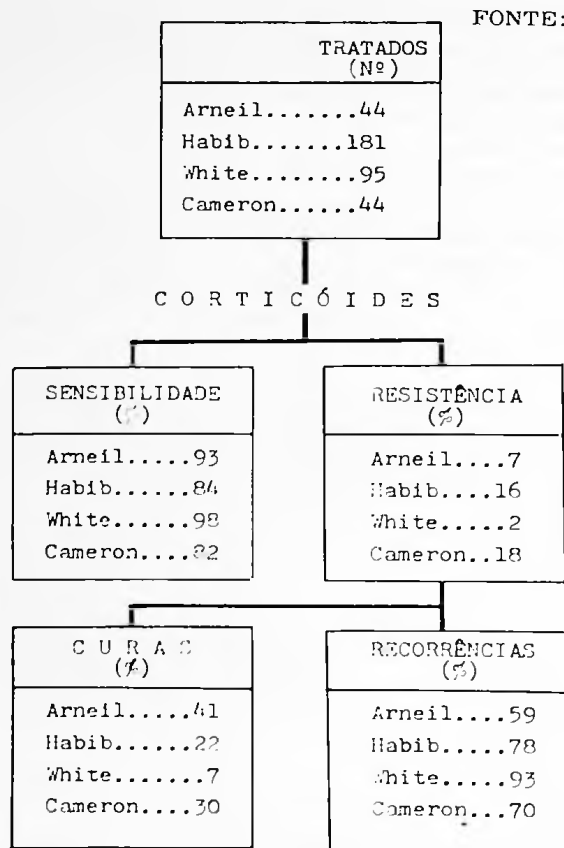
CORRELAÇÃO CLINICOPATOLÓGICA

Isoladamente, tanto a clínica como a histologia fornecem poucas informações. Um mesmo quadro clínico pode corresponder a várias GN. É extremamente arriscado prever, baseado exclusivamente na forma de apresentação, qual o tipo de lesão glomerular. Do mesmo modo, quando se so-

licita uma biópsia esperando um diagnóstico do patologista, ele nos decepciona, porque ele pode apenas nos fornecer a descrição de um padrão de reação do glomérulo. É a integração dos dados clínicos e morfológicos que nos possibilitam decidir a conduta terapêutica e fornecer a resposta que interessa tanto ao paciente como a nós e que se refere ao seu prognóstico.

Diante de um paciente com glomerulopatia primária, somente as crianças com síndrome nefrótica iniciado antes dos 5 anos, sem hematúria, com complemento normal e proteinúria altamente seletiva e que respondem com desaparecimento completo da proteinúria com 4 semanas de corticoterapia podem ser dispensadas da biópsia renal. Nas outras situações, não estamos autorizados a prescrever qualquer terapêutica, exceto evidentemente os medicamentos sintomáti-

QUADRO VII



FONTE: Dados retirados de Arneil (7), Habib (92), White (219) e Cameron (42). As 3 primeiras séries incluem crianças e a última é de adultos.

cos, antes da realização de estudo histológico renal, incluindo SEMPRE microscopia óptica e imunofluorescência.

Para a avaliação do prognóstico é importante que se relacione histologia e clínica. Assim, por exemplo, um paciente com glomerulopatia membranosa pode evoluir para remissão completa e permanente ou para insuficiência renal crônica. A presença de

síndrome nefrótica persistente é um dado fundamental na definição desses casos. Nenhuma das crianças com GN membranoproliferativa, que não desenvolveu síndrome nefrótica evoluiu para insuficiência renal crônica (99). (ver Quadro VII).

Veremos, agora na descrição individual de cada uma das GN quais os parâmetros clínicos que, em cada uma delas, tem valor prognóstico.

ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS (AGM)

SINONIMIA — Lesões mínimas, nefrose lipóidica, síndrome nefrótico idiopático, síndrome nefrótico da infância, doença glomerular epitelial, doença da célula epitelial, doença dos podócitos.

CONCEITO — Situação caracterizada pela presença de síndrome nefrótico clínico em que o estudo do rim, à microscopia óptica, não mostra alterações ou elas são mínimas.

OCORRÊNCIA — É a lesão mais frequente do síndrome nefrótico primário, que se inicia na infância (33, 50, 61, 84, 92, 204) e após os 60 anos (66). Foi encontrada em 51,5% das crianças estudadas por Habib (92), em 67% da série de Gordillo (81) e em 77% dos pacientes incluídos no relatório do International Study of Kidney Disease in Children (50). Em nosso meio esteve presente em 64% dos nefróticos biopsiados por Lobato (136). White (219) também diagnosticou AGM em 77% dos seus nefróticos. Este autor analisou a prevalência deste tipo histológico entre pacientes não selecionados * e referidos **. Verificou sua ocorrência em 88% do grupo não selecionado e em 64% dos referidos. Em adultos, ocorre em 23 a 25% dos que se apresentam com síndrome nefrótico idiopático. (22, 42). Correspondeu a 22% das glomerulopatias primárias estudadas por Morel-Manoger (159, 160).

Quanto à incidência, é relatada a ocorrência de 4 casos novos/ milhão de população geral/ ano ou 17/ milhões de crianças/ ano, entre 0 e 12 anos, na Escócia (6): 18/ milhão/ ano, abaixo de 14 anos, 30/ milhão/ ano, aos 3 anos e 3/ milhão/ ano, entre os adultos, na Inglaterra (33.); 19 a 28 milhões de crianças brancas/ ano, abaixo de 16 anos, nos Estados Unidos (61, 188).

Há um pico na frequência, entre os 2 e 4 anos. Mais da metade é diagnosticada antes dos 4 anos e quase 2/3 antes dos 5 anos (92).

Na infância, há uma predominância no sexo masculino (50, 92, 104, 197, 204, 219), que persiste até os 13 anos (107). Em adultos, não há diferenças quanto ao sexo. (42, 86).

PATOLOGIA

a) **MICROSCOPIA ÓPTICA** (33, 50, 82, 92, 104, 119, 219) — Há 3 aspectos histológicos:

- 1) Ausência de alterações.
- 2) Discreta hipertrofia do eixo mesangial.
- 3) Aumento no número de células mesangiais.

Pode haver lesões tubulointersticiais moderadas, difusas ou focais (92), graus mínimos de calcificação tubular, assim como depósitos de cálcio e «foam cells» no interstício.

Alguns glomérulos completamente esclerosados podem ser encontrados (33, 50, 82, 219). Esta «esclerose global» tende a aumentar com a duração da doença (33, 82), podendo atin-

* pacientes que no momento da investigação referiam doença iniciada há pouco tempo, que nunca haviam recebido corticóides ou imunossupressores e que estavam sob os cuidados de pediatras que concordaram em participar do estudo.
** pacientes encaminhados por pediatras para nova investigação no setor de nefrologia, por apresentarem problemas no diagnóstico ou no manejo de seu síndrome nefrótico.

gir 10 a 30% dos glomérulos (33). Ocorre em até 1/4 das crianças com AGM e em uma proporção maior de adultos (82). Tem se responsabilizado o uso prolongado de corticóides pelo aparecimento desta alteração. Entretanto ela tem sido observada, também, em pacientes que nunca receberam corticoterapia (33).

Nenhuma das lesões glomerulares de portadores de AGM é de grau suficiente para ser descrita como proliferação ou esclerose. Glomérulos parcialmente esclerosados não fazem parte do quadro histológico desta glomerulopatia.

Se o síndrome nefrótico permanece por muito tempo, biópsias seriadas mostram alterações que surgem ou progridem. Entre essas, incluem-se espessamento mínimo do mesângio e celularidade do glomérulo, glomerulosclerose global, «foam cells», calcificações tubulares e intersticiais. Nenhuma delas modifica a resposta ao tratamento ou o prognóstico (82).

b) IMUNOFLUORESCÊNCIA (3, 61, 82, 92, 104, 159, 160) — Há fluorescência negativa para IgG, IgA, IgM, complemento e fibrinogênio. Em alguns pacientes, observou-se fixação com anti-albumina nos podócitos glomerulares, provavelmente relacionada à proteinúria maciça (160). Num pequeno número de pacientes, encontrou-se IgG, IgM, complemento ou fibrinogênio, em quantidades mínimas, sob a forma de depósitos focais no mesângio (3, 68, 133). Estes achados são mais frequentes em pacientes que não respondem ao tratamento com corticóides (3). IgE também foi identificada em alguns pacientes com AGM (72).

QUADRO CLÍNICO (33, 42, 86, 92, 104) — Caracteriza-se pelo aparecimento insidioso de edema, inicialmente palpebral, mas que pode evoluir, abruptamente, até a anasarca. Tem se tentado estabelecer uma relação entre sua ocorrência e infecções respiratórias virais, imunizações e alérgenos, inclusive alimentares (33, 42, 92, 204, 132, 189, 191).

O quadro de apresentação pode ser:

- 1) Síndrome nefrótica.
- 2) Insuficiência renal aguda oligúrica por hipovolemia.
- 3) Alterações urinárias: proteinúria.

Na série de Habib (92), que inclui 209 crianças com AGM, 80% delas se apresentaram com edema. Nas restantes, proteinúria foi descoberta por acaso, mas síndrome nefrótica clínica surgiu logo após, em todos, num período máximo de 4 meses. Em 60% não se identificou nenhuma causa antecedente; em 31%, o início foi precedido por infecção respiratória alta e nos restantes o síndrome nefrótico começou durante imunização profilática de rotina, antes da qual se constatou ausência de proteinúria.

Na evolução, síndrome nefrótica intenso está presente em até 92% (92). A proteinúria que pode atingir 1g/kg/dia (92), é altamente seletiva na grande maioria das crianças (50, 86, 92, 219). Em adultos há uma proporção mais elevada de proteinúrias não seletivas, talvez devido a inclusão nas séries de alguns pacientes com glomerulosclerose focal (35, 42). Hipalbuminemia e hipercolesterolemia severas são comuns (42, 61, 92, 104).

Hipertensão arterial é rara e transitória na infância (50, 86, 92, 219),

mas pode ocorrer em até 31% dos adultos (42). Aumento nos níveis tensionais pode resultar de corticoterapia ou de uma supercompensação decorrente da hipovolemia, já bem documentada em pacientes com AGM (42).

Hematúria microscópica transitória ou intermitente é observada em 1/3 dos casos, independente da idade (33, 42, 50, 60, 92). Hematúria macroscópica é excepcional, mas possível (42, 92).

Insuficiência renal reversível pode ser notada no início ou durante recorrências (42, 44, 53, 80, 92). Em geral coincide com síndrome nefrótica intenso, o que sugere que hipovolemia secundária à hipoalbuminemia seja o

principal fator envolvido na sua gênese (49, 78, 149).

Tromboses venosas e arteriais são relatadas, tanto em crianças como em adultos com AGM (37, 42, 92, 93, 100, 134, 172, 185, 188). Vários elementos contribuem: aumento nos fatores de coagulação (fibrinogênio, plasminogênio, plaquetas, fatores V e VIII), diminuição da atividade fibrinolítica, hipovolemia, hiperlipemia, estase circulatória. O uso de diuréticos e corticóides acentua a tendência pré-existente aos acidentes trombóticos, potencializando o risco destas complicações (42, 118, 134, 172, 206).

Há uma suscetibilidade aumentada às infecções (61, 93, 136).

O proteinograma mostra, em geral,

TABELA I
SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO
Evolução em 186 crianças avaliadas 5 anos após o diagnóstico, em diferentes períodos

PERÍODO	TERAPÊUTICA	MORTALIDADE %	PROTEINÚRIA %	CURA %
1929-36...	sintomática	67	0	33
1937-45...	sulfas	42	18	40
1946-50...	penicilina	35	11	54
1951-54...	cortisona	22	29	49
	antibióticos			
1955-60...	prednisolona	9	22	69

FONTE: Arneil (5), modificado.

aumento de alfa 2 e diminuição de gama globulinas (60, 61). A dosagem das imunoglobulinas identifica diminuição de IgG e IgA e aumento de IgM (75).

O complemento está sempre nor-

mal no sangue (33, 42, 61, 86, 92, 104, 131).

HISTÓRIA NATURAL (5, 33, 35, 42, 86, 92, 192, 197) — Vários fatores alteraram a história natural da doença. Destes, os antibióticos, diuréticos

cos e corticosteróides foram os mais importantes. Os antimicrobianos foram os grandes responsáveis pela diminuição na mortalidade, que antes de sua introdução atingia 67%, como se pode ver na tabela I. Mais recentemente, os corticóides foram testados e os resultados foram tão satisfatórios que, atualmente, a história natural da doença se confunde com a história natural de pacientes tratados com estas drogas.

Antes de analisar a história natural das AGM, é necessário que se definam alguns termos que serão empregados:

- Remissão: ausência de edema e proteinúria, em exames repetidos,
- Cura: remissão que se mantém por 3 anos.
- Recorrência: reaparecimento de proteinúria maior que 4mg/ hora-

ra/ m² de superfície corporal, em 3 dias consecutivos em um período de 7 dias.

- Recorrências frequentes: 2 recorrências em cada 6 meses ou 4 recorrências por ano.
- Corticoresponsividade ou sensibilidade resposta parcial (desaparecimento de edema) ou completa (normalização da proteinúria) induzida pelos corticóides e que persiste pelo menos por 2 meses após a suspensão da terapêutica.
- Corticodependência: reaparecimento de proteinúria quando se suspende ou se diminui a dose de corticóide.
- Corticoresistência: definida pelo International Study of Kidney Disease in Children (1) como proteinúria que não diminui abaixo de 4 mg/ m²/ hora, em 8

TABELA II
ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS
Remissão espontânea imediatamente após o diagnóstico

Autor	Grupo Estudado	Nº Total	Remissão Espontânea	
			Nº	%
Arneil ()	Crianças	45	1	2,2
Habib ()	Crianças	209	10	4,8
Cameron ()	Adultos	49	3	6,1

semanas após o início do uso de corticóides.

Remissões espontâneas ocorrem tanto em adultos, como em crianças (ver Tabela II). No estudo realizado por Black (22) em que se comparou a evolução de pacientes adultos com AGM tratados com corticóides com um

grupo-controle não tratado, verificou-se que, no final de 8 semanas, os tratados mostravam uma diminuição muito significativa na proteinúria. Isto não aconteceu em nenhum paciente controle. Entretanto, no fim de um ano, 36% dos não tratados estavam sem proteinúria e ao final de dois

anos, 62% destes pacientes estavam em remissão. Assim, os corticosteróides, na grande maioria, apressam uma melhoria que pode se estabelecer lentamente, como parte da história natural desta entidade (33, 154).

Resposta inicial aos corticóides divide os pacientes com AGM em dois grupos:

- 1) Corticoresponsivos ou sensíveis.
- 2) Corticoresistentes.

Entre os primeiros, recorrências são muito comuns, mas óbito por insuficiência renal crônica é excepcional. Entre os resistentes, é rara a ocorrência de remissões (5, 6, 7, 22, 35, 42, 1, 92, 157, 188, 192, 219). Corticoresponsividade e resistência são rela-

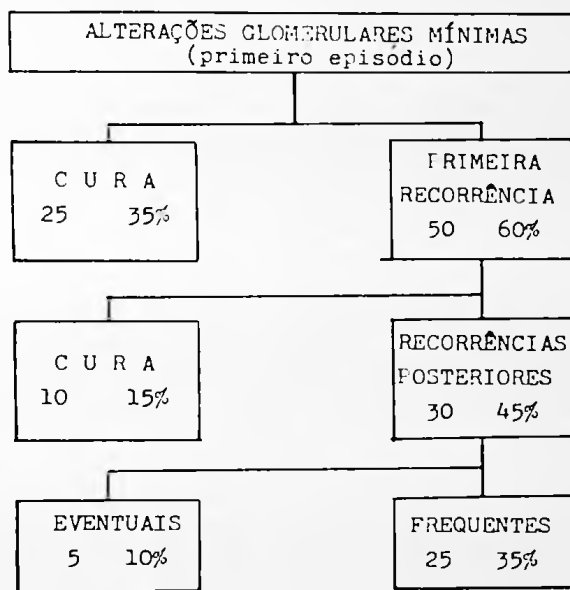


Fig. 2

FONTE: Arneil (5) modificado.

tadas em diferentes percentagens nas várias séries da literatura (ver Fig. 1).

