

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**REGISTRO DE BIÓPSIAS RENAIIS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
PORTO ALEGRE E CORRELAÇÕES DE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS
COM OS ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS**

Gustavo Gomes Thomé

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**REGISTRO DE BIÓPSIAS RENAIIS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
PORTO ALEGRE E CORRELAÇÕES DE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS
COM OS ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS**

Gustavo Gomes Thomé

**Orientador: Prof. Dr. Francisco
José Veríssimo Veronese**

**Co-orientador: Prof. Dr. Elvino José
Guardão Barros**

Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes Thomé, Gustavo
REGISTRO DE BIÓPSIAS RENAIS DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE E CORRELAÇÕES DE DADOS
DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS COM OS ACHADOS
ANATOMO-PATOLÓGICOS / Gustavo Gomes Thomé. -- 2021.
94 f.
Orientador: Francisco José Veríssimo Veronese.

Coorientador: Elvino José Guardão Barros.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. biópsia renal. 2. glomerulopatias. 3.
nefrologia. I. José Veríssimo Veronese, Francisco,
orient. II. José Guardão Barros, Elvino, coorient.
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Em memória de Elisabeth Gomes da Rocha Thomé

AGRADECIMENTOS

Aos professores Francisco José Veríssimo Veronese e Elvino José Guardão Barros, pela oportunidade, orientação e supervisão na realização deste trabalho.

Aos colaboradores Pedro Guilherme Schaefer e Tallisa Bianchini pela dedicação e ajuda durante a realização deste trabalho.

A todos os contratados e professores do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por todos os ensinamentos, e pela dedicação ao estudo das glomerulopatias, que permitiu a realização deste trabalho.

Ao serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas décadas de trabalho em conjunto com a Nefrologia, estudando a patologia renal.

Aos professores da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelos ensinamentos e formação acadêmica.

Ao meu pai, por todos os ensinamentos, desde princípios éticos e morais, pensamento crítico e científico, até conhecimentos dentro da Nefrologia.

À minha esposa Maria Luiza, por todo o apoio e compreensão durante a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A prevalência e a distribuição das glomerulopatias varia nos diferentes países e continentes, tendo relação com a população estudada. Não existem registros de biópsias renais e suas correlações clínico-patológicas em nosso Estado.

Objetivos: Determinar o perfil epidemiológico das glomerulopatias, correlacionando os achados histopatológicos com o perfil demográfico e clínico dos pacientes.

Métodos: Foram revisadas 1051 biópsias renais e avaliados dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes entre os anos de 2000 a 2018. Foram descritas as prevalências das glomerulopatias, suas distribuições, características clínicas dos pacientes e suas variações temporais em três períodos.

Resultados: As glomerulopatias secundárias predominaram (52,4%), seguido pelas glomerulopatias primárias (29,6%). Nas formas primárias, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) foi predominante (37,3%), seguido da nefropatia por IgA (NIgA; 24,4%). A nefrite lúpica (NL; 41,1%) teve a maior prevalência nas formas secundárias, e na sequência doença renal do diabetes (DRD; 17,8%). Síndrome nefrótica foi a maior indicação de biópsia renal. Na variação temporal, houve um aumento significativo nos casos de NIgA ($p=0,001$) e redução na GESF ($p<0,001$), assim como redução na NL ($p=0,027$) e aumento da DRD ($p<0,001$).

Conclusão: GESF e NIgA prevaleceram nas glomerulopatias primárias, e NL e DRD nas secundárias. Síndrome nefrótica foi a maior indicação para a biópsia. A variação temporal mostrou redução da GESF e NL, e aumento da NIgA e DRD.

Palavras chaves: biópsia renal, glomerulopatias primárias, glomerulopatias secundárias, síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, insuficiência renal.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence and distribution of glomerulopathies varies in different countries and continents, having a relationship with the studied population. There are no records of renal biopsies and their clinical-pathological correlations in our State.

Objectives: To determine the epidemiological profile of glomerulopathies, correlating histopathological findings with the demographic and clinical profile of patients.

Methods: 1051 renal biopsies were reviewed and demographic, clinical and laboratory data of patients between the years 2000 to 2018 were evaluated. The prevalence of glomerulopathies, their distribution, clinical characteristics of patients and their temporal variations in three time periods were described.

Results: Secondary glomerulopathies predominated (52.4%), followed by primary glomerulopathies (29.6%). In primary forms, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) predominated (37.3%), followed by IgA nephropathy (NIgA; 24.4%). Lupus nephritis (LN; 41.1%) had the highest prevalence in secondary forms, and in sequence diabetic kidney disease (DKD; 17.8%). Nephrotic syndrome was the major indication for renal biopsy. Considering the temporal variation, there was a significant increase in cases of NIgA ($p=0.001$) and a reduction in FSGS ($p<0.001$), as well as a reduction in LN ($p=0.027$) and an increase in DKD ($p<0.001$).

Conclusion: FSGS and NIgA predominated in primary glomerulopathies, and LN and DKD in secondary forms. Nephrotic syndrome was the major indication for biopsy. The temporal variation from years 2000 to 2018 showed a decrease in FSGS and LN, and an increase in NIgA and DKD.

Key words: renal biopsy, glomerulopathies, renal biopsy, primary glomerulonephritis, secondary glomerulopathies, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, renal failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição das glomerulopatias primárias por etnia nos Estados Unidos da América.....	19
Figura 2 - Prevalência das glomerulopatias primárias e secundárias em diferentes regiões da China.....	21
Figura 3 - Prevalência das principais glomeruloapatias por continente.....	25
Figura 4 – Variação temporal das glomerulopatias nos Estados Unidos da América	28
Figura 5 - Variação temporal das glomerulopatias na China.....	30
Figura 6 – Marco conceitual.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia para localizar e selecionar as informações.....17

Tabela 2 - Registros de biópsias renais internacionais.....26

Tabela 3 - Registros de biópsias renais nacionais34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR - amiloidose renal

DisP – disproteinemias

DLM – doença de lesões mínimas

DMF – doença da membrana fina

DRD – doença renal do diabetes

EUA – Estados Unidos da América

GESF – glomeruloesclerose segmentar e focal

GN – glomerulonefrite

GNMP – glomerulonefrite membrano-proliferativa

GNPI – glomerulonefrite pós-infecciosa

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HR – hazard ratio

NH – nefrosclerose hipertensiva

NIgA - nefropatia por IgA

NL – nefrite lúpica

NM – nefropatia membranosa

TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

VSAA - vasculite sistêmica associada ao ANCA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	16
2.2 Registros internacionais de biópsias renais.....	18
2.2.1 Variação temporal das glomerulopatias em registros internacionais.....	27
2.3 Registros nacionais de biópsias renais.....	30
3 MARCO CONCEITUAL.....	35
4 JUSTIFICATIVA.....	36
5 OBJETIVOS	
5.1 Objetivo primário.....	38
5.2 Objetivos secundários.....	38
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
7 ARTIGO.....	46
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	88
10 ANEXOS.....	89

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de doença renal crônica vem crescendo em todo o mundo, e as doenças glomerulares são a terceira causa de doença renal terminal, na sequência de hipertensão arterial e do diabetes mellitus¹. As glomerulopatias são as doenças mais frequentemente diagnosticadas em biópsias renais². Como as doenças glomerulares podem se manifestar de diversas formas, e muitas patologias possuem a mesma forma de apresentação, a biópsia se torna um elemento decisivo nestes casos. A avaliação da microscópica óptica e da imunofluorescência, além de serem diagnósticas, podem indicar o prognóstico e guiar o tratamento³. Entretanto, existe uma discrepância nos índices de indicação da biópsia renal e da epidemiologia da doença glomerular em todo o mundo⁴. Esse contexto tem relação com diferentes fatores, como populações heterogêneas, indicações específicas de cada centro, não indicação de biópsia em situações clínicas em que seria resolutive, e mesmo grande variação no tempo entre a coleta do material e a liberação do laudo histológico pelo nefropatologista, principalmente em países em desenvolvimento e de baixa renda, onde há pior estrutura dos serviços públicos de saúde.

Existem diversos aspectos descritos em biópsias renais associados à progressão da doença renal e à sobrevida renal do paciente. Em estudo de 2018 conduzido em Boston⁵, foram analisadas 676 biópsias para definir a correlação dos achados histopatológicos com o risco de progressão da doença renal. Os achados foram ajustados para idade, sexo, raça, proteinúria, diagnóstico primário, uso de medicações, e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Os resultados mostraram um maior risco de progressão da doença renal conforme o grau de glomeruloesclerose global (Hazard Ratio, HR: leve 1,54; moderada 2,17; severa 3,31); fibrose intersticial e atrofia glomerular (HR: leve 1,34; moderada 2,21; severa 3,42); esclerose arterial (HR: moderada 1,78; severa 1,64) e esclerose arteriolar

(HR: moderada 1,63; severa 2,33). Esses dados demonstram a importância da biópsia renal na definição prognóstica da sobrevida renal, mesmo após ajuste para proteinúria e TFGe.

As glomerulopatias podem ser divididas em primárias e secundárias. As secundárias são as atribuídas a doenças sistêmicas com envolvimento renal secundário, como a doença renal do diabetes (DRD), nefrite lúpica (NL), vasculite sistêmica associada ao ANCA (VSAA), amiloidose renal (AR), disproteinemias (DisP) e glomerulonefrite pós infecciosas (GNPI), em que manifestações em múltiplos órgãos costumam estar presentes. As formas primárias se caracterizam por um acometimento renal específico, com nenhuma ou poucas manifestações sistêmicas, sendo exemplos a doença de lesões mínimas (DLM), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia membranosa (NM), nefropatia por IgA (NIgA) e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Principalmente essas formas de glomerulopatias, por não terem manifestações sistêmicas, dependem da biópsia renal para o seu diagnóstico.

Existem diversos sinais clínicos e laboratoriais que podem indicar a realização de biópsia renal, sendo eles basicamente relacionados ao sedimento urinário e à perda de função renal. Muitos destes critérios não são consenso entre os nefrologistas, podendo variar a indicação conforme o centro onde o procedimento é realizado. A síndrome nefrótica é a principal apresentação clínica que leva à biópsia em adultos⁴, sendo poucas vezes questionada a sua indicação nestes casos. Outras indicações frequentes são a perda rápida de função renal, a síndrome nefrítica, as anormalidades urinárias como hematúria e proteinúria mais significativas ou que se agravam, e a perda de função renal sem etiologia definida. Muitas vezes as

manifestações que levam à biópsia podem ser insidiosas, e o paciente pode estar assintomático, o que pode retardar a realização do procedimento e atrasar o diagnóstico e o tratamento, correlacionando-se com desfechos renais adversos.

A apresentação clínica pode ter relação com o diagnóstico histológico. Os casos de proteinúria nefrótica estão mais associados à DLM, GESF, e NM^{6,7}. A presença hematuria, e com frequência proteinúria e perda de função renal, está associada à NIgA⁸. A GNPI e a GNMP comumente se apresentam com síndrome nefrítica e perda aguda de função renal⁹. Apesar disso, um estudo prospectivo com acompanhamento de três anos¹⁰ mostrou que em 44% dos casos o diagnóstico previsto foi diferente do achado na histologia. Isso reforça a importância da avaliação histológica para o correto diagnóstico nesses casos. Fiorentino et al⁴ relataram com base em evidências que a biópsia renal pode ser crucial em adultos com síndrome nefrótica ou proteinúria e hematuria, e também nos pacientes que não respondem aos corticosteroides. O conhecimento da histologia renal pode mudar o manejo clínico em pacientes com insuficiência renal aguda de forma significativa, assim como naqueles que tem manifestações de doenças sistêmicas. Mesmo em diabéticos que tenham uma apresentação clínica atípica, a biópsia pode revelar uma patologia diferente ou mesmo superimposta, induzindo um tratamento específico. As evidências da utilidade da biópsia na doença renal crônica avançada são mais frágeis, devendo-se pesar a relação de risco e benefício e a probabilidade do tratamento imunossupressor não ter efeito nesse contexto.

A prevalência das glomerulopatias varia conforme os diferentes países. A NIgA é a glomerulopatia primária mais comum em países da Ásia e em alguns países europeus¹¹⁻¹³, enquanto no Brasil^{9,14-18} e nos Estados Unidos¹⁹⁻²¹ a GESF é

mais prevalente. Um estudo preliminar do nosso grupo também demonstrou a maior frequência de GESF em uma coorte de pacientes biopsiados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em um período de 17 anos²². Também se observa nos dados da literatura uma variação temporal na incidência das doenças glomerulares, com uma tendência ao aumento progressivo dos casos de GESF^{19,21,23}. Há também uma variação entre etnias, com asiáticos tendo mais casos de NIgA²⁴⁻²⁷, e negros de GESF^{19,28}.

Devido à heterogeneidade da população brasileira, não se sabe o quanto a distribuição geográfica e étnica pode afetar a prevalência das glomerulopatias. O Brasil possui uma variedade étnica significativa, além de possuir regiões que se assemelham a países desenvolvidos, enquanto outras podem ser comparadas a países em desenvolvimento. Ao avaliar os achados histológicos das biópsias renais de nosso centro e comparar com as demais regiões do Brasil e do mundo, poderemos entender melhor essa distribuição na nossa população, obtendo dados epidemiológicos como subsídio para que se adotem estratégias de saúde pública visando a prevenção e o tratamento precoce dessas patologias.

Esse estudo tem como objetivo identificar as apresentações clínicas que indicaram a realização de biópsia renal, descrever os diagnósticos histológicos definidos pela microscópica óptica e pela imunofluorescência, e avaliar a correlação entre dados demográficos, clínicos, laboratoriais e histopatológicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital terciário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações

A revisão bibliográfica foi focada nos registros de biópsias renais publicados por diversos países incluindo o Brasil, buscando os principais estudos epidemiológicos que envolveram este tema. A estratégia de busca envolveu pesquisas no PubMed e Lilacs. Nas buscas foram utilizados os termos: “glomerulopathies”, “glomerulonephritis”, “primary glomerulonephritis”, “secondary glomerulonephritis”, “hereditary nephritis”, “tubulointerstitial nephritis”, “renal biopsy”, “renal biopsy registry” e “renal pathology”, “epidemiology of glomerular diseases”, e “biopsy-based diagnosis of kidney disease”. Foram selecionados 42 artigos que se enquadraram no perfil desejado da pesquisa. Os resultados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Estratégia para localizar e selecionar a busca dos artigos.