O tipo de resposta inicial ao tratamento permanece, em geral, constante durante todo o período da doença. Resistência total aos esteróides em crianças previamente sensíveis é rara (57, 92, 192, 197). Pode se obser-

var resistência transitória durante infecções (92, 136).

A ciclofosfamida tem-se mostrado útil em alguns pacientes, na transformação de corticoresistência em corticoresponsividade (16, 198). Metade das crianças que respondem aos corticóides são corticodependentes (86).

A evolução de pacientes com AGM tratados com corticóides durante o episódio inicial e as recorrências está representada abaixo (ver Fig. 2).

Não há diferenças quanto ao sexo, idade de início e tempo necessário para se obter resposta ao tratamento entre as crianças com AGM que cu-

ram ou que recorrem após um único período de corticoterapia. Embora hematúria microscópica, hiperazotemia transitória e hipertensão arterial, isoladas ou em combinação, estejam presentes em menos de 20% das que curam e em 50% das que recorrem, na avaliação individual de um paciente,

TABELA III
ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS
Relação entre duração da remissão e recorrências posteriores

Anos Consecutivos em Remissão*	Número de Pacientes	Recorrências Posteriores	
		Nº	%
1	22	12	55
2	13	3	23
3	11	1	10
4	10	0	0

FONTE: Siegel (197)

* após o episódio inicial.

nenhum destes achados clínicos permite a distinção entre as duas formas de evolução. (92, 192, 197).

A informação mais útil na determinação da probabilidade de recorrência é a duração da remissão depois do episódio inicial. A análise dos dados da tabela II sugere que a forma recorrente de AGM se manifesta nos 2 primeiros anos e que remissão persistente ou cura é provável quando não há recorrência nos 3 primeiros anos após o início (92, 192, 197). Quando há uma recorrência, mesmo depois de vários anos assintomáticos, a probabilidade de prever a cura é incerta. 22% dos pacientes de Siegel (197) com uma recorrência após 5 anos em remissão apresentaram, posteriormente, outros episódios. O padrão individual de fre-

quência e duração das recorrências é muito variável.

A atividade da nefropatia diminui com o tempo. Ao final do primeiro ano, 23% das crianças que recorrem, curam. Do segundo ao sexto ano, 50% entram em remissão completa. No décimo-primeiro ano, 75 a 80% estão curados. Entretanto, 20% dos pacientes continuam a apresentar recorrências, por períodos de até 15 anos (33, 192, 197).

A história natural das AGM não difere em crianças e em adultos. 2/3 dos pacientes perdem sua proteinúria, desde que sobrevivam às complicações do quadro nefrótico. Cerca de metade apresentam múltiplas recorrências. Os corticóides e, em grupos selecionados de recorrentes frequentes, a ciclofosfamida, são capazes de induzir

remissões permanentes ou, pelo menos, aumentar sua duração (11, 39, 45, 113, 173). Em 5 a 10 anos, aproximadamente 10% dos pacientes com biópsias que comprovam a existência de AGM morrem, mesmo em centros especializados, por complicações do síndrome nefrótico ou de seu tratamento. Ocasionalmente surge insuficiência renal crônica, quase sempre nos que não respondem à corticoterapia.

PROGNÓSTICO (42, 86, 92, 165, 192, 197) — A intensidade do síndrome nefrótico, a presença de insuficiência renal inicial, hematúria ou hipertensão arterial não tem valor na previsão da evolução posterior.

A duração da remissão depois do episódio inicial é o fator mais importante na determinação da probabilidade de recorrências. Cura definitiva é muito provável quando o paciente permanece sem proteinúria por 3 anos após o diagnóstico.

Indicam mau prognóstico:

- 1) Resistência inicial aos corticóides.
- 2) Hematúria persistente.
- 3) Proteinúria não seletiva.
- 4) Síndrome nefrótico iniciado no primeiro ano de vida.

Complicações decorrentes do estado nefrótico ou do tratamento com corticóides e imunossuppressores (infecções, trombozes, etc.) pioram o prognóstico e são responsáveis por algumas mortes. A mortalidade atinge 10%. O aparecimento de insuficiência renal crônica é raro.

Concluindo, as AGM não são uma doença benigna. Apesar da alta responsividade ao tratamento e da natureza da lesão histológica, a maior par-

te dos pacientes apresentam recorrências durante muitos anos. A progressão para insuficiência renal crônica, entretanto, permanece baixa e na maioria das crianças há redução na atividade da doença na adolescência.

GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

SINONÍMIA — GN membranosa, GN membranosa idopática, nefrótica membranosa, GN epimembranosa, GN perimembranosa, GN extramembranosa, nefrite tipo 2.

CONCEITO — Nefropatia definida, patologicamente, pela presença de depósitos granulares de imunoglobulinas, distribuídos difusa e uniformemente nas paredes capilares glomerulares, com pouca ou nenhuma proliferação.

OCORRÊNCIA — É encontrada em qualquer idade, até mesmo no primeiro ano de vida (91, 94). É a lesão mais comum em adultos com síndrome nefrótico idiopático (103, 182). Correspondeu a 10% das glomerulopatias primárias em adultos estudadas por Morel-Moroger (160), mas tem sido relatada numa frequência que varia entre 10 e 38% nas diferentes séries, nesta faixa etária (12, 22, 46, 160, 180, 182). Em crianças com síndrome nefrótica, ocorreu em 9% dos pacientes de Habib (92) e em apenas 1, 6% dos casos do International Study of Kidney Disease in Children (50) e em 0,5% da série de Gordillo (81). White (219) encontrou GPM somente entre paciente referidos onde foi diagnosticada em 2,8%. Nas séries pediátricas, a frequência de GPM varia entre 0,5 e 12%. (84, 91, 92, 133, 180, 219).

Há uma nítida preferência pelo sexo masculino (12, 77, 91, 92).

PATOLOGIA

a) MICROSCOPIA ÓPTICA (12, 50, 77, 91, 92, 94, 103, 105, 119) — Nos casos mais iniciais, há espessamento das paredes capilares de todos os glomérulos. As luzes capilares são patentes e permanecem assim até os estágios mais avançados da doença. Não há proliferação mesangial nem aumento no número de polimorfonucleares ou formação de crescentes. Numa fase posterior, o espessamento das paredes capilares torna-se mais proeminente, mas os demais achados não se alteram. Coloração com tricromos mostra que este espessamento é devido a depósitos anormais, mais ou menos contínuos, localizados na face epitelial da membrana basal. Neste estágio, a coloração pela prata revela a presença de «spikes», que são vistos como projeções argirofílicas que se originam em ângulo reto da membrana basal. Este aspecto é melhor observado quando são obtidos cortes finos, com espessuras de 0,5 a 1 micron. Os «spikes» não estão presentes nas fases iniciais, nem nas tardias da GPM. Nos estágios mais avançados os glomérulos tornam-se «sólidos», como resultado de um espessamento ainda mais acentuado das paredes capilares. A coloração pela prata não demonstra a presença de «spikes». Em alguns casos, há uma aparente separação da membrana basal — há duas linhas argirofílicas com uma zona pálida entre elas.

Em geral, o interstício e os túbulos estão normais, mas lesões atróficas

tubulares podem ser identificadas em casos avançados. «Foam cells» podem ser encontradas no interstício.

b) IMUNOFLOURESCÊNCIA (12, 22, 74, 91, 94, 105, 160, 186) — Depósitos finamente granulares de IgG e, menos frequentemente, de complemento estão presentes na membrana basal dos capilares glomerulares. Em alguns casos, há pequenas quantidades de IgA, IgM e fibrina. A intensidade da fluorescência diminui à medida que a doença progride, de modo que nos estágios mais avançados, a coloração é muito discreta.

No começo, à microscopia óptica, os achados na GMP e nas AGM são muito semelhantes. A imunofluorescência, que é positiva apenas na GPM, permite o diagnóstico diferencial entre as duas entidades (12, 103, 105, 133, 144, 160).

c) CLASSIFICAÇÃO (3, 41, 48, 77, 186) — As lesões anatomopatológicas da AGM são divididas, quanto a intensidade, em 4 grupos:

- 1) Estágio I — quadro inicial.
- 2) Estágio II — quadro completo.
- 3) Estágio III — quadro avançado.
- 4) Estágio IV — quadro tardio.

Há concomitância, num mesmo paciente, de vários estágios, mas frequentemente há predominância de um deles (41).

QUADRO CLÍNICO (12, 33, 41, 90, 91, 94, 103, 128, 180, 186). O início é na maioria insidioso: se detecta num paciente assintomático, proteinúria acompanhada, quase sempre, por hematúria. Outras vezes, o quadro se instala agudamente: surge edema ou, mais raramente, hematúria macroscópica.

As formas de apresentação clínica da GPM são:

- 1) Alterações urinárias: proteinúria + hematúria.
- 2) Síndrome nefrótica.
- 3) Síndrome nefrítica.

Síndrome nefrótica é um achado constante, na evolução. Os critérios empregados para a indicação de biópsia renal alteram a frequência com que ele é relatado como manifestação inicial (de 25 a 75%), nas diversas séries. Ocasionalmente, o síndrome nefrótico é intenso. Anasarca é excepcional. Proteinúria de tipo não seletivo está presente em todos os pacientes, mas com intensidade variável.

Hematúria microscópica é muito frequente. É mais comum em crianças e tende a desaparecer com o progredir da doença.

Hipertensão arterial pode ser encontrada no começo e sua presença, somada à hematúria macroscópica, pode levar ao diagnóstico incorreto de glomerulonefrite difusa aguda. Na evolução, 1/3 dos pacientes mostram níveis tensionais elevados (186).

Déficit de função renal pode ser identificado no início, mas posteriormente, menos da metade dos pacientes com GPM se apresentam com insuficiência renal crônica (186).

Complemento sérico está sempre normal (33, 77, 91, 92, 94, 186).

HISTÓRIA NATURAL (9, 33, 41, 48, 77, 91, 92, 94, 103, 128, 180, 186) — Para o clínico, é importante reconhecer que o maior número dos pacientes com GPM permanece com função renal estável, por longos períodos. Quando há deterioração ela se

desenvolve muito lentamente, em vários meses ou anos. Num portador de GPM em que há súbita perda da função renal, deve-se suspeitar de um outro processo super-ajuntado, por exemplo, trombose de veia renal (180).

Nos primeiros 5 anos, a mortalidade por insuficiência renal é pequena. Este período se caracteriza pela passagem de pacientes nefróticos para os grupos com proteinúria persistente ou com remissão completa.

Nos 5 anos seguintes mais pacientes entram em remissão, mas uma mortalidade progressiva por insuficiência renal aparece nos demais.

Num período de 20 anos, pelo menos 1/3 dos pacientes adultos com GPM morre por insuficiência renal ou necessita de terapêutica substitutiva (diálise ou transplante).

Tem sido sugerido que a evolução, em termos de função renal e remissão completa é determinada nos primeiros 10 anos da doença (186).

Em crianças, a evolução da GPM é mais favorável (84, 94, 186). Houve remissão em 52% dos pacientes da série de Habib (91, 94). Em adultos, o índice de remissão atinge um máximo de 33% (127).

Nenhum esquema terapêutico (corticóides, imunossuppressores) influencia significativamente a evolução natural da GPM (9, 60, 91, 186). A GPM não se reproduz no rim transplantado (186).

PROGNÓSTICO (77, 91, 92, 94, 186) — A GPM é uma doença lentamente progressiva e de prognóstico variável.

Fatores que se associam a um pior prognóstico:

- 1) Aumento na idade dos pacientes.
- 2) Presença e, mais importante ainda, a persistência de síndrome nefrótica.
- 3) Persistência de hematúria microscópica.

Uma proporção considerável, especialmente, no grupo mais jovem, pode evoluir para remissão completa. Destes a maioria, senão todos, permanece bem e com boa função renal.

GLOMERULOSCLEROSE FOCAL (GEF)

SINONÍMIA — Glomerulosclerose focal e segmentar com hialinose, esclerose glomerular focal e segmentar, esclerose glomerular focal, lesões de esclerose focal, alterações glomerulares mínimas com esclerose focal, hialinose segmentar e focal, hialinose e/ou esclerose segmentar e focal, GN com esclerose focal e segmentar, glomerulonefropatia focal esclerosante com hialinose, GN focal esclerosante.

CONCEITO — Glomerulopatia definida, patologicamente, por seu caráter focal: há concomitância entre glomérulos com esclerose, que pode ser segmentar ou global, não acompanhada por proliferação celular e glomérulos normais ou com discreta hiper-vascularidade mesangial.

OCORRÊNCIA — Churg & Grislman (49) encontraram GEF com igual frequência em adultos e crianças com síndrome nefrótica: 11 a 12% dos casos. Entretanto, a relação entre GEF e AGM aumenta, gradativamente, com a idade. Assim, ela é 1:8 abaixo dos 6 anos, 1:2 entre os 6 e 14 anos e 1:1 a partir dos 15 anos.

GEF correspondeu a 8,3% das glomerulopatias primárias, em adultos, estudadas por Morel-Maroger (160). Em crianças com síndrome nefrótica, ocorreu em 9,5% dos pacientes incluídos no relatório do International Study of Kidney Disease in Children (50), em 11,6% da série de Habib (92), em 13% da série de Gordillo (81) e em 8,3% da série de White (219). Este último autor, verificou sua presença em 11,4% dos nefróticos referidos e em apenas 5,3% dos não selecionados.

A GEF pode ser encontrada até mesmo no primeiro mês de vida (220).

McGovern & Lauer (141) destacam que a maioria se manifesta nas primeiras quatro décadas. Em crianças, 62% dos casos são diagnosticados antes dos 5 anos (92).

Embora em várias séries da literatura (49, 84, 92, 104, 109, 116, 166, 220), exista predominância do sexo masculino, Cameron (28), McGovern (141) e Hyman & Burkhoder (110) não observaram diferenças quanto aos sexos.

PATOLOGIA

a) **MICROSCOPIA ÓPTICA** (33, 38, 49, 50, 69, 84, 85, 88, 89, 92, 110, 115, 119, 141, 164, 211, 220) — O achado patognomônico da GEF à microscopia óptica é a ocorrência simultânea de glomérulos normais, parcial e completamente esclerosados, o que lhe confere um caráter focal. No glomérulo, as alterações são segmentares, comprometendo apenas porções do tufo.

O dado mais característico da GEF nas fases iniciais, e que a diferencia

das outras glomerulopatias focais e segmentares, é a presença de depósitos hialinos com ausência de hiper celularidade, nos segmentos onde se localizam estes depósitos. Depósitos fibrinóides sub-endoteliais e células endocapilares vacuolizadas podem ser encontradas no meio da área hialinizada. Esta substância anormal é eosinofílica, PAS positiva, não é argirófica e se cora de verde ou vermelho pelos tricromos. Em estágios mais avançados, a lesão segmentar se expressa por um aumento no material fibrilar mensangial, que é PAS positivo e argirófilico. Frequentemente, há concomitância entre os depósitos hialinos e a esclerose. O resultado destas várias modificações é a obliteração de luzes capilares, que tem distribuição irregular. Há adesão firme entre a lesão segmentar e a capsula de Bowman adjacente, com alguma reação capsular em volta, mas crescentes epiteliais são uma exceção.

Estas alterações comumente se desenvolvem junto ao hilo glomerular e são também típicas da GEF. O restante do tufo e os outros glomérulos mostram somente alterações mínimas. Entretanto, hiper celularidade mesangial difusa pode ser identificada.