	PubMed - nº de artigos	Lilacs - nº de artigos
Glomerulopathies	4.773	136
Glomerulonephritis	56.244	1.098
Primary glomerulonephritis	5.031	116
Secondary glomerulonephritis	2.827	79
Hereditary nephritis	2.199	59
Tubulointerstitial nephritis	24.029	116
Renal biopsy	162.571	2.247
Renal biopsy registry	1.438	12
Renal pathology	149.030	2.112
Epidemiology of glomerular diseases	13.575	103
Biopsy-Based Diagnosis of Kidney Disease	54	38

2.2 Registros internacionais de biópsias renais

Estudos epidemiológicos têm descrito a prevalência das diferentes glomerulopatias em registros nacionais, regionais ou de instituições específicas. O dado epidemiológico depende da época do seu registro, variando nas diferentes regiões do mundo. De uma forma geral, as indicações de biópsia renal nos diferentes registros baseiam-se em sete critérios, individualmente ou em conjunto: 1) síndrome nefrótica; 2) proteinúria nefrótica; 3) síndrome nefrítica; 4) perda aguda de função renal; 5) hematuria recorrente; 6) sinais e sintomas de doença sistêmica não esclarecida pela avaliação laboratorial complementar; 7) doença renal crônica não terminal de etiologia não esclarecida, em que os rins não estejam diminuídos de tamanho no exame de imagem.

Existem registros robustos de biópsias renais como os relatados nos Estados Unidos da América (EUA). Sim et al¹⁹ descreveram 2501 biópsias no período de 2000 a 2011 no estado da Califórnia, EUA. A origem étnica foi composta por 36% de hispânicos, 31,2% de brancos não hispânicos, 17,4% de negros, e 12,4% de asiáticos. GESF foi a glomerulopatia mais encontrada, sendo descrita em 38,9% dos casos. Em seguida, em ordem decrescente, NM (12,7%), DLM (11%), NIgA (10,2%), e os demais 27,3% compostos por outras glomerulopatias. Entre os negros a GESF teve uma proporção maior, enquanto a NIgA foi descrita em apenas 1,2% dessa etnia. A glomerulopatia associada a maior nível de proteinúria foi a NM (média de 8,3g), enquanto a GESF esteve associada a valores maiores de creatinina. Outro estudo americano avaliou a epidemiologia da doença glomerular no sul do Arizona²⁰. Foram incluídas 710 biópsias renais, confirmando a maior prevalência de GESF (22,5%), seguido de NM (20,8%), NIgA (19,7%), NL (18,7%), VSAA (7,8%), GNMP (4,6%), DLM (3,6%) e outras (20%). A figura 1 apresenta a variação da prevalência das glomerulopatias primárias, entre etnias, neste estudo.

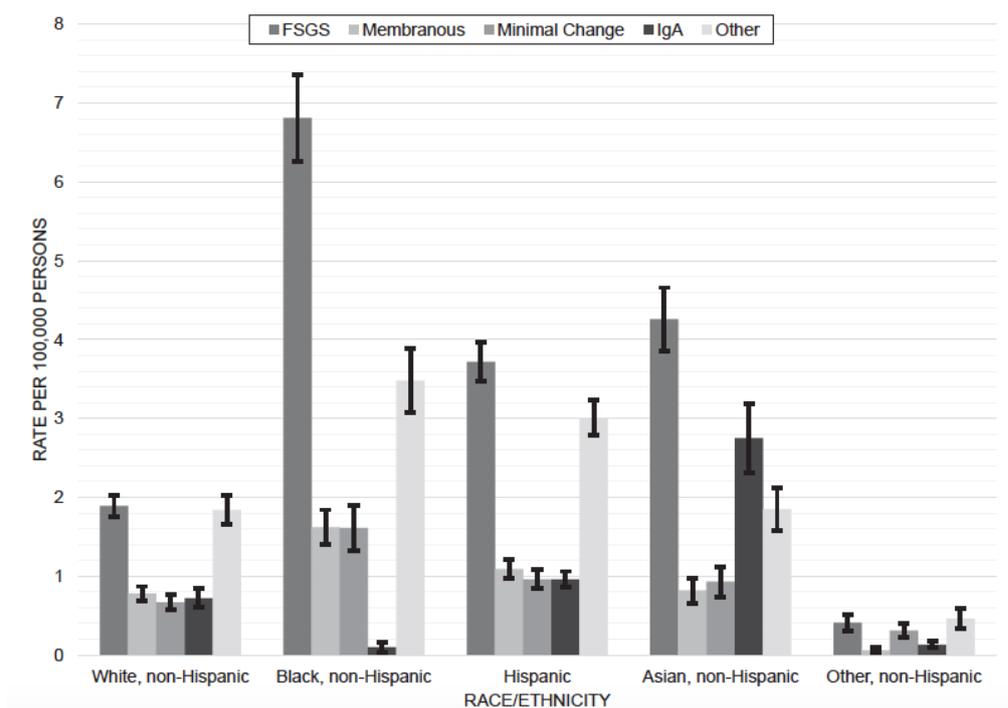


Figura 1. Taxas médias anuais ajustadas por idade e sexo para as glomerulopatias primárias mais comuns, distribuídas por raça e etnia, entre 2000 a 2011. Glomeruloesclerose segmentar e focal predominou em negros, hispânicos e asiáticos, e nefropatia por IgA foi mais prevalente em asiáticos. As taxas das glomerulopatias por 100,000/pessoas/ano nas diferentes raças e grupos étnicos tiveram distribuição semelhante durante todo o período (referência: Sim et al¹⁹).

Na América Latina é descrito um perfil semelhante na distribuição das glomerulopatias. Arias et al²⁹ estudaram 1040 biópsias realizadas em um único centro na Universidade de Antioquia, na Colômbia, incluindo adultos e crianças com menos de 18 anos. Esses autores relataram que a glomerulopatia primária mais frequente foi GESF (29%), seguida da NIgA (11,8%), NM (10,6%), e da DLM (10,6%). A glomerulopatia secundária mais frequente foi a NL (17,8%). Separando adultos das crianças, GESF, NIgA, NM, VSAA e DLM prevaleceram. Outro estudo realizado em Columbia, Espanha³⁰ mostrou resultados semelhantes, com GESF (22%), NIgA (21%), NL (17%), NM (13%) e doença da membrana fina (DMF, 9%) em ordem de frequência. Em um estudo da Jamaica, Soyibo et al³¹ avaliaram 224

biópsias de rim nativo, demonstrando que a GESF foi a glomerulopatia primária mais frequente, seguida da NM e da DLM. Um dado controverso nesse estudo é a ausência de NIgA e a presença de apenas um caso de VSAA, considerando que as maiores indicações de biópsia renal foram hematúria e proteinúria.

Na Ásia, o perfil epidemiológico é diferente dos países das Américas. Em uma revisão sistemática chinesa conduzida por Yang et al²⁴, foram avaliados 23 estudos, envolvendo 176.355 pacientes. Descreveu-se como doença glomerular mais frequente a NIgA (24,3%) seguida da GNMP (10,5%). A GESF ocupou o quinto lugar com 4,6% dos casos, após a NM (12,6%) e a DLM (9,8%). Na figura 2 é apresentado a prevalência das glomerulopatias primárias e secundárias referentes às regiões Norte, Leste, Sul, Central e Oeste da China, segundo este estudo. Outras regiões da Ásia possuem um perfil epidemiológico muito semelhante, onde predomina a NIgA. Chang et al²⁷ analisaram 1818 biópsias realizadas na Coreia do Sul, entre 1987 e 2006. O estudo mostrou que a NIgA foi o principal achado histopatológico, com 28,3% dos casos. Na sequência, a DLM foi a segunda glomerulopatia com 15,5%, seguida da NM (12,3%) e de GESF (5,6%). Nesse estudo a DLM foi a doença mais encontrada em pacientes com síndrome nefrótica, representando 38,5% desses casos. Em relação às glomerulopatias secundárias, a NL foi a mais prevalente (8,7%), sendo DRD (2%) e púrpura de Henoch-Schönlein (1%) as outras formas descritas. Chiu et al²⁵ confirmaram a maior prevalência de NIgA em Taiwan (26%), e também a NM como mais frequente nos casos biopsiados por síndrome nefrótica. No Japão, Sugiyama et al²⁶, a partir de biópsias realizadas nos anos de 2007 (n=818) e 2008 (n=1582), observaram que a nefropatia por IgA foi o achado histológico mais achado, tanto em 2007 (32,9%), quanto em 2008 (30,2%),

seguido de NM (31,4% e 25,7% respectivamente), estando assim em conformidade com os demais países asiáticos.

Region	N	IgAN	MsPGN	MN	MCD	FSGS
North China	18,337	5820 (31.7)	2446 (13.3)	2055 (11.2)	975 (5.3)	836 (4.6)
East China	54,959	10,326 (18.8)	7527 (13.7)	2657 (4.8)	1376 (2.5)	1721 (3.1)
South China	77,058	20,898 (27.1)	4271 (5.5)	15,143 (19.7)	12,288 (15.9)	4287 (5.6)
Central China	8195	2048 (25.0)	396 (4.8)	744 (9.1)	1580 (19.3)	414 (5.1)
West China	11,871	2256 (19.0)	3185 (26.8)	951 (8.0)	531 (4.5)	519 (4.4)
Total in China	170,420	41,348 (24.3)	17,825 (10.5)	21,550 (12.6)	16,750 (9.8)	7777 (4.6)

IgAN: IgA nephropathy; MsPGN: Mesangial proliferative glomerulonephritis; MN: Membranous nephropathy; MCD: Minimal change disease; FSGS: Focal segmental glomerulosclerosis; PGN: Primary glomerulonephritis.

Region	N	LN	HSP-GN	HBV-GN	DN
North China	18,337	1188 (6.5)	1025 (5.6)	631 (3.4)	449 (2.4)
East China	60,894	5397 (8.9)	2668 (4.4)	2216 (3.6)	731 (1.2)
South China	77,058	6674 (8.7)	2377 (3.1)	1108 (1.4)	1283 (1.7)
Central China	8195	868 (10.6)	508 (6.2)	326 (4.0)	113 (1.4)
West China	11,871	967 (8.1)	604 (5.1)	245 (2.1)	211 (1.8)
Total in China	176,355	15,094 (8.6)	7182 (4.1)	4526 (2.6)	2787 (1.6)

LN: Lupus nephritis; HSP-GN: Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis; HBV-GN: Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis; DN: Diabetic nephropathy; SGN: Secondary glomerulonephritis.

Figura 2. Prevalência das glomerulopatias primárias e secundárias nas diferentes regiões da China. Em ordem decrescente, nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial proliferativa, nefropatia membranosa, doença de lesões mínimas e glomerulosclerose segmentar e focal. Nas formas secundárias, nefrite lúpica, púrpura de Henoch-Schönlein, glomerulonefrite associada à hepatite B, e doença renal do diabetes.

Os registros de países europeus têm sido sistematicamente publicados. Na Europa, assim como a maioria dos países asiáticos, predomina a NIgA como a glomerulopatia mais comum. Gesualdo et al¹¹ analisaram 14607 biópsias realizadas em 128 serviços de Nefrologia de diferentes regiões da Itália, indicadas predominantemente por síndrome nefrótica, síndrome nefrítica aguda e outras alterações urinárias. Nessa coorte, as glomerulopatias primárias predominaram em homens (64%) e as secundárias em mulheres (55%). A NIgA foi a glomerulopatia mais encontrada (39,3%), seguida de GESF (13%) e DLM (9%). A síndrome nefrótica foi a síndrome de apresentação mais comum na NM (44,1%), na GESF

(16,9%) e na DLM (16,7%). A NIgA se manifestou com síndrome nefrítica em 32,6% dos casos e as outras alterações urinárias em 59,7% deles. As glomerulopatias imuno-mediadas foram mais comuns em mulheres (72,5%), sendo a NL a forma mais prevalente. Um dado interessante é que no momento da biópsia renal, 77% e 61% dos pacientes com formas primárias e secundárias de glomerulonefrite (GN) tinham função renal normal, enquanto que insuficiência renal aguda foi mais presente quando a biópsia revelou nefrite túbulo-intersticial (52%) e doença renal crônica naqueles casos com doença vascular renal (47%).

Em um estudo da República Tcheca envolvendo o período de 1994 a 2011, Maixnerova et al¹² avaliaram 10.472 biópsias, também mostrando a nefropatia por IgA como a glomerulopatia primária mais frequente (37,4%), seguida da NM (13%) e da GESF (12,6%). A glomerulopatia secundária mais prevalente foi a NL (23,2%), seguida das nefropatias hereditárias (19,8%) e da VSAA (19,4%). A incidência de GN primária por milhão de população foi 30,9 (NIgA 11,6; NM 4,0) e das formas secundárias 18,1 (NL 4,0; VSAA 3,2). Nesse estudo a hematúria isolada foi a apresentação clínica predominante (75%) no período entre 2001 a 2011, seguida de outras alterações urinárias (59%), síndrome nefrótica (41%), síndrome nefrítica (34%), doença renal crônica avançada (29%) e insuficiência renal aguda (26%). A síndrome nefrótica foi mais comum nos casos de DLM (18%) e nefropatia por IgA (18%), seguido da NM (14%) e da GESF (14%).

Na Polônia, Perkowska-Ptasinska et al¹³ revisaram 9394 biópsias realizadas de 2009 a 2014, mostrando que NIgA foi a GN predominante (20%), seguida de GESF (15%) e de NM (10%). A apresentação clínica mais comum foi a proteinúria nefrótica (45,2%), seguida das anormalidades urinárias (38,3%), síndrome nefrítica (13,8%), e

da hematúria isolada (1,7%). Entre os pacientes com proteinúria nefrótica, os diagnósticos mais comuns foram NM (23,5%), AR (18,8%), e GESF (16,8%). A síndrome nefrítica foi a manifestação clínica predominante nos casos de VSAA (24,7%), GN crescêntica (20,4%) e NIgA (14%). Já os casos com outras alterações urinárias estavam relacionados na sua maioria à GESF (19,2%), NM (15,1%) e VSAA (12,3%).