Outra característica importante da GEF é a topografia das lesões. Inicialmente há comprometimento exclusivo dos glomérulos justamedulares, enquanto os outros permanecem quase inalterados. Uma biópsia que inclui apenas a porção mais externa do córtex pode impedir o diagnóstico dessa entidade nos estágios mais precoces. Isto explicaria, pelo menos em parte a evolução não habitual de alguns ca-

sos classificados como AGM, que são corticoresistentes e que eventualmente, morrem, em insuficiência renal crônica (50, 92, 219). Após os 30 anos de idade, podem ser encontrados glomérulos esclerosados, com frequência progressiva na região subcapsular do córtex, mas isto não altera o prognóstico favorável das AGM. A única condição em que a glomerulosclerose começa, invariavelmente, nos glomérulos justamedulares é na GEF. Por isto o achado de um glomérulo obliterado nesta região, num paciente com «síndrome nefrótica com AGM» deve ser considerado obrigatoriamente, como indicação de doença progressiva (141). Evidencia-se, desta forma, a necessidade de incluir em TODAS as biópsias de pacientes com síndrome nefrótica primário, alguma porção de tecido medular.

Atrofia ou dilatação tubular e fibrose intersticial ocorrem sempre e se destacam pela sua intensidade e aparecimento precoce. O comprometimento tubulointersticial é proporcional ao grau de lesão glomerular. Deve-se suspeitar de GEF quando alterações focais de túbulo e interstício são vistas em biópsias de pacientes com síndrome nefrótica idiopática, em que os glomérulos aparentemente apresentam apenas AGM. «Foam cells» podem ser encontrados no interstício, assim como infiltração focal como células de inflamação crônica.

Alterações vasculares não são usuais. Algumas vezes há hialinose sub-endotelial de arteríolas aferentes. Em crianças, Habib (92) registrou sua presença em 1/4 de seus casos. Arteríolas e artérias interlobares tam-

bém podem ser lesadas (110, 166). Jenis (115) verificou que lesões vasculares são encontradas nos casos mais graves.

Biópsias seriadas (84, 85, 109, 110, 115, 164, 166) na GEF mostram extensão das lesões segmentares e focais, isto é, há aumento no número de glomérulos afetados e, em cada glomérulo, há comprometimento de mais alças capilares, levando ao aparecimento de múltiplos focos num mesmo tufo. A lesão final consiste em esclerose completa do glomérulo, mas mesmo nos quadros mais avançados há sempre todos os estágios intermediários entre glomérulos normais e completamente esclerosados.

Habib (85, 92) propôs a divisão da GEF em 2 grupos. Desde então vários autores têm concordado com esta classificação e, em 197, Nash, Greifer, Olbing, Bernstein, Benntt e Spitzer (164) enfatizam a necessidade de individualizar estes 2 grupos. Divide-se portanto, a GEF em:

1) Hialinose e/ou esclerose focal e segmentar: corresponde ao quadro histológico descrito acima. Estas lesões podem ser encontradas muito precocemente no curso evolutivo da doença.

2) Obsolescência glomerular focal ou esclerose global focal: para o diagnóstico desta forma é necessário que se demonstre esclerose glomerular global, com distribuição focal, que deve atingir pelo menos 15 a 20 % dos glomérulos, acompanhada obrigatoriamente por lesões tubulares e intersticiais acentuadas. Os outros glomérulos são normais. Não há alterações segmentares, hialinose ou estágios intermediários entre os glomérulos nor-

mais e os totalmente esclerosados. Estas alterações costumam ser vistas em biópsias obtidas mais tardiamente (84, 85, 88, 89, 92, 164).

b) IMUNOFLUORESCÊNCIA (74, 88, 92, 104, 110, 115, 141) (159, 164, 166, 188, 211) — Identificam-se depósitos de dimensões diversas de imunoglobulinas e complemento, que se caracterizam pelo fato de serem focais e segmentares, situando-se, em geral, naquelas porções do tufo glomerular que se mostram alteradas à microscopia óptica. Há predominância, nestes depósitos, de IgM, mas se encontra em quantidades menores e em combinações variadas IgG, C3 e C4. A presença de IgA foi relatada em alguns casos (110, 166). Fibrinogênio e fibrina, também com distribuição focal foram vistos, raras vezes, por Morel-Maroger (159). Habib (88) refere o achado frequente de fixação antitelipoproteína sérica nas lesões segmentares dos glomérulos comprometidos.

A imunofluorescência é especialmente útil no diagnóstico das fases mais precoces da GEF, em que há dificuldades na diferenciação com as AGM. A presença segmentar de IgM, em padrão granular ou linear em glomérulos não esclerosados, deve alertar o patologista para a possibilidade de GEF. Também a imunofluorescência permite distinguir a GEF das outras glomerulopatias focais (por exemplo, a nefropatia mensangial IgA-IgG) em que, à microscopia óptica, as lesões podem ser semelhantes, mas que quando examinadas com o auxílio da imunofluorescência verifica-se que nestas os depósitos de imunoglobulinas e complemento, embora localiza-

dos numa porção do glomérulo, estão presentes difusamente em todos, não apresentando o caráter focal, patonômico da GEF.

c) CLASSIFICAÇÃO (85, 88, 92, 164) — Divide-se a GEF em dois grupos, morfológicamente diferentes:

- 1) Hialinose e/ou esclerose focal e segmentar.
- 2) Esclerose global focal ou absolescência glomerular focal.

d) GLOMERULOSCLEROSE FOCAL E ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS — Há várias controvérsias entre as possíveis relações entre a GEF e as AGM. Tem se proposto:

- 1) A GEF representa uma etapa evolutiva mais grave das AGM (23).
- 2) A GEF é uma forma individual de glomerulopatia, sem nenhuma relação com as AGM. A maioria dos autores (33, 38, 50, 69, 85, 92, 110, 114, 115, 141, 188, 219, 220) tem defendido esta segunda hipótese, que é a mais aceita atualmente.

QUADRO CLÍNICO (49, 89, 92, 110, 115, 141, 164, 166, 211, 220) — O início pode ser agudo, manifestando-se por edema ou hematúria macroscópica ou os pacientes podem ser descobertos através de alterações urinárias que são evidenciadas num exame de urina ocasional.

Infeção respiratória alta precedendo os sintomas urinários foi registrada em 27% das crianças de Habib (89) e em 25% dos adultos de McGovern & Leuner (141).

O quadro de apresentação da GEF pode ser:

- 1) Síndrome nefrótico.
- 2) Alterações urinárias persistentes:

proteinúria, proteinúria + hematúria.

- 3) Hematúria macroscópica recorrente ou não.

- 4) Síndrome misto: nefrótico + nefrítico.

Síndrome nefrótico é a forma de apresentação mais comum em crianças (164, 166, 211, 220). É mais frequente em crianças do que em adultos (166). Quando se instala geralmente é intenso. Na evolução, ele pode ser persistente ou recorrente. Proteinúria de tipo não seletivo, (49, 89, 115, 219, 220) está presente em todos os casos.

Hematúria microscópica é um achado extremamente frequente (2/3 da série de Habib). Pode ser algumas vezes macroscópica e recorrente.

Hipertensão arterial pode ser detectada desde o diagnóstico ou se desenvolve na evolução e tende a ser mais severa e frequente em adultos (166). O mesmo é observada em relação à perda da função renal.

O complemento sérico permanece normal (89, 110, 220).

HISTÓRIA NATURAL (38, 85, 110, 115, 164, 166, 211) — A GEF é uma nefropatia progressiva que resulta em insuficiência renal crônica terminal num período de tempo variável após o diagnóstico, que vai desde alguns meses até 20 anos.

A evolução destes pacientes se caracteriza pela persistência de proteinúria e hematúria microscópica. O síndrome nefrótico pode ser persistente ou recorrente. Déficit de função renal e hipertensão arterial surgem tanto em crianças, como em adultos. Hyman & Burkholder (110) referem, num «follow up» de 5,1 anos que 69% de seus pacientes pediátricos desenvolve-

ram hipertensão arterial e 42%, insuficiência renal crônica. Nesta série, ao final de 6,5 anos, a metade dos pacientes apresentavam redução na filtração glomerular. Na série de Habib (85), também de crianças, em que o período de acompanhamento foi de 7 anos, 28% morreram ou estavam em diálise. Hipertensão arterial foi detectada em apenas 6%. Dos 16 adultos seguidos por Jenis (115) pelo prazo médio de 51 meses, algum grau de insuficiência renal ocorreu em 64% deles. Destes, 19% necessitaram de diálise ou transplante. Na série de Velloso (211), com «follow up» médio de 6 1/2 anos, 33% evoluíram para insuficiência renal crônica terminal e outros 25% apresentaram graus diversos de déficit funcional renal. Hipertensão arterial ocorreu em 53%.

Newman (166) comparou a evolução de adultos e crianças com GEF e concluiu que a incidência de hipertensão e insuficiência renal é maior nos primeiros, onde a doença é mais severa e a progressão mais rápida. Cameron (38), analisando a evolução de 29 pacientes, concluiu que embora a evolução em termos de sobrevida seja boa (73% em 5 anos), ela se caracteriza por uma redução constante e progressiva na função renal.

Na série de Habib (85) a mortalidade estatística de 50% foi atingida em torno do 16º ano.

Tem sido referida (85, 164, 166, 211) uma resposta inicial, parcial aos corticóides. Porém, após um período curto, reaparece o síndrome nefrótico e surge resistência aos corticosteróides. Nenhum esquema terapêutico altera favoravelmente a evolução de pacientes com GEF.

Habib (88) e Nash (164) observaram que os pacientes com esclerose global focal apresentam uma deterioração mais lenta da função renal que os com hialinose e/ou esclerose focal e segmentar.

Há recorrência da GEF no rim transplantado (69, 85, 108, 211). Durante certo período a GEF foi considerada como uma contraindicação para a realização de transplante. Entretanto, recentemente, estão sendo relatados bons resultados (56) nesses pacientes, o que está alterando sua exclusão dos programas de transplante. Habib (comunicação pessoal, Miami, 1976) refere que há uma relação entre o período de evolução da GEF e a sua recorrência no rim transplantado, isto é, aqueles casos de GEF que evoluem num prazo de meses até cerca de 2 anos após o diagnóstico para insuficiência renal terminal, recorrem imediatamente no rim transplantado, enquanto que aqueles que progridem lentamente, não se reproduzem no transplante.

PROGNÓSTICO (89, 92, 164, 166, 211) — O prognóstico de pacientes com GEF não é favorável porque todos evoluem, em períodos variáveis de meses até 20 anos, para insuficiência renal crônica terminal. O índice de recorrência da doença básica no rim transplantado é muito elevado.

Fatores que se associam a um pior prognóstico:

- 1) Síndrome nefrótica persistente.
- 2) Hematúria persistente.
- 3) Hipertensão arterial severa.
- 4) Resistência inicial aos corticóides.

Há uma estreita relação entre o número de glomérulos comprometidos

e o prognóstico. Assim, lesão presente em pelo menos 35% dos glomérulos está associada à insuficiência renal (211). Os pacientes com hialinose e/ou esclerose segmentar e focal apresentam uma deterioração mais rápida do que os pacientes com esclerose global focal.

GLOMERULONEFRITES PROLIFERATIVAS DIFUSAS

I. GLOMERULONEFRITE MESANGIAL (GNM)

SINONÍMIA — GN mesangial pura. GN endocapilar, GN axial proliferativa, espessamento do eixo lobular, GN lobular, GN mesangiopática.

CONCEITO — Glomerulopatia caracterizada patologicamente por aumento discreto mas difuso das células mesangiais, sem alterações na parede e luz dos capilares ou proliferação epitelial.

OCORRÊNCIA — Em pacientes pediátricos com síndrome nefrótica, GNM ocorreu em 3% dos casos incluídos no International Study of Kidney Disease in Children (50), em 5% da série de Habib (92) e em 6% da série de Gordillo (81). White (219) encontrou GNM numa percentagem quase igual entre nefróticos não selecionados (5,3%) e referidos (5,7%).

Em séries que incluem pacientes com hematúria, GNM foi encontrada em 17% das crianças biopsiadas por Glasgow (76), em 25% dos pacientes de West (216) e Pardo (171) e em 32% dos pacientes acompanhados por Hendler (101).

Correspondeu a 9,5% das glomeru-

lopatias primárias, em adultos, estudados por Morel-Maroger (159, 160).

PATOLOGIA

a) **MICROSCOPIA ÓPTICA** (33, 50, 84, 92, 101, 119, 219) — Há proliferação discreta mas difusa de células mesangiais, acompanhada por aumento moderado de fibrilas mesangiais, que se coram pelo PAS e PASM, que produz proeminência dos eixos lobulares dos glomérulos. Os capilares glomerulares apresentam paredes com espessura normal e não se visualizam depósitos. Este aspecto permite a diferenciação com a GN membranoproliferativa. Não há proliferação epitelial nem adesões capsulares. Os túbulos e o interstício estão normais e não há infiltração com células de inflamação aguda ou crônica.

b) **IMUNOFLOURESCÊNCIA** (74, 159, 160) — Morel-Maroger (159) encontrou imunofluorescência negativa em 42% de seus casos. Nos outros, identificou fluorescência que em 12% mostrou um padrão linear para IgG. Nos restantes, havia depósitos granulares pequenos de IgG e complemento. Germuth (74) também refere depósitos discretos de complemento confinados ao mesângio. Habib (92) relata imunofluorescência negativa em seus casos.

QUADRO CLÍNICO (33, 50, 76, 84, 92, 101, 119, 216, 218, 219). O início pode ser agudo, manifestando-se por hematúria macroscópica ou edema ou os pacientes podem ser identificados através de alterações urinárias presentes num exame de urina eventual.

O quadro de apresentação da GNM pode ser:

- 1) Hematúria macroscópica recorrente.
- 2) Alterações urinárias persistentes ou recorrentes: hematúria, hematuria + proteinúria.
- 3) Síndrome nefrítico.
- 4) Síndrome nefrótico.

A heterogeneidade clínica deste grupo é muito acentuada. Só recentemente é que a GNM foi individualizada como uma entidade e incluída entre as glomerulopatias primárias. Por isto, há grande dificuldade em separar os pacientes portadores de GNM idiopática daqueles com glomerulopatias secundárias, especialmente com GN difusa aguda pós-estreptocócica, em fase de resolução.

Nos pacientes que se apresentam com hematúria macroscópica recorrente, ela está geralmente relacionada a infecções respiratórias ou exercícios. Nos pacientes com síndrome nefrítico agudo ele se assemelha muito a GN difusa aguda pós-estreptocócica.

Na série de Habib (84) de 80 casos de GNM idiopática, a nefropatia se manifestou por síndrome nefrítico agudo em 55 deles. Em 51 havia infecção respiratória precedendo as manifestações renais e só em metade dos casos foi possível estabelecer uma etiologia estreptocócica.

Síndrome nefrótico pode ser a forma de apresentação ou pode surgir, transitoriamente, naqueles pacientes em que há primeiro síndrome nefrítico agudo. Quando síndrome nefrótico é a expressão única da nefropatia, ele costuma ser intenso e de evolução prolongada (86, 92, 218, 219). A proteinúria é moderadamente ou não seletiva (218). Frequentemente há he-

matúria microscópica associada e os pacientes são corticoresistentes.

O complemento sérico está caracteristicamente normal em todas as formas de apresentação clínica (92, 216, 219). Este dado é útil no diagnóstico diferencial desta entidade.

HISTÓRIA NATURAL (33, 76, 84, 92, 101, 119, 216, 219). As mesmas dificuldades encontradas na descrição do quadro clínico aparecem quando se tenta descrever a história natural desta glomerulopatia. A evolução dos pacientes parece favorável. Progressão para insuficiência renal crônica e hipertensão arterial persistente não são relatados.

Apesar da corticoresistência, o síndrome nefrótico costuma evoluir para remissão espontânea. O síndrome nefrítico, na série de Habib (86) persistiu por períodos que variavam entre 3 e 12 meses, desaparecendo após.

Nenhum esquema terapêutico (corticóides ou imunossupressores) altera a história natural (92, 218, 219).