Conde Olasagasti et al³² avaliaram 941 biópsias em Castilla-La Mancha (Espanha), entre 1994 e 2008. O principal achado histológico foi NL em 21,7% dos casos, seguido de GESF em 19%, sendo a glomerulopatia primária de maior prevalência nesse estudo. Seguiu-se NM (18,8%), GN rapidamente progressiva (16,5%), NIgA (14,6%) e a DLM (9,5%). Esse estudo diverge dos principais estudos europeus, que mostram a NIgA com uma frequência maior que a GESF no continente. Uma hipótese dos autores do estudo é que haveria uma menor indicação de biópsia em pacientes com NIgA naquela região quando o paciente apresentasse uma clínica sugestiva da doença como hematúria e proteinúria leve e função renal normal, sugerindo um melhor prognóstico em longo prazo.

Em um estudo de centro único feito no nordeste da Índia, Beniwal et al³³ analisou 702 biópsias renais realizadas entre 2008 e 2013, havendo mais homens (66%), média de idade de 30 anos, e predominância de GN primárias (79,4%) em relação às secundárias (14,5%). DLM foi o tipo mais comum (26,5%), seguido por NM (18,8%) e GESF (13,2%). Das formas secundárias, NL (52%), AR (41%) e DRD (4,4%) prevaleceram. O padrão nefrótico em indivíduos entre 20-39 anos foi na sua maioria decorrente de NM. Em outro centro da Índia, Bandi et al³⁴ registrou 924 biópsias entre 2004 e 2018, que também mostrou um predomínio de GN primárias

(66,8%), e confirmou a DLM como sendo a GN primária mais prevalente no país (22,9%). Neste trabalho a segunda e terceira causa de GN primária foram NIgA (21,3%) e NM (17%).

Em uma revisão sistemática que avaliou países árabes da Ásia e África³⁵ foram reunidos 36 trabalhos, observando um total de 10,727 biópsias de 11 países entre 1990 e 2018. Essa revisão mostrou GESF como a GN primária mais frequente (27%), e NL entre as GN secundárias (58%). Ao analisar as populações dos dois continentes, se observou que os países asiáticos tiveram um número maior de casos de NIgA. Entre as causas secundárias, se viu uma frequência maior de DRD na África, e de nefroesclerose hipertensiva (NH) na Ásia. Outra revisão sistemática³⁶ que avaliou apenas países africanos, entre 1980 e 2014, registrou 12093 biópsias de 13 países. Esse estudo mostrou DLM como a glomerulopatia primária mais frequente com 16,5% dos casos, seguido da GESF (15,9%), GNMP (11,8%), e NIgA (2,8%). Entre as causas secundárias, GN associada à hepatite B e NL foram as mais frequentes, com 8,4% e 7,7% dos casos respectivamente.

Um grande estudo conduzido por O'Saughnessy et al³⁷ avaliou 29 centros de nefropatologia em 4 continentes diferentes, envolvendo 42,603 casos. O estudo mostrou variações nas prevalências das glomerulonefrites entre as diferentes regiões. GESF foi a GN mais frequente nos EUA/Canada ao lado da DRD, com 19,1% dos casos cada uma. Na Europa e na Ásia NIgA foi o maior achado, com 22,1% e 39,5% dos casos respectivamente. Na América Latina a principal GN foi a NL com 38,1% dos casos, e entre as GN primárias a GESF com 15,8%. Ao analisar a prevalência por etnia de cada região, descreveram que os asiáticos biopsiados na América do Norte apresentaram uma frequência menor de NIgA em relação aos que

vivem na Ásia (27% contra 39,5%), e uma frequência maior de GESF, DLM e GNMP. Os latinos que vivem na América do Norte apresentaram mais DRD (17,4% contra 4,3%) e GESF (17,3% contra 11,8%), e menos NIgA (27,4% contra 40,5%), comparados com os que residem na América Latina. A variação da prevalência das doenças em indivíduos da mesma raça, que residem em países diferentes, evidencia como fatores ambientais podem interferir na prevalência das glomerulonefrites em cada região. A prevalência das glomerulopatias por continente descritas nesse estudo são mostradas na figura 3.



Figura 3. Prevalência das principais glomerulopatias por continente, segundo O'Saughnessy et al³⁷. Observa-se maior prevalência de nefropatia por IgA na Europa e na Ásia, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e nefrite lúpica na América Latina, e GESF e doença renal do diabetes na América do Norte.

O resumo de alguns dos principais registros de biópsias renais internacionais é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Dados de registros de biópsias renais de pacientes adultos com doenças glomerulares primárias e secundárias.

	EUA ¹⁹ (N=2.501)	Colômbia ³⁰ (N=12.613)	China ²⁴ (N=176.355)	Coréia do Sul ²⁷ (N=1.818)	República Tcheca ¹² (N=10.472)	Polônia ¹³ (N=9.394)
GN primárias						
GESF	973 (38,9%)	1.992 (20,1%)	7.777 (4,6%)	101 (5,6%)	723 (6,9%)	997 (15%)
NM	317 (12,7%)	1.483 (14,96%)	21.550 (12,6%)	223 (12,3%)	743 (7,1%)	744 (11,2%)
Doença de lesões mínimas	274 (11%)	343 (3,46%)	16.750 (9,8%)	282 (15,5%)	639 (6,1%)	368 (5,5%)
Nefropatia por IgA	255 (10,2%)	2.247 (22,67%)	41.348 (24,3%)	514 (28,3%)	2.150 (20,5%)	1.330 (20%)
GNMP	-	188 (1,9%)	17.825 (10,5%)	72 (4%)	334 (3,2%)	306 (4,6%)
GN secundárias						
Nefrite Lúpica	-	1.766 (17,8%)	15.094 (8,6%)	159 (8,7%)	745 (7,1%)	559 (8,4%)
Doença renal do diabetes	-	344 (3,47%)	2.787 (1,6%)	36 (2%)	425 (4,1%)	246 (3,7%)
Nefrosclerose	-	164 (1,65%)	-	-	390 (3,7%)	47 (1,7%)
Amiloidose e Disproteïnemias	-	90 (0,9%)	-	-	388 (3,7%)	299 (4,5%)
Vasculite Sistêmica	-	22 (0,22%)	-	-	959 (5,7%)	366 (5,5%)

EUA: Estados Unidos da América; GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa

2.2.1 Variação temporal das glomerulopatias em registros internacionais

É importante observar que há uma variação entre as prevalências das glomerulopatias, de acordo com o período e a região estudada. Essas alterações podem apontar para diversas mudanças temporais na população ao longo das décadas, como no seu perfil demográfico, nos hábitos de vida, no diagnóstico das glomerulopatias primárias e secundárias, e também na própria indicação da realização da biópsia renal.

Sim et al.¹⁹, por exemplo, observaram durante um período de 12 anos variações e um aumento no percentual de glomerulopatias na população americana. O maior deles foi nos casos de GESF, que foram de 1,6 casos por 100.000 pessoas/ano para 5,3 casos por 100.000 pessoas/ano, sendo esse aumento observado em todas as raças estudadas. Nesse estudo, a NIgA também teve um leve aumento de casos, enquanto que a DLM foi a única glomerulopatia primária que teve uma redução na sua proporção. A figura 4 descreve essa variação nas distribuições das glomerulopatias.

Outro estudo publicou as tendências de variação temporal e do perfil demográfico da divisão de Nefropatologia da Universidade de Chapel Hill na Carolina do Norte, referente ao diagnóstico da doença glomerular a partir de 21.374 biópsias renais, dividindo por 3 décadas (1986-1995, 1996-2005; 2006-2015)²¹. O perfil demográfico foi caracterizado por uma média de idade de 48 anos, 51% homens, 57% brancos, 38% negros, 2,8% latinos e 1,4% asiáticos. Observou-se um aumento significativo da frequência de glomeruloesclerose diabética em três décadas (5,5%, 11,4% e 19,1% respectivamente, com $p < 0,001$). A frequência de GESF inicialmente aumentou, mas posteriormente diminuiu (22,6%, 27,2% e 24,7%),

mesmo assim mantendo uma elevada prevalência entre as diferentes glomerulopatias. A frequência de NIgA e VSAA manteve-se estável, mas houve redução na prevalência de DLM, NM, GNMP e NL em todos os grupos demográficos, e mantendo a variação referente a idade, sexo e etnia.

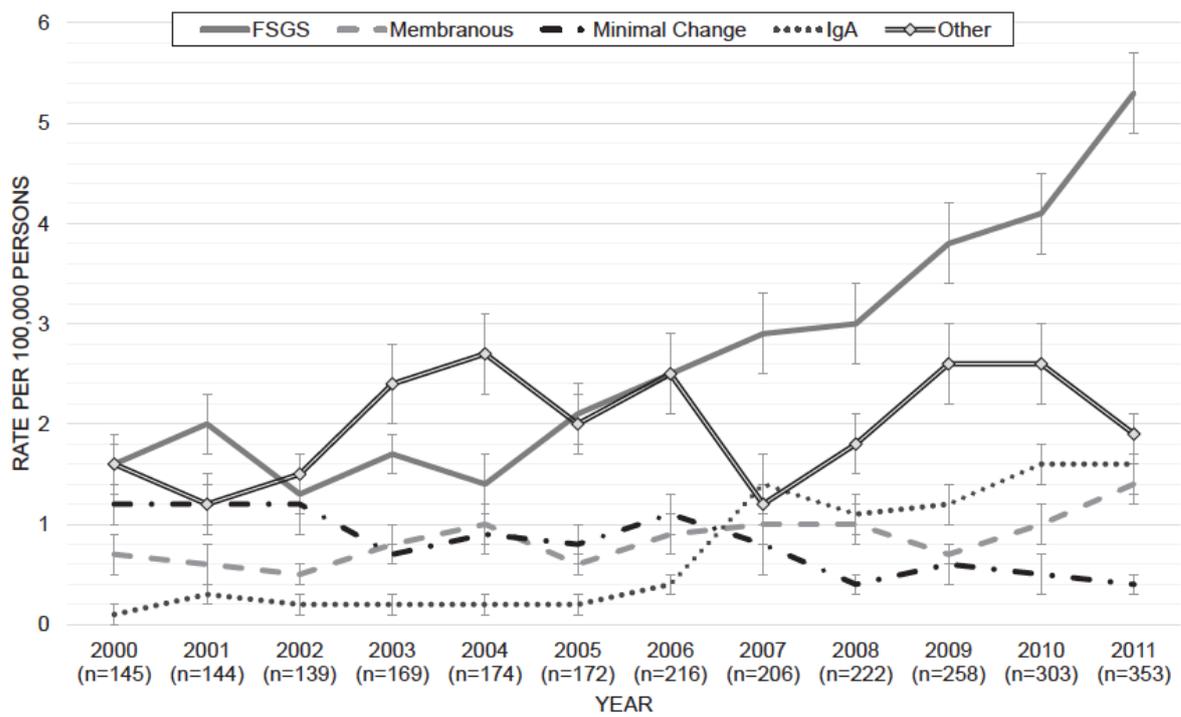


Figura 4. Distribuição das glomerulopatias primárias em 12 anos de observação. Glomeruloesclerose segmentar e focal e em menor grau nefropatia por IgA aumentaram ao longo do período, enquanto que doença de lesões mínimas e nefropatia membranosa permaneceram estáveis. A categoria “outros” refere-se a doenças glomerulares secundárias, como vasculite sistêmica associada ao ANCA, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite pós-infecciosa e doença de membrana fina (referência: Sim et al¹⁹).

No condado de Olmsted,, Minnesota, Swaminathan et al.²³ avaliaram as doenças glomerulares ao longo de 30 anos. Houve um aumento na incidência de todas as glomerulopatias em mais de 2 vezes ($p < 0,001$), e especificamente de GESF em 13 vezes ($p < 0,001$) e NIgA em 3 vezes ($p = 0,002$). O aumento de NM (2,5x) não foi significativo ($p = 0,13$). Considerando a última década, a glomerulopatia

mais prevalente foi a NIgA (25%), seguida de GESF (20%) e NM (11%), com taxas de incidência anuais de 2,1, 1,8 e 1,0 por 100.000/ano, respectivamente.

Já no Canadá, Cunningham et al³⁸ avaliaram as biópsias realizadas entre 1985 a 2015 no sul de Alberta, contabilizando 6434 casos. Foi observado um aumento no número de biópsias no período, e um aumento na média de idade dos pacientes biopsiados (42,5 anos entre 1985-1989, e 51,4 anos entre 2010-2014). Houve um aumento no número de casos de DRD, podendo estar relacionado ao aumento na prevalência do diabetes e/ou uma maior tendência a se biopsiar estes pacientes. O estudo também mostrou uma tendência de aumento progressivo nos casos de GESF e de GN pauci-imune.

Um estudo uruguaio³⁹ analisou 3390 biópsias entre 1990 e 2014. Também foi observado um aumento no número dos diagnósticos de glomerulopatias neste período. Dentre as glomerulonefrites primárias, foi descrito um aumento progressivo nos casos de NIgA, NM, NL e DRD. GESF foi a GN primária mais frequente até o período de 2000-2004, sendo NIgA a mais frequente após esse período. No estudo sul coreano de Chang et al²⁷ foram comparadas as taxas de incidência em dois períodos. Verificou-se que entre 1987-1991 e 2002-2006, a NIgA aumentou (25,6% para 34,5%), enquanto a DLM (23,2% para 7,0%) e a GNMP (6,7% para 1,7%) diminuiram significativamente ($p < 0,001$).

O estudo chinês de Yang et al²⁴ mostrou que a proporção de NIgA, GN mesangial proliferativa e GESF tendeu a redução (36,7% vs. 28,3%, 33,7% vs. 14,1%, e 7,0% vs. 2,1%), enquanto a proporção de NM e DLM tendeu a aumentar (8,2% vs. 16,3% e 1,4% vs. 16,4%). A proporção de NL reduziu (53,1% vs. 23,9%),

enquanto a da GN associada à hepatite B e da DRD aumentaram (2,7% vs. 12,4% e 6,2% vs. 8,8%). Esses dados são mostrados na figura 5.