PROGNÓSTICO (33, 81, 86, 92, 119, 218) — O prognóstico de pacientes com GNM é favorável. Parece não haver progressão para perda da função renal. Tanto os pacientes com síndrome nefrótico como os com síndrome nefrítico costumam apresentar remissão espontânea, inclusive com desaparecimento das lesões histológicas. Nos casos em que ocorreu insuficiência renal crônica, biópsias seriadas evidenciaram depois alterações compatíveis com GN membrano proliferativa ou com GEF, indicando que o diagnóstico anterior de GNM estava incorreto.

II. GLOMERULONEFRITE ENDO E EXTRACAPILAR (GNEEC)

SINONÍMIA — GN rapidamente progressiva, GN subaguda, GN rapidamente evolutiva tipo I, GN com crescentes, GN maligna, GN endo e extracapilar tipo I, II, e III, GN aguda anúria, GN aguda necrotizante, GN proliferativa com crescentes.

CONCEITO — Glomerulopatia caracterizada, patologicamente, por proliferação mesangial difusa associada a proliferação extracapilar difusa ou focal.

OCORRÊNCIA — Incide preferencialmente em adultos, mas pode ocorrer em qualquer idade.

Em pacientes com glomerulopatias primárias, correspondeu a 7,4% da série de Morel-Maroger (159, 160,) e a 9,1% da série de Cameron (31), ambos em adultos. Em crianças esteve presente em 4,9% dos casos de Habib (92). Churg (51) e Sissons (201) diagnosticaram em adultos GNEEC com crescentes difusos em 2 e 2,5% respectivamente. Habib (92) encontrou esta forma em 2,7% das crianças. Há predominância do sexo masculino (83, 106, 147, 201, 205).

A idade média relatada por Mathew (147) é de 38 anos e é similar à referida por Heptinstall (106) e Whitworth (222).

MICROSCOPIA ÓPTICA (51, 83, 92, 106, 119, 147, 150, 159, 160, 205) — O achado característico é a presença de crescentes epiteliais. O número de crescentes encontrados numa biópsia adequada permite classificar a GNEEC em dois tipos:

1) Com crescentes focais:

- 1.1 — Tipo I: até 30% dos glomérulos com crescentes.
- 1.2 — Tipo II: de 30 a 80% dos glomérulos com crescentes.

2) Com crescentes difusos: tipo III — mais de 80% dos glomérulos com crescentes.

Nos estágios mais iniciais, o glomérulo pode apresentar apenas trombose segmentar e necrose. Há proliferação discreta de células mesangiais e endoteliais. Lobulação do tufo glomerular com aumento no número de células nas zonas centrolobulares, pode ser encontrada em alguns casos (106). A membrana basal frequentemente torna-se espessada, irregular e ocasionalmente duplicada. Os crescentes resultam de proliferação epitelial no espaço capsular, mas em alguns casos o epitélio glomerular também pode estar envolvido. A formação do crescente começa por hiperplasia das células da cápsula de Bowman, que assumem um aspecto cuboidal. A proliferação destas células produz uma estrutura multilaminar, que preenche o espaço entre a cápsula e o tufo glomerular, obliterando-o virtualmente. A compressão de alças capilares pode produzir a impressão de proliferação mesangial importante (51). Com a progressão da nefropatia, o tufo glomerular pode colapsar ou tornar-se esclerosado. Nos estágios mais avançados a compressão do tufo pode ser extrema, ocupando este apenas pequena fração de sua área original. Mitoses e núcleos duplos são comumente encontrados no crescente. A membrana basal capsular pode estar espessada ou duplicada e ocasional-

mente sofre ruptura. Eritrócitos, fibrina e outros materiais proteináceos são freqüentemente encontrados no espaço capsular. Com a evolução da doença, há interposição de colágeno entre as camadas celulares dos crescentes. Eventualmente quase todas as células desaparecem permanecendo apenas o colágeno com algumas células incluídas. Isto fornece um sinal diferencial entre a fibrose do crescente e a fibrose peri-glomerular, que ocorre num glomérulo esclerosado. O tamanho e o estágio do desenvolvimento dos crescentes estão relacionados ao tempo de duração da doença. Numa mesma biópsia podem ser encontrados crescentes em vários estágios, desde epiteliais puros até fibroepiteliais.

Cilindros hemáticos e hemácias são encontrados na maioria dos túbulos, principalmente nas porções mais distais. Atrofia tubular desenvolve-se simultaneamente com as alterações glomerulares, provavelmente como consequência de isquemia glomerular. Pode haver proliferação do epitélio dos túbulos proximais, nas fases iniciais, com «refluxo» deste para dentro do espaço de Bowman. O interstício está edemaciado, nos rins que se apresentam com aumento de tamanho. Há infiltração de células inflamatórias, em geral linfócitos e plasmócitos, que resultam em fibrose.

Alterações vasculares são comuns, mas não são constantes. Berg (13) não encontrou comprometimento vascular em nenhum de seus pacientes. A intensidade destas lesões, quando presentes, está relacionada à severidade do quadro histológico.

b) IMUNOFLUORESCÊNCIA (3, 13, 74, 132, 159, 160, 201, 205, 22, 223) — Há fluorescência positiva para fibrina no crescente e em áreas necróticas do glomérulo. Depósito de IgG estão presentes em quase todos os casos, mas o padrão do depósito é heterogêneo. Em muitos é granular, localizando-se no mesângio ou ao longo da MBG. Em alguns, encontram-se depósitos lineares na MBG, na membrana basal tubular e, menos comumente, na cápsula de Bowman. Este padrão é semelhante ao descrito no síndrome de Goodpasture e é sugestivo de associação com anticorpo anti-MBG. Depósitos de C3 acompanham os depósitos de IgG na maioria das vezes, mas a coloração é menos intensa e o padrão tende a ser segmentar ou irregular. Depósitos de IgA e IgM são menos freqüentes.

c) CLASSIFICAÇÃO (83, 92) — É o número de glomérulos em que há crescentes, que permite dividir a GNEEC em 2 grupos:

1) GNEEC com crescentes focais:

- 1.1 — Tipo I: até 30% dos glomérulos com crescentes.
- 1.2 — Tipo II: 30 a 80% dos glomérulos com crescentes.

2) GNEEC com crescentes difusos:

Tipo III — mais de 80% dos glomérulos com crescentes.

QUADRO CLÍNICO (2, 33, 34, 79, 92, 129, 130, 147, 193, 201, 223) — O início pode ser agudo ou insidioso. Em cerca de 20% há uma história de infecção, precedendo os sinais urinários, que em alguns pode ser estrep-tocócica. A expressão clínica guarda

relação com o grau de comprometimento histológico, isto é, é mais intenso nos que se apresentam com crescentes difusos. Quando eles estão presentes em mais de 80% dos glomérulos, o começo é freqüentemente agudo manifestando-se por insuficiência renal aguda.

O quadro de apresentação da GNEEC pode ser:

- 1) Síndrome nefrítico agudo.
- 2) Insuficiência renal aguda.
- 3) Síndrome nefrótico.
- 4) Insuficiência renal crônica.
- 5) Alterações urinárias.
- 6) Hematúria macroscópica recorrente.

Insuficiência renal aguda com oligúria ou anúria é a forma de apresentação mais comum da GNEEC com crescentes difusos, em adultos (33, 34, 61, 130, 201). Em crianças, Habib (86) encontrou síndrome nefrótica como apresentação principal, associada à insuficiência renal precoce ou tardia. Proteinúria, usualmente maciça, está presente em todos (222).

Nos pacientes com crescentes focais, síndrome nefrótica foi a apresentação clínica em aproximadamente metade dos casos estudados por Cameron (31). A ocorrência de oligúria neste grupo é menor. (106, 130, 205, 222). Em alguns pode haver hematúria macroscópica (205, 222) e ela pode ser recorrente (86).

Hiperazotemia é uma constante quando há crescentes difusos. Ela é habitualmente transitória, quando eles são focais. (92, 130, 193, 223).

Hipertensão arterial pode ser detectada no princípio ou estabelecer-se durante a evolução. É mais frequente

na forma com crescentes difusos (34, 79, 201, 202, 223).

O complemento sérico permanece normal na quase totalidade dos pacientes (86, 205, 223).

HISTÓRIA NATURAL (2, 31, 34, 79, 86, 130, 147, 205) — A evolução destes pacientes guarda relação com o grau de comprometimento glomerular.

A GNEEC com crescentes difusos é uma nefropatia rapidamente evolutiva, que resulta em insuficiência renal terminal num período de semanas a meses. Muitos se apresentam desde o começo com oligúria ou anúria. Nos pacientes em que síndrome nefrótica é a manifestação da doença, insuficiência renal estabelece-se, em geral, antes do término do terceiro mes (86). Nos pacientes com oligúria, ela teve uma duração média de 6,4 dias na série de Schreiner (193), mas foi irreversível na maioria das outras séries (2, 34, 130, 147, 205).

A evolução da GNEEC com crescentes focais é muito variável. Depende, principalmente, do número de glomérulos afetados. Nestes pacientes a incidência de oligúria é menor e, quando ocorre, ela é de pequena duração. Déficit de função renal pode ser identificado no momento do diagnóstico, mas é transitório. Persistência de hematúria e proteinúria é comum. Nesta forma pode haver recuperação completa.

A sobrevida está diretamente relacionada ao grau de comprometimento glomerular.

Na GNEEC com crescentes difusos, a sobrevida de adultos, na série de Mathew (147) foi de 8,9 meses mas

a mortalidade estatística para 50% ocorreu no fim do terceiro mes de doença. Lawrence (129) refere uma sobrevida média de 4,2 meses, sendo a mais prolongada de 11 meses, também em adultos. Anand (2) acompanhou 7 crianças com a forma difusa por um prazo de 29 meses. Verificou que durante este período 2 delas morreram, 2 foram transplantadas e 3 apresentaram insuficiência renal crônica. A evolução de todas se caracterizou por persistência de proteinúria, déficit funcional importante e hipertensão arterial. Na série de Habib (86) com pacientes pediátricos, a mortalidade estatística para 50% foi registrada 5 meses depois do diagnóstico. A sobrevida mais longa foi de 20 meses.

A mortalidade na GNEEC com crescentes focais foi de 40% num período de 8 anos na série de Cameron, que incluiu apenas adultos (31). A sobrevida de Habib (86) nesta forma é de 100%, em crianças.

Kincaid-Smith (119, 122, 147) relatou alteração na história natural da GNEEC com crescentes difusos com o emprego de esquema terapêutico composto por heparina, dipiridamol, esteróides e imunossuppressores. Entretanto, a avaliação de seus resultados é difícil porque apenas alguns dos seus pacientes preenchem os critérios para inclusão neste grupo, que exige a presença de crescentes em mais de 80% dos glomérulos. Os resultados de outros autores também são controversos. Cameron (24, 31) sugere que o esquema quádruplo é capaz de interromper e reverter a rápida insuficiência renal associada à GNEEC com crescentes difusos, so-

mente nos pacientes que ainda tem alguma função renal. Por outro lado, Lawrence (129), Barratt (10) e Sue (205) acham que a terapia anticoagulante é de pouco valor quando mais de 80% dos glomérulos estão alterados e que os riscos da anticoagulação nestes pacientes, anúricos ou oligúricos, é muito maior que os seus benefícios potenciais.

Há recorrência da doença básica no rim transplantado, embora existam alguns relatos de sucesso (27, 55, 223).

PROGNÓSTICO (92, 130, 169, 222) — O prognóstico é muito variável. Ele depende, fundamentalmente, do número de glomérulos em que há crescentes.

A GNEEC com crescentes difusos é a glomerulopatia primária de pior prognóstico, porque leva invariavelmente à insuficiência renal terminal num período de semanas até alguns meses.

Não há correlação entre a apresentação clínica inicial, presença de oligúria e o prognóstico.

Fatores que se associam a um mau prognóstico:

- 1) Crescentes epiteliais em mais de 80% dos glomérulos.
- 2) Persistência de oligúria.
- 3) Creatinina sérica inicial superior a 5 mg%.
- 4) Aumento na idade dos pacientes.
- 5) Ausência de história de infecção prévia (224).

III. GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

SINONÍMIA — GN mesangiocapilar. GN mesangioproliferativa, GN

mista membranosa e proliferativa. GN lobular, GN membranosa mista, GN parietoproliferativa, GN crônica por complexo imune, GN crônica hipocomplementêmica, GN crônica inicial, GN sub-aguda, GN suberônica, GN hipocomplementêmica, GN persistente com hipocomplementemia, nefrite progressiva.

CONCEITO — Glomerulopatia caracterizada, patologicamente, pela combinação de proliferação difusa de células mesangiais, aumento na matriz mesangial e espessamento difuso e irregular de paredes capilares.

OCORRÊNCIA — Acomete, principalmente, crianças entre os 8 e 12 anos e adultos jovens. Embora West (214) afirme que a GNMP é mais frequente em crianças, Churg & Duffy (46) a encontraram com igual percentagem em crianças (13,3%) e adultos (14,3%). Correspondeu a 7,8% das glomerulopatias primárias em adultos estudadas por Morel-Maroger (159). Em crianças com síndrome nefrótica, ocorreu em 4,7% dos pacientes incluídos no International Study of Kidney Disease in Children (50) em 13% da série de Habib (92) e em 8% da série de Gordilho (81). White (219) constatou sua presença em 11,4% dos nefróticos referidos e em apenas 1,3% do grupo não selecionado.

Pode ser encontrada em qualquer idade, mas Habib (92, 98, 99) chama a atenção para sua ausência em pacientes menores de 2 anos. 2/3 são diagnosticados antes dos 20 anos. (214). Em 66% se manifesta após os 10 anos, 26,5% entre os 5 e 10 anos e 7,5% antes dos 5 anos (92).

Há uma predominância no sexo fe-

minino (92, 98, 204, 213), mas que nem sempre tem significado estatístico.

PATOLOGIA

a) **MICROSCOPIA ÓPTICA** (46, 57, 50, 84, 87, 92, 98, 99, 103, 119, 120, 214, 215) — A microscopia óptica permite a identificação de 3 formas histológicas, de acordo com o aspecto geral do glomérulo (47, 87, 98, 99, 215):

1) GNMP pura ou clássica: há espessamento de paredes capilares, proliferação de células mesangiais e aumento na matriz mesangial.

2) GNMP com padrão lobular ou GN lobular: além das alterações existentes na GNMP pura há acentuação da lobulação dos tufo glomerulares devido à intensa hiperplasia mesangial e aumento na matriz mesangial e à presença de nódulos escleróticos centrolobulares característicos desta variante. As luzes capilares tem seu diâmetro muito reduzido e estão deslocadas para a periferia dos lóbulos.

3) GNMP com crescentes: somam-se crescentes epiteliais, que comprometem 30 a 100% dos glomérulos ao quadro de GNMP pura ou com padrão lobular.

A análise do espessamento das paredes capilares mostra dois tipos diferentes de comprometimento (84, 96, 98, 99, 103, 210, 215):

1) Tipo I ou com depósitos sub-endoteliais: caracteriza-se pelo aspecto de duplicação ou separação das paredes capilares («double contour») devido a interposição de extensões celulares ou fibrilares do mesângio que se situam entre a membrana ba-

sal e o endotélio, ou seja, na zona sub-endotelial, levando à diminuição progressiva das luzes dos capilares glomerulares. Em colorações pela prata, se verifica que a membrana basal verdadeira não está espessada.

2) Tipo II ou com depósitos densos intramembranosos: há depósitos densos no interior da membrana basal, que dão às paredes capilares um aspecto semelhante a fitas ou tiras. Pode haver, também, zonas de inter-

posição mesangial, que tem distribuição segmentar neste tipo e que faz com que ocorram, às vezes, áreas focais com «double contour». Em colorações pela prata, a membrana basal mostra-se espessada por depósitos não argirofílicos, localizados entre as camadas endotelial e epitelial. Este achado é que caracteriza o tipo II.