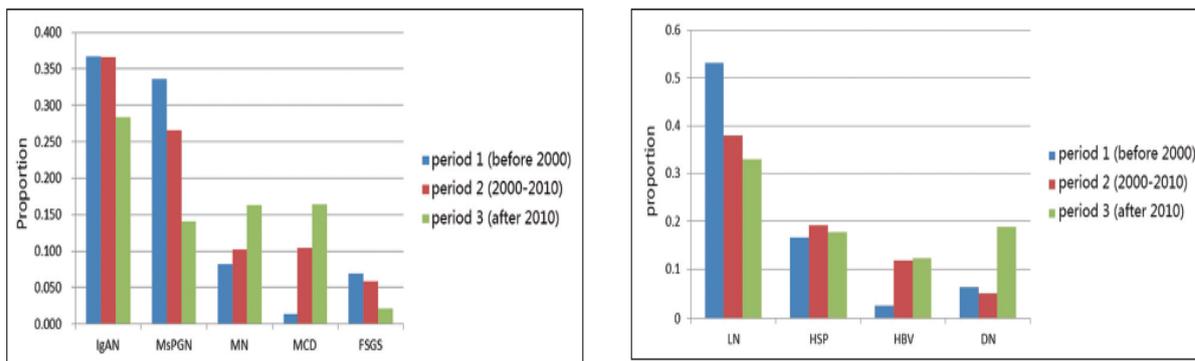


Figura 5. Variação das glomerulopatias primárias e secundárias, em que se observa uma redução na proporção de nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial proliferativa e glomeruloesclerose segmentar e focal, com um aumento nos casos de nefropatia membranosa e doença por lesões mínimas. Nas glomerulopatias secundárias houve redução nos casos de nefrite lúpica, e aumento da glomerulonefrite associada à hepatite B e da doença renal do diabetes (referencia: Yang et al²⁴).

Na Sérvia, Brkovic et al⁴⁰ avaliaram 665 biópsias renais entre os períodos de 1987 e 2014. Ao dividir entre dois períodos (1987-2006 e 2007-2014), observaram que a NM foi a glomerulopatia mais prevalente em ambos, tendo um aumento de casos estatisticamente significativo entre eles. Também houve redução nos casos de NL e GNMP entre os períodos. Bandi et al³⁴ descrevem 924 biópsias entre 2004 e 2018 na Índia, em que houve aumento nos casos de DLM comparando os períodos de 2004-2010 e 2011-2018, e uma redução nos casos de GESF nesse período, ambos estatisticamente significativos.

2.3 Registros nacionais de biópsias renais

No Brasil também existem registros consistentes de biópsias renais descrevendo o perfil histológico de diferentes patologias glomerulares, associadas à

glomerulopatias primárias, secundárias, NH e lesões túbulo-intersticiais e vasculares. O resumo desses estudos é apresentado na Tabela 3.

O registro mais robusto foi publicado em 2010 por Polito et al⁹ envolvendo várias regiões do Brasil e compondo assim um registro nacional. Os autores incluíram 9617 biópsias analisadas pelo mesmo patologista entre janeiro de 1993 e dezembro de 2007 na Universidade Federal de São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão. Desses casos, 4619 eram glomerulopatias primárias, sendo GESF a doença mais prevalente (24,6%). Em sequência, NM (20,7%), NIgA (20,1%) e DLM (4,2%). Nos casos de acometimento renal secundário, a NL predominou (45,5%) seguido pelas GNPI (18,9%), DRD (8,5%), nefroangioesclerose (7,3%), AR (4,8%) e vasculites (4,7%). Nos indivíduos idosos predominou a NM (13,4%) seguido da GESF (12,1%). A indicação clínica para a biópsia renal mais frequente em adultos foi síndrome nefrótica (34,3%), seguido por anormalidades urinárias assintomáticas (20,7%), insuficiência renal aguda (14,7%), insuficiência renal crônica (11,2%) e síndrome nefrítica (8,7%). Na população idosa, as segundas principais indicações foram a insuficiência renal aguda e a doença renal crônica (16,8% ambas). Esse estudo envolveu biópsias de todas as regiões do Brasil, conseguindo analisar a prevalência das glomerulopatias por região. Foi observado que a GESF é a glomerulopatia mais encontrada no Nordeste, no Centro Oeste e no Sudeste, enquanto a NIgA é a mais frequente na região Sul, e a NM no Norte. Ao longo de três períodos (1993-1997, 1998-2002 e 2003-2007) houve aumento significativo na prevalência de NIgA e GESF ($p < 0,05$), redução da DLM ($p < 0,05$), e mantendo-se estável a NM e a GNMP.

O registro paulista de biópsias renais¹⁸ foi publicado em 2006, relatando as glomerulopatias referentes a 2086 biópsias, do período de 1999 a 2005 (Tabela 3). A média de idade dos pacientes foi 34,5 anos, sendo as formas primárias mais comuns em homens (55,1%) e as secundárias em mulheres (71,8%). Síndrome nefrótica foi mais prevalente como apresentação clínica, e a hipertensão arterial foi descrita em 55,5% dos casos. GESF foi a patologia mais prevalente (29,7%), seguida de NM e NIgA. NL foi relatada em 66,2% das formas secundárias, e em ordem decrescente, GNPI, DRD e DisP.

No registro de Pernambuco envolvendo 670 biópsias renais representando o nordeste do Brasil, Queiroz et al¹⁷ descreveram o perfil, as características clínicas e a resposta ao corticosteroide em 168 pacientes. Assim como no estudo paulista, a GESF foi a lesão mais encontrada (19,6% dos casos), seguido pela DLM (17,9%), NM (16,7%) e NL (11,9%). A apresentação clínica mais frequente foi a síndrome nefrótica (67,3%) seguida da insuficiência renal (17,9%). A doença glomerular com maior taxa de remissão parcial ou completa ao corticosteroide foi a DLM, com 92%. Esse estudo também mostrou que o grau de fibrose intersticial e atrofia tubular é um preditor de resposta desfavorável ao tratamento.

Outros três registros merecem citação. Em 2008, Aparecida et al⁴¹ publicaram o perfil das doenças glomerulares na Zona da Mata Mineira a partir de 126 biópsias de rins nativos registradas em 10 anos de seguimento (1996-2006). Novamente a síndrome nefrótica prevalece como a apresentação clínica mais comum (55,2%), seguida pelas anormalidades urinárias assintomáticas (28,8%). Houve predomínio de GESF (40,8%) e NL (80,7%) nas formas de GN primárias e secundárias, respectivamente. Dano crônico representado por fibrose intersticial, atrofia tubular e