A membrana basal dos túbulos e a cápsula de Bowman, também se apresentam com espessamentos ir-

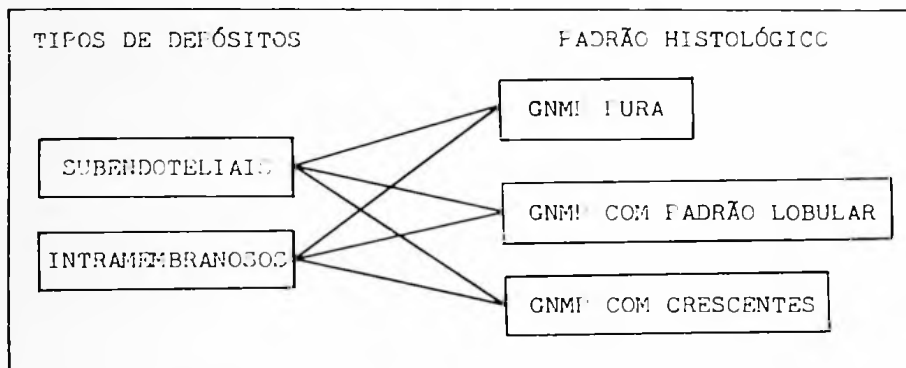


Fig. 3 — Variantes de GNMP, baseadas no tipo de depósitos presentes na membrana basal e no aspecto geral do glomérulo.

FONTE: Habib e colaboradores (98). Modificado.

regulares e focais produzidos pelos mesmos depósitos densos.

Concluindo, pode-se identificar 6 variantes de GNMP, dependendo de:

- 1) Natureza dos depósitos na membrana basal.
- 2) Aspecto geral do glomérulo. (ver Fig. 3)

Lesões tubulares e intersticiais (98, 103, 210, 211) guardam relação com o estágio da doença. Nos casos mais

avancados há infiltração com polimorfonucleares, atrofia tubular e fibrose intersticial. «Foam cells» são muito comuns no interstício. Lesões vasculares raramente são proeminentes e são encontradas naqueles pacientes que desenvolvem insuficiência renal crônica e hipertensão arterial.

Biópsias seriadas mostram, invariavelmente, persistência das lesões, independente do intervalo entre elas

(3, 92, 98, 103, 214, 215). As únicas modificações que se observam são diminuição na celularidade centrolobular, aumento nos depósitos situados nestas áreas e progressão no número de glomérulos esclerosados. As alterações tubulares e intersticiais tornam-se, em geral, mais proeminentes.

Não há registro de transformação de GNMP pura em lobular nos casos estudados por Heptinstall (103) e Habib (99).

b) IMUNOFLUORESCÊNCIA (74, 96, 92, 98, 103, 138, 159, 179, 210, 214, 215) — A presença de depósitos irregulares e grosseiramente granulares de C3 são características desta glomerulopatia. Pela imunofluorescência, há 2 padrões distintos, que correspondem aos 2 tipos de GNMP, individualizados através da diferente localização dos depósitos na membrana basal:

1) Tipo I ou com depósitos sub-endoteliais: na maioria, há depósitos irregulares, grosseiramente granulares, focais ou difusos de C3, IgG, IgM e, mais raramente, IgA, fibrina, C1q, C4 e properdina, ao longo das paredes capilares. Esta fluorescência desenha o contorno dos tufo glomerulares. Algumas vezes, os depósitos de C3 podem ser difusos e os de IgG e/ou IgM focais. Raramente há apenas depósitos de C3 e properdina. Não há fluorescência nos túbulos.

2) Tipo II ou com depósitos densos intramembranosos: há depósitos granulares no mesângio e depósitos lineares pouco intensos na membrana

basal dos capilares glomerulares, túbulos e na cápsula de Bowman, que contem apenas C3. Excepcionalmente, tem sido identificados neste grupo pequenos depósitos focais de IgG, IgM e/ou fibrina (98, 138, 210).

c) GN MEMBRANOPROLIFERATIVA E GN LOBULAR — Quando se dispunha só de microscopia óptica, a GN lobular era classificada como uma forma individual de nefropatia. Atualmente os estudos imunológicos e com microscopia eletrônica, assim como a análise da história natural, demonstraram sua identidade com a GNMP. Elas são consideradas, no momento, variantes morfológicas de um mesmo processo. Sua separação desta entidade é incorreta (33, 92, 98, 99, 103, 120, 179, 184, 214, 215). — Divide-se a GNMP em dois grupos, com características bem definidas, tanto à microscopia (óptica e eletrônica) como à imunofluorescência:

1) GNMP tipo I ou com depósitos sub-endoteliais: é a forma mais frequente. Corresponde a 2/3 dos casos diagnosticados de GNMP (94).

2) GNMP tipo II ou com depósitos densos intramembranosos: tem sido chamado por alguns como «doença dos depósitos densos» (96, 138) ou «GN com depósitos densos» (103).

QUADRO CLÍNICO (33, 40, 84, 92, 99, 103, 207, 213, 214, 215) — O início pode ser agudo (1/3 a mais de 1/2 dos casos), expressando-se por edema e/ou hematúria macroscópica. Os demais são descobertos através de um exame de urina que mostra proteinú-

ria e hematúria. Estes dois achados podem preceder os demais sintomas, por períodos variáveis. Por isto, dificilmente se pode determinar com certeza o momento em que se instalou a nefropatia.

Em muitos, antes do aparecimento dos sinais urinários há infecção respiratória. Em 12 a 38% (40, 98) se comprova uma etiologia estreptocócica. Porém até agora não se demonstrou relação causal entre a infecção estreptocócica prévia e a GNMP.

Os pacientes podem se apresentar no começo com:

- 1) Síndrome nefrótico.
- 2) Alterações urinárias.
- 3) Síndrome nefrítico.
- 4) Síndrome misto: nefrótico + nefrítico.
- 5) Hematúria macroscópica recorrente.

Síndrome nefrótico é duas vezes mais freqüente que qualquer outra forma de apresentação. Numa grande percentagem há síndrome misto (33, 40) persistência de proteinúria ou desenvolvimento de síndrome nefrótico após um episódio que se assemelha muito a GN difusa aguda pós-estreptocócica ou num paciente nefrótico há hematúria acompanhada ou não por hipertensão arterial. Entretanto, a presença de achados atípicos na GN difusa aguda tais como síndrome nefrótico intenso ou que se prolonga depois do primeiro mês de doença, anemia acentuada, hiperazotemia persistente e, principalmente,

hipocomplementenemia que se mantém 8 semanas após o diagnóstico, sugerem a possibilidade de GNMP (33, 40, 98, 207).

Na evolução, síndrome nefrótica é comum mas não é um achado constante. Pode ser: persistente, recorrente ou mais frequentemente, transitório. O síndrome nefrótico, per se, não é responsável por complicações graves na GNMP. A proteinúria que é moderadamente ou não seletiva, usualmente diminui depois dos primeiros anos de doença e os pacientes permanecem sem edema (40, 98, 214, 217).

Hipertensão arterial como sinal inicial é frequente. Regrida na grande maioria para reaparecer posteriormente (98, 209, 216). Os corticóides, que se mostram ineficazes no tratamento da GNMP, tem sido responsabilizados pelo aparecimento de hipertensão severa nesta glomerulopatia (40, 98, 99, 207).

A insuficiência renal, presente em muitos pacientes quando se diagnostica a GNMP, costuma regredir. Entretanto, hiperazotemia pode ser detectada durante muitos meses (40, 98).

Anemia não relacionada à insuficiência renal é um achado proeminente em várias séries (40, 98, 207, 214).

Complemento sérico diminuído (por um período maior que 8 semanas) aparece em algum momento da doença em todos os pacientes com GNMP. As causas desta hipocomplementene-

TABELA IV
COMPLEMENTO SÉRICO E C₃NeF NOS DOIS TIPOS DE GNMP

	TIPO I	TIPO II
C ₃	Normal ou ➡	Muito ➡
C ₄	➡	Normal
C _{1q}	➡	Normal
C ₃ NeF	Menos frequente	Mais frequente
Via de ativação	Clássica	Alternada

mia não estão ainda totalmente esclarecidas (40, 132, 177, 210, 214, 215, 217). Há dois padrões diferentes (96, 95, 173, 210):

1) GNMP tipo I ou com depósitos sub-entoteliais: o valor de C₃ é variável — pode estar normal ou di-

minuído. Mais raramente, ele permanece sempre baixo. Há uma tendência na evolução para a normalização. Na metade dos pacientes, C_{1q} e C₄ estão diminuídos ou flutuam mas os valores médios são inferiores aos normais. Estes achados são compatíveis

TABELA V
QUADRO CLÍNICO NOS DOIS TIPOS DE GNMP

	TIPO I (%)	TIPO II (%)
Antecedente estreptocócico	11	20
SN ou hematúria macroscópica*	55	75
Alts. urinárias persistentes*	45	25
SN persistente	42	55
Mortos ou em diálise**	25	41

* como forma de apresentação

** seguimento, em média, de 5 anos

dados retirados de (96).

com ativação do complemento pela via clássica.

2) GNMP tipo II ou com depósitos densos intramembranosos: C3 está persistentemente baixo. Os valores de C1q e C4 variam, mas os níveis médios estão dentro dos limites normais. A presença de C3NeF é demonstrada com maior frequência no soro de pacientes com este tipo de GNMP. Estes achados são compatíveis com ativação do complemento pela via alternada.

Na tabela IV pode-se ver o comportamento das várias frações do complemento, do C3NeF e as vias de ativação nos dois tipos de GNMP.

Não há correlação entre variações nos níveis séricos de C3 ou C3NeF, quadro clínico e evolução de portadores de GNMP (36, 59, 207, 209, 217). Eventualmente, hipocomplementemia pode ser a expressão única de nefropatia (168) em pacientes que se apresentam assintomáticos e com manifestações laboratoriais mínimas ou ausentes.

Embora não existam diferenças significativas no quadro clínico da doença, alguns achados são encontrados em diferentes percentagens, nos dois tipos de GNMP, como se pode ver na tabela V.

HISTÓRIA NATURAL (33, 34, 84, 92, 98, 99, 103, 213, 214, 217) — A GNMP é uma nefropatia crônica que evolui, num período variável para insuficiência renal e morte. Supõe-se que isto ocorra em 10 a 20 anos, de-

vido à relativa raridade desta glomerulopatia em indivíduos com mais de 30 anos. Remissões clínicas duradouras são excepcionais. Não há nenhum relato, além do feito por Kincaid-Smith (120) de regressão das lesões histológicas.

Na maioria, a função renal permanece estável durante vários anos. Quando se estabelece diminuição na filtração glomerular, a progressão é muito rápida. 12 a 20 meses após a primeira elevação da uréia sanguínea, os pacientes atingem a fase terminal de insuficiência renal (217). Hipertensão arterial severa, resistente e em geral acelerada coincide com a rápida deterioração da função renal e pode ser a sua causa. Numa minoria a doença progride muito depressa. Nestes se demonstra a presença, na biópsia, de crescentes epiteliais.

Os óbitos na GNMP são sempre devidos a insuficiência renal. A mortalidade anual média é de 6,1% nos primeiros 10 anos (98).

Nenhum esquema terapêutico até o momento se mostrou capaz de influenciar favoravelmente a história natural de GNMP (33, 59, 92, 99, 103, 207, 214). Por outro lado os corticóides, especialmente quando empregados em doses elevadas, pioram a evolução desta GN (18, 33, 92, 98, 99, 184, 207).

Há recorrência da GNMP no rim transplantado (33, 59, 98, 146, 167, 217). Ela é rara na GNMP tipo I, mas extremamente freqüente no tipo II (96, 167, 184, 210).

PROGNÓSTICO (33, 36, 59, 84, 87, 92, 98, 99, 120) — O prognóstico de pacientes com GNMP é desfavorável. Todos evoluem para perda da função renal. Há uma mortalidade progressiva devido à insuficiência renal desde o primeiro ano, e um alto índice de recorrência da doença no rim transplantado.

Fatores que se associam a um pior prognóstico:

- 1) Aumento na idade dos pacientes.
- 2) Síndrome nefrótica, especialmente quando persistente e severo.
- 3) Hematúria persistente.
- 4) Hiperazotemia inicial.
- 5) Hipertensão arterial severa.
- 6) Presença de crescentes epiteliais na biópsia.

A GNMP tipo II tem um prognóstico menos favorável que o tipo I, talvez porque as crescentes são mais frequentes neste grupo (98).

GLOMERULONEFRITES PROLIFERATIVAS FOCAIS

I. GLOMERULONEFRITES FOCAIS E SEGMENTARES

SINONÍMIA — GN focal.

CONCEITO — Glomerulopatias definidas, patologicamente, pela presença de proliferação celular que se caracteriza por ser focal e segmentar.

CLASSIFICAÇÃO — O uso de imunofluorescência permitiu a individualização de dois grupos de GN proliferativas focais e segmentares:

1) GN focais e segmentares com depósitos mesangiais de IgA e IgG: nefropatia mesangial IgA-IgG.

2) GN focais e segmentares sem depósitos mesangiais de IgA.

1) **NEFROPATIA MESANGIAL IgA** — IgG (NM IgA-IgG).

SINONÍMIA — Doença de Berger, nefropatia IgA-IgG de Berger, nefropatia mesangial com depósitos de IgA, IgG e complemento, nefropatia da imunoglobulina A, GN IgA, gama A GN.

CONCEITO — Define-se patologicamente pela presença constante e predominante de IgA no mesângio de todos os glomérulos. Foi descrita como uma entidade em 1969, por Berger.

OCORRÊNCIA — É responsável por 20% das doenças glomerulares primárias em adultos (15, 160, 190, 208) e por 10%, em crianças (15). Correspondeu a 7,7% das biópsias renais estudadas por Morel-Maroger (161) num período de 50 meses e a 4% das estudadas por Sissons (202) em 4 anos. Representou 20,4% das glomerulopatias primárias em adultos analisadas pelo grupo de Morel-Maroger (159).

Há uma nítida preferência pelo sexo masculino nas várias séries publicadas (58, 86, 97, 102, 11, 113, 140, 161, 190).

PATOLOGIA

a) **MICROSCOPIA ÓPTICA** (15, 86,

102, 111, 116, 140, 212, 227) — O quadro histológico é variável. Pode-se apresentar como:

1) Lesões glomerulares mínimas: há somente discreta hiperplasia de mesangial.

2) GN segmentar e focal: comprometimento de 10 a 50% dos glomérulos. Há concomitância de proliferação mesangial e epitelial com esclerose glomerular.

3) GN difusa endo e extracapilar com crescentes focais.

Em cortes finos, corados por tricromos, freqüentemente é possível identificar depósitos fibrinóides no mesângio, inclusive nos glomérulos que não estão alterados.

A membrana basal, os vasos, os túbulos e interstício estão normais num número considerável de pacientes.

Em casos avançados, observa-se obsolescência glomerular progressiva com predominância de alterações tubulointersticiais e arteriolas. Estas últimas são tão acentuadas que sob a imunofluorescência o quadro pode ser rotulado como nefrite intersticial ou nefrosclerose, mesmo por patologistas experientes.

Biópsias seriadas em pacientes com NM IgA-IgG podem mostrar:

1) Persistência das lesões, que se mantêm inalteradas (140).

2) Espessamento do eixo mesangial, substituição da hiperplasia de mesangial por matriz e colágeno, levando a esclerose glomerular, acompanhada por alterações tubulointers-

ticiais e vasculares, que podem progredir até produzir um rim de fase final («end-stage Kidney») (97, 111, 116).

b) IMUNOFLUORESCÊNCIA (58, 97, 102, 111, 113, 116, 140, 160, 161, 183, 202) — Só a imunofluorescência é que permite o diagnóstico desta entidade, que se baseia no achado de IgA no mesângio de todos os glomérulos, independente da ocorrência ou não de lesões à microscopia óptica. IgA é a imunoglobulina predominante, mas se associa sempre a depósitos menores de IgG e complemento. Alguns autores assinalaram também a presença de fibrinogênio (102, 113), IgM (102, 113, 116), properdina (63, 212, 226) e IgE (63, 113, 226).

QUADRO CLÍNICO (15, 58, 86, 97, 102, 111, 113, 140, 161, 183, 190, 121, 226) — O início pode ser agudo, manifestando-se por hematúria macroscópica ou a descoberta de anormalidades urinárias num paciente assintomático, leva ao diagnóstico desta glomerulopatia.

O quadro de apresentação pode ser:

1) Hematúria macroscópica recorrente ou não.

2) Alterações urinárias:

2.1) Persistentes: hematúria, proteinúria discreta, proteinúria + hematúria, proteinúria acentuada + hematúria.

2.2) Intermitentes: hematúria e/ou proteinúria.

Em quase todas as crianças e em metade dos adultos (15) há episódios de hematúria macroscópica, únicos ou recorrentes, seguidos por hematúria microscópica persistente ou intermitente. A hematúria é em geral desencadeada por infecções não estreptocócicas do aparelho respiratório superior (15, 97, 102, 111, 113, 140, 190, 226), mas pode se associar também a exercícios físicos intensos (15, 86, 97, 226) diarreia (226) ou ingestão de drogas (97).

O intervalo entre a infecção respiratória e a hematúria macroscópica é extremamente curto (inferior a 48 horas). Em alguns casos hematúria e infecção respiratória surgem simultaneamente (86). Em 60% dos pacientes (86) a hematúria não dura mais de 3 dias.

Não há história familiar de hematúria, exceto na série de Sissons (202).

Proteinúria seletiva pouco intensa acompanha a hematúria macroscópica, desaparecendo depois. Raramente ela é suficientemente importante para produzir síndrome nefrótica.

Alguns adultos podem se apresentar no momento do diagnóstico com síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e/ou hipertensão arterial (102, 113, 161, 187, 226).

Há aumento nos níveis séricos de IgA num número significativo de pacientes (15, 58, 221, 226). As demais imunoglobulinas e o complemento estão sempre normais (15, 58, 97, 102, 113, 187, 202, 212, 226).

HISTÓRIA NATURAL (15, 58, 86, 97, 102, 111, 113, 116, 140, 161).— Nas crianças a doença é crônica, mas a

expressão clínica é discreta. Elas não desenvolvem insuficiência renal crônica nem hipertensão arterial. Sugere-se que natureza relativamente benigna desta nefropatia na infância possa ser devida a menor duração da doença e à necessidade de um período mais prolongado de observação, para melhor avaliar sua história natural (86, 140, 147, 187).

Alguns adultos se comportam do mesmo modo que as crianças. Entretanto, nesta faixa etária, verificou-se a ocorrência de insuficiência renal crônica terminal em 52% dos pacientes estudados isoladamente, por Berger (15), Imbasciati (111) e Drudz (58) e em 11% dos casos de Janin (113).

Hipertensão arterial surgiu em 22% dos 107 adultos acompanhados por Imbasciati (111) por um período médio de 46 meses e em 43% dos 80 pacientes da série de Janin (113).

Síndrome nefrótica está presente em cerca de 9% dos pacientes pediátricos e adultos (97, 111).

Drozd (58), que seguiu 179 pacientes por um prazo de 1 a 32 anos após o começo da doença, constatou que ao fim de 20 anos 50% delas estavam mortas ou em diálise crônica.

Nenhuma medida terapêutica (antibióticos, amigdalectomia, corticóides, imunossuppressores, etc) é capaz de alterar a história natural da NM IgA-IgG (15, 97, 113).

Há recorrência dos depósitos mesangiais de IgA no rim transplantado (15, 58, 113, 167), mas isto não é considerado como uma contraindicação para a realização de transplante renal.

QUADRO VIII
GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

Indicações para realização de biópsia renal

1. SÍNDROME NEFRÓTICO

1.1 — Antes do tratamento com corticóides:

- 1.1.1 — idade maior que 6 anos ou inferior a 1 ano.
- 1.1.2 — hipertensão arterial.
- 1.1.3 — proteinúria não seletiva.
- 1.1.4 — C_3 persistentemente baixo.
- 1.1.5 — déficit de função renal.

1.2 — Após o tratamento com corticóides:

- 1.2.1 — resistência parcial ou total.
- 1.2.2 — recorrências frequentes com toxicidade aos corticóides.

2. Proteinúria assintomática persistente, especialmente se maior que 1 g/dia.

3. Hematúria persistente ou recorrente, especialmente se associada a proteinúria.

PROGNÓSTICO (15, 58, 86, 97, 111, 113, 140, 187) — Aparentemente o prognóstico é bom na infância. Não há nenhuma maneira de prever qual o paciente que terá uma evolução desfavorável. O desenvolvimento de

QUADRO IX
GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

Quadro clínico e prognóstico

- 1 — Idade dos pacientes
- 2 — Corticoidesistência
- 3 — Síndrome nefrótica persistente
- 4 — Hipertensão arterial moderada e severa
- 5 — Déficit persistente de função renal

insuficiência renal não se relaciona com o número de episódios de hematuria macroscópica ou com a duração da doença, mas depende da extensão da esclerose glomerular.

2) GLOMERULONEFRITES FOCAIS E SEGMENTARES SEM DEPÓSITOS DE Ig

À microscopia óptica é impossível a distinção entre estas glomerulopa-

QUADRO X
GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS
Padrão morfológico e prognóstico.

1. GNP usualmente reversíveis
 - 1.1 — GN mesangial
 - 1.2 — Alterações glomerulares mínimas
2. GNP usualmente persistentes
(não progressivas)
 - 2.1 — Nefropatia mesangial IgA-IgG
 - 2.2 — Outras GN focais e segmentares
3. GNP usualmente progressivas
 - 3.1 — GN endo e extracapilar
 - 3.2 — Glomerulosclerose focal
 - 3.3 — GN membranoproliferativa
 - 3.4 — Glomerulopatia membranosa

tias e a NM IgA-IgG. Entretanto, com o uso da imunofluorescência se verifica que elas se comportam como um grupo heterogêneo:

- a) Em 40% há ausência de fluorescência para imunoglobulinas e complemento.
- b) Em 60% há depósitos granulares difusos ou focais de complemento. Ocasionalmente estão presentes quantidades mínimas de IgM, IgG ou fibrinogênio.

Corresponderam a 7% das glomerulopatias primárias em adultos estudadas por Morel-Maroger. Na experiência destes autores, clinicamente os pacientes se apresentam de maneira diversa daqueles em que se detectava a presença de depósitos mesangiais de IgA. Os achados mais frequentes no grupo sem IgA foi a ocorrência de proteinúria assintomática,

com ou sem hematúria microscópica. Hematúria macroscópica foi rara (160).

LESÕES GLOMERULARES IN-
CLASSIFICÁVEIS (83, 84)

Lesões demasiadamente avançadas para poderem ser classificadas com certeza. Nesta situação, a imunofluorescência também é de pouco valor. Os pacientes se apresentam com insuficiência renal crônica avançada, acompanhada frequentemente por hipertensão arterial.

CONCLUSÕES

1) Indicações para a realização de biópsia renal em pacientes portadores de glomerulopatias primárias (ver Quadro VIII).

2) Achados clínicos que devem ser valorizados na correlação com o tipo

histológico da glomerulopatia primária, para o estabelecimento do prognóstico individual de um paciente (ver Quadro IX).

Nos pacientes em que a forma de apresentação é hematúria, não é o tipo desta (micro ou macroscópica) que dá o prognóstico, mas é a intensidade da proteinúria que deve ser valorizada.

3) Comportamento evolutivo, habitual, dos diferentes padrões histológicos das glomerulopatias primárias (ver Quadro X).

4) É necessário que se correlacione o quadro clínico e o padrão histológico para fornecer ao paciente as informações que tanto ele como nós queremos: o prognóstico de sua nefropatia e a conduta terapêutica.

Não se deve nunca perder de vista o objetivo real, que é o paciente. Embora na grande maioria das vezes não possamos prescrever nenhum remédio específico para sua nefropatia, devemos evitar que fatores controláveis, tais como hipertensão arterial ou infecções, apressem a perda da função renal ou agravem sua evolução natural. O diagnóstico de GN não deve ser um estigma para o paciente: ele deve viver normalmente e ser es-

timulado para tal, mesmo quando se instala déficit funcional importante. Como diante de todo paciente com doença crônica, que neste caso se caracteriza pela recorrência ou progressão, muito podemos fazer pelo INDIVÍDUO que ele é, apoiando-o aliviando suas ansiedades, compartilhando de suas dificuldades e, principalmente protegendo-o da iatrogenia que a nossa impotência diante de sua glomerulopatia é capaz de induzir.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Dr. Fued Abdalla Saad, professor titular da Disciplina de Patologia Clínica da Escola Paulista de Medicina que gentilmente vem realizando todos os estudos anatomopatológicos de nossos pacientes.

SUMMARY

A review of the latest findings of the ethiopathogenesis of primary glomerulopathies and the forms of clinical presentation. An analysis of the natural history and prognosis of each pattern of glomerular response, based on a morfolological classification.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ABRAMOWICZ, M. et alii — Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 1(7654):959-61, May 1970.
2. ANAND, S.K. et alii — Extracapillary proliferative glomerulonephri-

- tis in children. *Pediatrics*, 56(3):434-42, Sep. 1975.
3. ANDRES, G.A.; SEPULVEDA, M; McCLUSKEK, R.T. — Immunopathology of glomerulonephritis. In: RUBIN, M.I. & BARRAT, T.M., 1975. cap. 13 p.271-336.
 4. ARDLIE, N.G. — Mechanism of platelet aggregation and release: their possible role in vascular injury. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.2. p.891-905.
 5. ARNEIL, G.C. — Management of the nephrotic syndrome in the child. In: LIEBERMAN, E., ed. — *Clinical Pediatric nephrology*. Philadelphia, Lippincott, 1975. Cap. 9. p.146-72.
 6. ARNEIL, G.C. — The nephrotic syndrome. *The Pediatric Clinics of North America*, 18(2):547-59, May 1971.
 7. ARNEIL, G.C. & LAM, C.N. — Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *The Lancet*, 2(7468):819-21, Oct. 1966.
 8. AVASTHY, P.S.; AVASTHY, P.; TUNG, K.S.K. — Glomerulonephritis in agammaglobulinemia. *British Journal of Medicine*, 2(5969):478, May 1975.
 9. BALDWIN, D.S. et alii — Discussion. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.1. p.479-88 [Section I]
 10. BARRAT, T.M. — Corticosteroids, cytotoxic drugs and anticoagulants in the treatment of renal disease. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric nephrology. Epidemiology, evaluation and therapy*. New York, Stratton Intercontinental Medical Books, 1976. v.2. p.405-11.
 11. BARRAT, T.M. et alii — Cyclophosphamide treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood. *The Lancet*, 1(7898): 55-8, Jan. 1975.
 12. BEREGLI, E. & VARGA, I. — Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material. *Clinical Nephrology*, 2(6):215-31, Uov./Dec. 1974.
 13. BERG, R. et alii — Rapidly progressive glomerulonephritis with antibodies against glomerular basement membranes in serum and kidneys. *Clinical Nephrology*, 5(1):37-44, Jan. 1976.
 14. BERGER, J.; NOEL, L.H.; YANERVA, H. — Complement deposition in the kidney. *Advances in Nephrology*, 4:37-48, 1974.
 15. BERGER, J. et alii — Recurrence of mesangial depositon of IgA after renal transplantation. *Kidney International*, 7(4):232-41, Apr. 1975.
 16. BERGSTRAND, A. et alii — Idiopathic nephrotic syndrome of childhood: cyclophosphamide induced conversion from steroid Refrac-

- tory to highly steroid-sensitive disease. *Clinical Nephrology*, 1 (5):302-6, Sept./Oct. 1973.
17. BERLYNE, G.M. — Medical management of chronic renal failure. *Practitioner*, 201(1203):452-60, Sept. 1968.
 18. BERNSTEIN, J. — Discussion. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric nephrology. Epidemiology, evaluation and therapy*. New York, Stratton Intercontinental Medical Books, 1976. v.2. p.431-42.
 19. BERTHOUX, F.C. et alii — Human glomerulonephritis and the C3 nephritic factor (C3NeF). *Clinical Nephrology*, 5(3):93-100, Mar. 1976.
 20. BERTHOUX, F.C. et alii — The C3 nephritic factor (C3NeF) and the heat labile complement inactivation (HLCI) in chronic hypocomplementemic mesangioproliferative glomerulonephritis. *Advances in Nephrology*, 4:91-108, 1974.
 21. BLACK, D.A.K. — Diagnosis in renal disease. In: — — *Renal disease*. 3. ed. Oxford, Blackwell, 1972. Cap. 29. p.827-40.
 22. BLACK, D.A.K.; ROSE, G.; BREWER, D.B. — Controlled trial prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *British Medical Journal*, 3(5720):421-6, Aug. 1970.
 23. BOHLE, A. et alii — Minimal change lesion with nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis (variations of minimal proliferative intercapillary glomerulonephritis with the nephrotic syndrome). *Clinical Nephrology*, 2(2):52-8, Mar./Apr. 1974.
 24. BROW, C.B. et alii — Combined immunosuppression and anti-coagulation in rapidly progressive glomerulonephritis. *The Lancet*, 2 (7890):1166-72. Nov. 1974.
 25. BROWN, D.L. & MAJEWSKI, J. — Interaction between complement in the microcirculation of the rat. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6^o. Firenze, 8-12 June. 1975. Abstracts of symposia. p.77-8.
 26. BRZOSKO, W.J. et alii — Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune in children. *The Lancet*, 2(7879): 477-81, 1974.
 27. BUSATO, O. et alii — Glomerulonefrite difusa aguda anúria e transplante renal. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA, 6^o. Recife, 6-11 Ago. 1972. Anais. p.78.
 28. CAMERON, J.S. — Bright's disease today: the pathogenesis and treatment of glomerulonephritis. *British Medical Journal*, 4(5832): 87-90, Oct. 1972. [Part I]
 29. CAMERON, J.S. — Bright's disease today: the pathogenesis and treatment of glomerulonephritis. *British Medical Journal*, 4(5833): 160-3, Oct. 1972. [Part II]
 30. CAMERON, J.S. — Bright's disease today: the pathogenesis and

- treatment of glomerulonephritis. *British Medical Journal*, 4(5834): 227-20, Oct. 1972. [Part III]
32. CAMERON, J.S. — Clinicopathological, correlates in glomerulonephritis: problems and limitations. *Clinical Nephrology*, 4(1):1-7, July 1975.
 33. CAMERON, J.S. — The natural history of glomerulonephritis. In: BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3. ed. Oxford, Blackwell, 1972. Cap. 11. p.295-329.
 34. CAMERON, J.S. & OGG, C.S. — Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive crescents. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.2. p.735-8.
 35. CAMERON, J.S.; OGG, C.S.; WHITE, R.H.R. — Observations on the «minimal change» lesion: adult onset patients and results of cyclophosphamide treatment in children. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Clinical nephrology*. New York, John Wiley, 1973. v.1. p.211-6.
 36. CAMERON, J.S. et alii — The clinical features and prognosis of patients with normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*, 1(1):8-13, Jan./Feb. 1973.
 37. CAMERON, J.S. et alii — Femoral arterial thrombosis in nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 46(246):215-6, Apr. 1971.
 38. CAMERON, J.S. et alii — Focal glomerulosclerosis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.M.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.1. p.249-61.
 39. CAMERON, J.S. et alii — Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *British Medical Journal*, 4(5935):7-11, Oct. 1974.
 40. CAMERON, J.S. et alii — Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia. *British Medical Journal*, 4(5726):7-14, Oct. 1970.
 41. CAMERON, J.S. et alii — Membranous nephropathy. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.1. p.473-8.
 42. CAMERON, J.S. et alii — The nephrotic syndrome in adults with «minimal change» glomerular lesions. *Quarterly Journal of Medicine*, 43(171):461-88, July 1974.
 43. CAMERON, J.S. et alii — Plasma C3 and C4 concentrations in man-

- gement of glomerulonephritis. *British Medical Journal*, 3(5882): 668-72, Sept. 1973.
44. CHAMBERLAIN, M.J.; PRINGLE, A.; WHRONG, O.M. — Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome. *Quarterly Journal of Medicine*, 35(138):215-35, Apr. 1966.
 45. CHIU, J. & DRUMMOND, K.N. — Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing minimal lesion nephrotic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 84(6):825-30, June 1974.
 46. CHURG, J. & DUFFY, J.L. — Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: KINCAID-SMITH, O.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.1. p.43-61.
 47. CHURG, J.; DUFFY, J.L.; DIKMAN, S.H. — Mesangio-capillary glomerulonephritis: light and electron microscopy. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6^o, Firenze, 8-12 June 1975. *Abstracts of symposia*. p.83-4.
 48. CHURG, J. & EHRENREICH, T. — Membranous nephropathy. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis, Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.1 p.443-8.
 49. CHURG, J. & GRISHMAN, E. — Nephrotic syndrome of focal glomerular sclerosis. In: BECKER, E.L., ed. — *Cornell seminars in nephrology*. New York, John Wiley, 1973. p.35-46.
 50. CHURG, J.; HABIEB, R.; WHITE, R.H.R. — Pathology of the nephrotic syndrome in childhood. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 1(7660):1299-302, June 1970.
 51. CHURG, J.; MORITA, T.; SUZUKI, Y. — Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v.2. p.677-94.
 52. CLARKSON, A.R. et alii — Serum and urinary fibrin/fibrinogen degradation products in glomerulonephritis. *British Medical Journal*, 3(5772):447-51, Aug. 1971.
 53. CONOLLY, M.E.; WRONG, O.M.; JONES, N.F. — Reversible renal failure in idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes. *Lancet*, 1(7544):665-8, Mar. 1968.
 54. COSTA, C. & MAGUILIK, I. — Síndrome nefrótico. In: LOBATO, O. & BRAGA, B.F., ed. — *Orientação diagnóstica em nefrologia*. Porto Alegre, Falméd, 1975. Cap. 9. p.97-109.
 55. COSTA, C. et alii — Renal homotransplantation — successful course

- following rapidly progressive glomerulonephritis. *Journal of the American Medical Association*, 201(13):1044-7, Sept. 1967.
56. COUSER, W.G. et alii — Successful renal transplantation in focal glomerular sclerosis: report of two cases. *Clinical Nephrology*, 4(2):62-7, Aug. 1975.
 57. DIXON, E.F. & WILSON, C.B. — Recent advances in immunology of glomerulonephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6^a, Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of symposia. p.14-5.
 58. DROZ, D. — Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. *Clinical Nephrology*, 4(4):165, Oct. 1975.
 59. DUCRET, F. et alii — Correlation between clinical, serological and pathological data in mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN). In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6^a, Firenze, 8-12 1975. Abstracts of free communications. [Abstracts n° 671]
 60. EARLE, D.P. — Glomerulonephritis in the adult population. In: BECKER, E.L., ed. — *Cornell seminars in nephrology*. New York, John Wiley, 1973. p.73-94.
 61. EDELMANN Jr., C.M. — The idiopathic nephrotic syndrome of childhood (lipoid nephrosis). In: BARNETT, H.L., ed. — *Pediatrics*. 15.ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1972. Cap.-22.10 p.1499-506.
 62. EKBERG, M. & NILSSON, I.M. — Factor VIII and glomerulonephritis. *Lancet*, 1(7916):1111-3, May 1975.
 63. EVANS, D.J. et alii — Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *British Medical Journal*, 3(5875):326-8, Aug. 1973.
 64. EYRES, K.; MALLICK, N.P.; TAYLOR, G. — Evidence for cell-mediated immunity to renal antigens in minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*, 1(7970):1158-9, May 1976.
 65. EZZAT, E. et alii — Mesangiocapillary glomerulonephritis in upper Egypt and its relation to chronic bacterial and parasitic diseases. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6^a, Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of free communications, Abstract n° 307.
 66. FAWCETT, J.W. et alii — Nephrotic syndrome in the elderly. *British Medical Journal*, 2(5758):387-8, May 1971.
 67. FEARON, D.T. — Glomerulonephritis, complement and C3NeF. *New England Journal of Medicine*, 294(9):495-7, Feb. 1976. /Editorial/
 68. FISH, A.J.; MICHAEL, A.F.; GOOD, R.A. — Pathogenesis of glomerulonephritis. In: STRAUSS, M.B. & WELT, L.G., ed. — *Diseases*

- of the kidney. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1971. v.1. Cap. 2 p.373-403.
69. FOCAL GLOMERULOSCLEROSIS. *The Lancet*, 2(7773):367, Aug. 1972. /Editorial/
 70. GABRIEL, R.; GLYNN, A.A.; JOEKES, A.M. — Raised complement in nephritis: prognostic significance. *The Lancet*, 2:55-7, July 1972.
 71. GELFAND, M.C. et alii — The glomerular complement receptor in immunologically mediated renal glomerular injury. *New England Journal of Medicine*, 295 (1):10-4, July 1974.
 72. GERBER, M.A. & PARONETTO, F. — IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. *The Lancet*, 1(7709):1097-9, May 1971.
 73. GERMUTH Jr., F.G. & RODRIGUEZ, E. — Focal mesangiopathic glomerulonephritis: prevalence and pathogenesis. *Kidney International*, 7(4):216-23, Apr. 1975.
 74. GERMUTH Jr., F. G. & RODRIGUEZ, E. — Immunopathology of the renal glomerulus. Immune complex deposit and anti-basement membrane disease. Boston, Little, Brown, 1973. 227p.
 75. GIANGIACOMO, J. et alii — Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *New England Journal of Medicine*. 293(1):8-12, July 1975.
 76. GLASGOW, E.F.; MONCRIEFF, M.W.; WHITE, R.H.R. — Symptomless haematuria in childhood. *British Journal of Medicine*, 2 (5710):687-92, 1970.
 77. GLUCK, M.C. et alii — Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathologic features. *Annals of Internal Medicine*, 78(1):1-12, Jan. 1973.
 78. GOLDRAICH, N.P. — Insuficiência renal aguda em pediatria. *Revista CASL*, 34:107-52, 1973.
 79. GOLDRAICH, N.P.; KOPSTEIN, J.; COSTA, C. — Glomerulonephrite difusa aguda anúrica. In: CONGRESSO DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL, 4º, Porto Alegre, 1971. Temas livres. p. 38-43.
 80. GOLDRAICH, N.P.; PRANKE, M.L. KOFF, W.J. — Insuficiência renal aguda em pediatria: apresentação de 44 casos. In: CONGRESSOS PEDIÁTRICOS 1975, 11º Pan-Americano, 4º Latino-Americano, 4º Latino-Americano e 19º Brasileiro. São Paulo, 1975. Temas Livres.
 81. GORDILLO-PANIAGUA, G. — Nephrotic and nephritic syndromes. In: STRAUSS, J., ed. — ed. — *Pediatric nephrology; Current concepts in diagnosis and management*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. p.45-51.

82. GRISHMAN, E. & CHURG, J. — Pathology of nephrotic syndrome with minimal or minor glomerular changes. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 165-81.
83. HABIB, R. — Classification of glomerulonephritis based on morphology. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H. & BECKER, E. L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 17-41.
84. HABIB, R. — Clinicopathologic correlations and prognosis of glomerular nephropathies. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric nephrology; current concepts in diagnosis and management*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v. 115-34.
85. HABIB, R. — Focal glomerular sclerosis. *Kidney International*, 4: 355-61, Dec. 1973. Editorial.
86. HABIB, R. — Los grandes síndromes. In: ROYER, P. et alii, ed. — *Nefrología pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. cap. 3 p. 173-204. /Part 3: Nefropatías glomerulares./
87. HABIB, R. — Renal biopsy in diagnosis and prognosis of glomerular diseases. In: LIEBERMAN, E., ed. — *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia. Lippincott, 1976. Cap. 26 p. 528-50.
88. HABIB, R. & GUBLER, M.C. — Focal glomerular sclerosis, associated with idiopathic syndrome. In: RUBIN, M. I. & BARRAT, T.M., ed. — *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Cap. 20 p. 499-514.
89. HABIB, R. & GUBLER, M.C. — Focal sclerosing glomerulonephritis. In : KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*, natural history and treatment. New York, John Wiley, 1973. v. 1 p.263-78.
90. HABIB, R. & KLEINKNECHT, C. — Idiopathic extramembranous glomerulonephritis in children: morphology and natural history. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p.449-59.
91. HABIB, R. & KLEINKNECHT, C. — Membranous nephropathy (Extramembranous glomerulonephritis). In: RUBIN, M.I. & BARRAT, T.M., ed. — *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Cap. 21. p. 515-20.
92. HABIB, R. & KLEINKNECHT, C. — The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathology Annual*, 6:417-74, 1971.
93. HABIB, R. & KLEINKNECHT, C. — Tratamiento de las nefropatías

- glomerulares. In: ROYER, O. et alii — *Nefrologia pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. Cap. 6. p. 229-38. Part. III: nefropatias glomerulares.
94. HABIB, R.; KLEINKNECHT, E.; GUBLER, M.C. — Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. *Journal of Pediatrics*, 82 (5): 754-66, May 1973.
 95. HABIB, R. & LEVY, M. — Clinicopathological correlations in membranoproliferative GN (MPGN). In: **INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY**, 6º, 8-12 June 1975. Abstract of symposia. p. 87-8.
 96. HABIB, R. et alii — Dense deposit disease: A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney International*, 7(4):204-15, Apr. 1975.
 97. HABIB, R. et alii — Idiopathic macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposit in children. *Clinical Nephrology*, 1(2): 63-9, Mar/Apr. 1973.
 98. HABIB, R. et alii — Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clinical Nephrology*, 1(4):194-214, Jul./Aug 1973.
 99. HABIB, R. et alii — Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Morphology and natural history. a In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T. H., BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 491-514.
 100. HARRISON, B.M. & WOOD, C.B.S. — Spontaneous femoral artery thrombosis and intermittent claudication in childhood nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 47(255): 836-7, Oct. 1972.
 101. HENDLER, E.D.; KASHGARIAN, M.; MAYSLETT, J.P. — Clinicopathological correlations in primary haematuria. *Lancet*, 1 (7748):458-63, Feb. 1972.
 102. HEPTINSTALL, R.H. — Focal glomerulonephritis. In: —. — *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.1. Cap. 12. p. 439-67.
 103. HEPTINSTALL, R.H. — Idiopathic membranous, membranoproliferative and lobular glomerulonephritis. In: —. — *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974, v. 1. Cap. 11. p. 393-437.
 104. HEPTISTALL, R.H. — The nephrotic syndrome. In: —. — *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v. 1. Cap. 14. p. 497-561.
 105. HEPTINSTALL, R.H. — Pathology of membranous, glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.

- L., ed. — Glomerulonephritis, Morphology, natural history and treatment. New York, John Wiley, 1973 v. 1. p. 415-27.
106. HEPTINSTALL, R. H. — Rapidly progressive glomerulonephritis. In: —. — Pathology of the kidney. 2.ed. Boston, Little, Brown 1974. v. 1. Cap. 10. p. 271-91.
 107. HEYMANN, W.; MAKKER, S.P.; POST, R.S. — The preponderance of males in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Pediatrics*, 50(5): 814-7, Nov. 1972.
 108. HOYER, J.R. et alii — Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet*, 2(7773):343-8, Aug. 1972.
 109. HYMAN, L.R. & BURKHOLDER, P.M. — A clinicopathologic study of focal sclerosing glomerulonephropathy. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 5º, México, 1972. Abstracts. p. 44. Abstracts nº 209.
 110. HYMAN, L.R. & BURKHOLDER, P.M. — Focal sclerosing glomerulonephropathy with hyalinosis. A clinical and pathologic of the disease in children. *Journal of Pediatrics*, 84(2): 217-25, Feb. 1974.
 111. IMBASCIATI, E. et alii — Natural history and clinicopathological correlations in 137 adult patients with idiopathic IgA mesangial deposits glomerulonephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6º. Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of free communications. Abstract nº 285.
 112. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN — Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet*, 2(7878):423-7, Aug. 1974.
 113. JANIN, C. et alii — IgA glomerulonephritis (IgA GN): 80 cases with deposits of IgA in the mesangium. In: INTERNATIONAL Abstracts of free communications, Abstract nº 291. CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6º. Firenze, 8-12 June 1975.
 114. JAO, W. et alii — Lipoid nephrosis: a reassessment. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — Glomerulonephritis Morphology, natural history and treatment. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 183-98.
 115. JENIS, E.H. et alii — Focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Medicine*, 57(5):695-705, Nov. 1974.
 116. JUNCOS, L.T. et alii — Gamma A glomerulo nephritis — classifications. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6º. Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of free communications Abstracts nº 282.
 117. KARSTARP, A. — C3 activator and hypocomplementaemia in a

- «healthy» woman. *British Medical Journal*, 1(6008):501-2, Feb. 1976.
118. KENDALL, A.G.; LOHMANN, R.C.; DOSSETOR, J.B. — Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. *Archives of Internal Medicine*, 127(6):1021-7, June 1971.
 119. KINCAID-SMITH, P. — The kidney. A Clinico-pathological Study. Oxford, Blackwell, 1975. 454p.
 120. KINCAID-SMITH, P. — The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 591-609.
 121. KINCAID-SMITH, P. — Participation of intravascular coagulation in pathogenesis of glomerular and vascular lesions. *Kidney International*, 7(4):242-53, Apr. 1975.
 122. KINCAID-SMITH, P.; SAKER, B.M.; FAIRLEY, K.F. — Anticoagulants in «irreversible» acute renal failure. *Lancet*, 2(7583):1360-3, Dec. 1968.
 123. KOYAMA, A. et alii — Factors influencing localization of antigen-antibody complexes in the kidney tissues. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6°. Firenze, 8-12 June, 1975. Abstracts of free communications, Abstract n° 422.
 124. LACHMANN, P.J. — Complement. In: GELL, P.G.H.; COOMBS, R. R. A.; LACHMANN, P. J., ed. — *Clinical aspects of immunology*. 3. ed. Oxford, Blackwell, 1975. Cap. 14. p. 323-64.
 125. LAGRUE, G. et alii — Lymphokine «skin reactive factor» and nephrotic syndrome (N.S.). In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6°. Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of free communications. Abstract n° 391.
 126. LAMBERT, P.H. et alii — Activation of complement in human nephritis. *Advances in Nephrology*, 4:79-90, 1974.
 127. LAVER, M. & KINCAID-SMITH, P. — The natural and treated history of patients with membranous glomerulonephritis. In: INTERNATIONALE CONGRESS OF NEPHROLOGY, 5°. México, 1972. Abstract n° 317.
 128. LAVER, M.C. & KINCAID-SMITH, P. — The natural history and treatment of membranous glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 461-72.
 129. LAWRENCE, J.R. — Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.

- L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 2. p. 739-48.
130. LEONARD, C.D. et alii — Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria. An analysis of 25 cases. *Annals of Internal Medicine*, 73 (5):703-11 Nov. 1970.
 131. LEWIS, E.J.; CARPENTER, C.B.; SCHUR, P.H. — Serum complement component levels in human glomerulonephritis. *Annals of Internal Medicine*, 75(4):555-60, Oct. 1971.
 132. LEWIS, E.J. & COUSER, W.G. — The immunologic basis of human renal disease. *The Pediatric Clinics of North America*, 18(2):467-507, May 1971.
 133. LIBIT, S.A. et alii — Extramembranous glomerulonephritis in childhood: relationship to systemic lupus erythematosus. *The Journal of Pediatrics*, 88(3):394-402, Mar. 1976.
 134. LIEBERMAN, E. et alii — Thrombosis, nephrosis and corticosteroid therapy. *The Journal of Pediatrics*, 73(3):320-8, Sept. 1968.
 135. LOBATO, O. — Elaboração diagnóstica em nefrologia. In: LOBATO, O. & BRAGA, B.F. — **Orientação diagnóstica em nefrologia.** Porto Alegre, Falméd, 1975. Cap. 2 p. 33-8.
 136. LOBATO, O.; BISCHOFF, L.; KNIJNIK, R. — Nefropatias na infância. Atualização e experiência pessoal. *Revista de Medicina ATM*, Porto Alegre 6:555-605, 1971.
 137. McCLUSKEY, R.T. — Human renal diseases presumed on known to result from immunologic mechanisms. In: BECKER, E.L. ed. — **Cornell seminars in Nephrology.** New York, John Wiley, 1973. p. 163-84.
 138. MacDONALD, M.K. — Dense deposit disease: a subgroup of membranoproliferative glomerulonephritis, identified by electron microscopy. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.M.; BECKER, E.L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 515-30.
 139. MacDONALD, M.K.; CLARKSON, A.R.; DAVISON, A.M. — The role of coagulation in renal disease. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.M.; BECKER, E.L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 2. p. 809-28.
 140. McENERY, P.T.; McADAMS, A.J.; WEST, C.D. — Glomerular morphology, natural history and treatment of children with IgA — IgG mesangial nephropathy. In: KINCAID-SMITH, T.M.; BECKER, E. L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 305-20.
 141. McGOVERN, V.J. & LAUER, C.S. — Focal sclerosing glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.M.; BECKER, E.

- L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 223-30.
142. McINTOSH, R.M. & OZAWA, T. — Immunologically mediated cell injury In: STRAUSS, J., ed. — **Pediatric nephrology; Epidemiology, evaluation and therapy.** New York, Stratton Internontinental Medical Book, 1976. v. 2 p. 161-79.
 143. McINTOSH, R.M. et alii — The glomerulonephropathies — etiopathogenesis. In: STRAUSS, J., ed. — **Pediatric nephrology: Current concepts in diagnosis and management.** New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v. 1. p. 89-113.
 144. McINTOSH, R.M. et alii — Immunohistology in renal disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 40(159):385-90, July 1971.
 145. McKAY, D.G. — Blood coagulation and renal disease. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.M.; BECKER, E.L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 2. p. 771-807.
 146. McLEAN, R.N. et alii — Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis following kidney transplantation. Serum complement component studies. *The American Journal of Medicine*, 60(1): 60-72, Jan. 1976.
 141. MATHEW, T.H. & KINCAID-SMITH, P. — Severe fibrin and crescent glomerulonephritis: clinical and morphological aspects of 33 patients. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed., **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 2. p. 727-34.
 148. MAUER, S.M. et alii — The glomerular mesangium. II. Studies of macromolecular uptake in nephrotoxic nephritis in rats. *The Journal of Clinical Investigation*, 53:431-9, Feb. 1974.
 149. MEADOW, S.R. et alii — Children referred for acute dialysis. *Archives of Disease in Childhood*, 46(246):221-7, Apr. 1971.
 150. MEADOWS, R. — Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — **Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment.** New York, John Wiley, 1973. v. 2. p. 695-710.
 151. MERRIL, J.P. — Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*, 290(5):257-66, Jan. 1974. [Part I]
 152. MERRIL, J.P. — Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*, 290(6):313-9, 1974. [Part II]
 153. MERRIL, J.P. — Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*, 290(7):374-81, Feb. 1974. [Part III]
 154. MERRIL, J.P. — An overview of steroids in transplantation and glomerular disease. *Transplantation Proceedings*, 7(1):7-10, Mar. 1975.
 155. MICHAEL, A. F. & McLEAN, R.N. — Evidence for activation of the

- alterative pathway in glomerulonephritis. *Advances in Nephrology*, 4:49-66, 1974.
156. MICHELSEN, P. et alii — Significance of urinary excretion of fibrin degradation products during treatment of glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*, 5(3):105-13 Mar. 1976.
 157. MILLER, R.B. et alii — Long-term results of steroid therapy in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *American Journal of Medicine*, 46(6):919-29, June 1969.
 158. MOORTHY, A.V.; ZIMMERMAN, S.W.; BURKHOLDER, P.M. — Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*, 1(7970):1160-2, May 1976.
 159. MOREL-MAROGER, L.; ADAM, C.; RICHET, G. — The value of immunofluorescence in the diagnosis of glomerulonephritis not related to systemic diseases. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 81-110.
 160. MOREL-MAROGER, L.; LEATHEM, A.; RICHET, G. — Glomerular abnormalities in nonsystemic diseases. Relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens. *American Journal of Medicine*, 53(2):170-84, Aug. 1972.
 161. MOREL-MAROGER, L. et alii — Mesangial IgA deposits. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 301-4.
 162. MOREL-MAROGER, L. et alii — Tropical nephropathy and tropical extramembranous glomerulonephritis of unknown aetiology in Senegal. *British Medical Journal*, 1(5957):541-6, Mar. 1975.
 163. MOROZ, S.P. et alii — Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with alpha 1 — antitrypsin deficiency. *Pediatrics*, 57(2): 232-8, Feb. 1976.
 164. NASH, M.A. et alii — The significance of focal sclerotic lesions of glomeruli in children. *Journal of Pediatrics*, 88(5):806-13, May 1976.
 165. NATURAL HISTORY OF NEPHROTIC PATIENTS. *Lancet*, 2(7819): 28-9, July 1973. Editorial
 166. NEWMAN, W.J. et alii — Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine*, 55(1):67-87, Jan. 1976.
 167. NOEL, L.H. et alii — Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6.^o. Firenze, 8-12 June 1975. *Abstracts of free communications*. Abstract n° 1026.
 168. NORTHWAY, J.D. et alii — «silent» phase of hypocomplementemic persistent nephritis detectable by reduced serum IgG levels. *Journal of Pediatrics*, 74(1):28-38, Jan. 1969.

169. OLIGURIC ACUTE GLOMERULONEPHRITIS. *Lancet*, 1(7330): 1429-30, Feb. 1964. Editorial
170. OOI, Y.M.; VALLOTA, E.H.; WEST, C.D. — Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney International*, 9:46-53, 1976.
171. PARDO, V. et alii — Glomerular pathology with essential hematuria. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric nephrology; Current concepts in diagnosis and management*, New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v. 1. p. 135-43.
172. PARRISH, R.A.; SCURRY, R.B.; ROBERTSON, III, A.F. — Recurrent arterial thrombosis in nephrosis. *American Journal of Diseases of Children*, 130(4):428-9, Apr. 1976.
173. PENNISI, A.J.; GRUSHKIN, C.M.; LIEBERMAN, E. — Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 57(6):948-51, June 1976.
174. PETERS, D.K. — Kidney in allergic diseases. In: GELLS, P.; G.H.; COOMBS, R.R.A.; LACHMANN, P.J. — *Clinical aspects of immunology*. 3. de. Oxford, Blackwell, 1975. Cp. 43. p. 1217-39.
175. PETERS, D.K. & LACHMANN, P.J. — Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulonephritis. *Lancet*, 1(7846):58-60, Jan. 1974.
176. PETERS, D.K. & WILLIAMS, D.G. — Complement in diseases of the kidney. In: RUBIN, M.I. & BARRATT, T.M. — *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Cap. 9. 177-88.
177. PETERS, D.K. & WILLIAMS, D.G. — Complement and mesangiocapillary glomerulonephritis: the role of complement deficiency in glomerulonephritis. *Advances in Nephrology*, 4:67-78, 1974.
178. PICKERING, R.J. et alii — The complement system in chronic glomerulonephritis: three newly associated aberrations. *Journal of Pediatrics*, 78(1):30-43, Jan. 1971.
179. POLLAK, V.E.; MENDOZA, N.; PIRANI, C.L. — Immunohistologic observations in mesangioproliferative glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L. ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 633-40.
180. POLLAK, V.E.; PIRANI, C.L.; CLYNE, D.H. — The natural history of membranous glomerulopathy. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L. ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 429-42.
181. PREVOST, C.; FROMMEL, D.; DUPUY, J.M. — Complement studies in alpha-1-antitrypsin deficiency in children. *Journal of Pediatrics*, 87(4):571-3, Oct. 1975.
182. RASTOGI, S.P.; HART-MERCER, J.; KERR, D.N.S. — Idiopathic membranous glomerulonephritis in adults: remission following ste-

- roid therapy. *Quarterly Journal of Medicine*, 38(151):335-50, July 1969.
183. RECURRENT HAEMATURIA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS. *Lancet*, 2(7925):114-5, July 1975.
 184. RICHET, G. — Membronoproliferative glomerulonephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6.^o. Firenze, 8-12 June 1975. *Abstracts of symposia*, p. 83.
 185. ROSEMANMANN, E.; POLLAK, V.E.; PIRANI, C.L. — Renal vein thrombosis in the adult: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine*, 47(4):269-335, July 1968.
 186. ROW, P.G. et alii — Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Quarterly Journal of Medicine*, 44 (174): 207-39, Apr. 1975.
 187. RUBIN, M.I. — Glomerulonephritis. In: RUBIN, M.I. & BARRATT, T.M. — *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Cap. 23. p. 530-69.
 188. RUBIN, M.I. — Nephrotic syndrome. In: RUBIN, M.I. & BARRATT, T.M. — *Pediatric nephrology*. Baltimore Williams & Wilkins, 1975. Cap. 19. p. 454-98.
 189. RUDDY, S. et alii — Human complement metabolism: and analysis of 144 studies. *Medicine*, 54(2):165-78, Mar. 1975.
 190. SAKAI, O. et alii — Masangial IgA-IgG deposits nephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6.^o. Firenze, 8-12 June 1975. *Abstracts of free communications*. Abstract n° 352.
 191. SANDBERG, D.H. et alii — Hypersensitivity to foods and nephrosis. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric nephrology; Epidemiology, evaluation and therapy*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v. 2. p. 191-6.
 192. SCHARER, K. & MINGES, U. — Long-term prognosis of the nephrotic syndrome in childhood. *Clinical Nephrology*, 1(3):182-7, May/June 1973.
 193. SCHREINER, G. E. et alii — Natural history of figure glomerulonephritis. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E. L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York. John Wiley, 1973. v. 2. p. 711-25.
 194. SEROV, V. — Immunopathology of the chronic glomerulonephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6.^o. Firenze, 8-12 June 1975. *Abstracts of free communications*. Abstracts n° 346
 195. SHALHOB, R.J. — Lipoid nephrosis as a disorder of cell-mediated immunity. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6.^o. Firenze, 8-12 June 1975. *Abstract of free communications*. Abstract n° 392
 196. SHALHOUR, R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 2(7880):556-9, Sept. 1974.

197. SIEGEL, N.J. et alii — Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Journal of Pediatrics* 81(2):251-8, Aug. 1972.
198. SIEGEL, N.J. et alii — Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. *Journal of Pediatrics*, 81(3):377-80, Sept. 1975.
199. SIRISINHA, S. et alii — complement and C3-proactivator levels in children with protein-calorie malnutrition and effect of dietary treatment. *Lancet*, 1:1016-20, May 1973.
200. SISSONS, J.G.P. et alii — The complement abnormalities of lipodystrophy *New England Journal of Medicine*, 294(9):461-5, Feb. 1976.
201. SISSONS, J.G.P. et alii — Glomerulonephritis associated with antibody to glomerular basement membrane. *British Medical Journal*, 4 (5935):11-4, Oct. 1974.
202. SISSONS, J.G.P. et alii — Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *British Medical Journal*, 3(5984):611-4, Sept. 1975.
203. SITPRIJA, V. et alii — Glomerulitis in typhoid fever. *Annals of Internal Medicine*, 81(2):210-3, Aug. 1974.
204. SRIVASTAVA, R.N. et alii — Nephrotic syndrome in Indian children. *Archives of Disease in Childhood*, 50(8):626-30, Aug. 1975.
205. SUC, J.M. et alii — The use of heparin in the treatment of idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*, 5(1): 9-13, Jan. 1976.
206. THOMSON, C. et alii — Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. *Quarterly Journal of Medicine*, 43(171): 399-407, July 1974.
207. TRYGSTAD, C. W. — Treatment of non-nephrotic glomerulonephritides other than acute poststreptococcal glomerulonephritis. In: LIEBERMAN, E., ed. — *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, Lippincott, 1976. Cap. 10. p. 173-93.
208. TSUCHIDA, H. et alii — Change hematuria and/or proteinuria, immunopathological studies on Japanese patients with special reference to mesangial IgA nephropathy. In INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY. 6th. Firenze, 8-12 June 1975. Abstracts of free communications, Abstract n° 359
209. VALLOTTA, E.H. et alii — The C3 nephritic factor and membranoproliferative nephritis: correlation of serum levels of the nephritis factor with C3 levels with therapy, and progression of the disease. *Journal of Pediatrics*, 80(6):947-59, June 1972.
201. VARGAS, A.R. et alii — Mesangiocapillary glomerulonephritis with dense «deposits» in the basement membranes of the kidney. *Clinical Nephrology*, 5(2):73-82, Feb. 1976.
211. VELOSA, Ja.A.; DONADIO Jr.; J.V.; HOLLEY, K.E. — Focal sele-

- rosing glomerulonephropathy. A clinicopathologic study. *Mayo Clinic Proceedings*, 50(3):121-33, Mar. 1975.
212. VERNIER, R.L.; RESNICK, J.S.; MAUER, C.M. — Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis. *Kidney International*, 7(4):224-31, Apr. 1975.
 213. URIZAR, R.E. & HERDMAN, R.C. — Hypocomplementemic glomerulonephritis. In: RUBIN, M.I. & BARRAT, T.M. — *Pediatric nephrology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. Cap. 24. 569-74.
 214. WEST, C.D. — Membranoproliferative hypocomplementemic glomerulonephritis. *Nephron*, 11:134-46, 1973.
 215. WEST, C.D. — Pathogenesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney International*, 9:1-7, 1976.
 216. WEST, C.D.; McADAMS, J.; NORTHWAY, J.D. — Focal glomerulonephritis in children. Histopathology and clinical observations. *Journal of Pediatrics*, 73(2):184-94, Aug. 1968.
 217. WEST, C.D. et alii — The natural history of membranoproliferative glomerulonephritis: its relation to the hypocomplementemia. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 531-40.
 218. WHITE, R.H.R. — Mesangial proliferative glomerulonephritis in childhood. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 383-91.
 219. WHITE, R.H.R.; GLASGOW, E.F.; MILLS, R.J. — Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 1(7661): 1353-9, June 1970.
 220. WHITE, R.H.R.; GLASGOW, E.F.; MILLS, R.J. — Focal glomerulosclerosis in childhood. In: KINCAID-SMITH, P.; MATHEW, T.H.; BECKER, E.L., ed. — *Glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. New York, John Wiley, 1973. v. 1. p. 231-48.
 221. WHITWORTH, J.A. et alii — IgA and glomerular disease. *Clinical Nephrology*, 5(1):33-6, Jan. 1976.
 222. WHITWORTH, J.A. et alii — The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron*, 16(1): 1-19, 1976.
 223. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. — Anti-glomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis. *Kidney International*, 3:74-89, Feb. 1973.
 224. WILSON, C.B. & DIXON, F.J. — Immunological aspects of glomerulonephritis. In: BLACK, D., ed. — *Renal disease*, 3. ed. Oxford, Blackwell, 1972. Cap. 10. p. 275-94.
 225. ZALDIVAR N.M. & GLADE, P.R. — The possible role of cell-mediated immunity in renal diseases. In: STRAUSS, J., ed. — *Pediatric ne-*

- phrology; Epidemiology, evaluation and therapy. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v. 2. p. 181-9.
226. ZIMMERMAN, S.W. & BURKHOLDER, P.M. — Immunoglobulin A nephropathy. *Archives of Internal Medicine*, 135(9):1217-23, Sept. 1975.

NOEMIA PERLI GOLDRAICH

Av. Ganzo, 725

90.000 — Porto Alegre — RS — BRASIL.

ISIDORO HENRIQUE GOLDRAICH

R. Dr. Valle, 487 apt. 604

90.000 — Porto Alegre — RS — BRASIL.