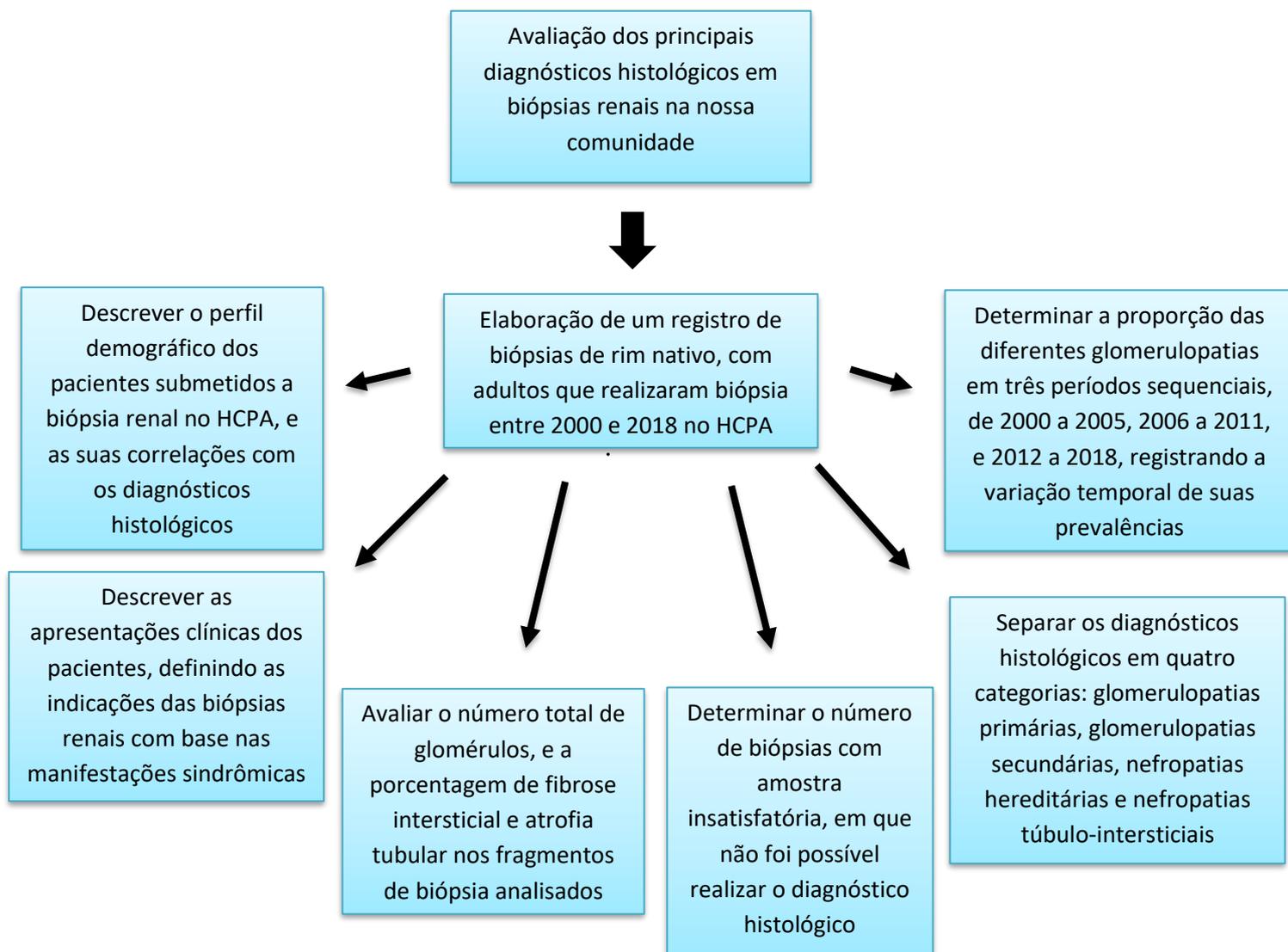
glomeruloesclerose esteve presente em 56,3% dos casos, e foi associado a menores taxas de filtração glomerular. Em 2017 foram publicados os registros de Salvador e de Curitiba. No registro baiano⁴², foram incluídas 971 biópsias de pacientes adultos, reproduzindo os dados anteriores em que GESF e NL foram as formas mais prevalentes, embora com uma tendência a redução de GESF ($p < 0,05$) e com aumento de NL ($p < 0,001$) e NM ($p < 0,005$) no período de 2003 a 2015. No registro de Curitiba¹⁶ 131 biópsias foram incluídas, sendo validadas 128. A média de idade foi 43 anos em homens e 38 anos em mulheres. A indicação clínica para a realização da biópsia mostrou síndrome nefrótica em 49,5% dos casos, e em sequência insuficiência renal aguda (17,7%), insuficiência renal crônica (15,1%) e síndrome nefrítica com apenas 8%. Novamente, GESF (30,7%) e NM (25,6%) predominaram dentre as glomerulopatias primárias, e NL (49,2%) foi o maior achado nas formas secundárias (Tabela 3). Chama a atenção nesse registro que em 61,2% dos casos uma doença secundária foi detectada, sendo as formas primárias identificadas em 33,6% dos casos.

Tabela 3. Dados dos registros brasileiros de biópsias renais de pacientes adultos com doenças glomerulares primárias, secundárias e outras patologias.

	Registro Nacional ⁹ (N=9617)	Registro de São Paulo ¹⁸ (N=2086)	Registro Baiano ⁴² (N=971)	Registro de Pernambuco ¹ ⁷ (N=670)	Registro de Minas Gerais ⁴¹ (N=126)	Registro do Paraná ¹⁶ (N=128)
Glomerulonefrites primárias						
Síndrome nefrótica	4619 (51%)	1131 (54,2%)	400 (44%)	382 (58%)	76 (60,3%)	43 (33,6%)
GESF	1135 (24,6%)	336 (29,7%)	222 (23%)	164 (43%)	31 (40,8%)	12 (27,9%)
NM	957 (20,7%)	234 (20,7%)	106 (11%)	59 (15%)	11 (14,5%)	11 (25,5%)
DLM	717 (15,5%)	103 (9,1%)	25 (3%)	52 (14%)	10 (13,2%)	4 (9,3%)
Nefropatia por IgA	928 (20,1%)	201 (17,8%)	50 (5%)	36 (9%)	16 (21,1%)	3 (7%)
GNMP	193 (4,2%)	79 (7%)	69 (7%)	34 (9%)	2 (2,6%)	6 (13,9%)
Outras	689 (14,9%)	178 (15,7%)	104 (11%)	37 (10%)	6 (7,8%)	7 (16,4%)
Glomerulonefrites secundárias						
Prevalência	2109 (22,6%)	713 (34,2%)	273 (28%)	281 (42%)	50 (39,7%)	78 (61,2%)
Nefrite lúpica	892 (42,3%)	472 (66,2%)	249 (91%)	189 (67%)	21 (42%)	35 (44,8%)
GNPI	430 (20,4%)	89 (12,5%)	31 (11%)	28 (10,4%)	6 (12%)	4 (5,1%)
DRD	213 (10,1%)	44 (6,2%)	-	-	1 (2%)	9 (11,5%)
Nefroesclerose	168 (8%)	-	25 (9%)	-	6 (12%)	5 (6,4%)
Amiloidose DisP	126 (6%)	35 (4,9%)	15 (5%)	8 (3%)	1 (2%)	-
Vasculite	75 (3,6%)	22 (3,2%)	17 (6%)	20 (7%)	4 (8%)	2 (2,5%)
Outras	-	52 (7%)	27 (9%)	-	11 (22%)	-
Lesões TI ou Vasculares	2889 (26,4%)	242 (11,6%)	-	36 (13%)	-	7 (5,2%)

GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal; NM: nefropatia membranosa; DLM: doença por lesões mínimas; GNMP: glomerulonefrite membranoproliferativa; GNPI: glomerulonefrite pós-infecciosa; DRD: doença renal do diabetes; DisP: disproteinemias; TI: tubulointersticiais

3. MARCO CONCEITUAL E DESENHO DO ESTUDO



No Rio Grande do Sul não existem registros de biópsias renais, e nesse contexto desenvolvemos um estudo que correlacionou diagnósticos histopatológicos com o perfil demográfico, as formas de apresentação clínica e as manifestações sindrômicas das doenças glomerulares que indicaram a biópsia, estabelecendo um diagnóstico etiológico das formas primárias, secundárias, túbulo-intersticiais e genéticas. Considerou-se primordial determinar a variação temporal das patologias renais ao longo de 18 anos para estabelecer as diferenças de suas frequências em três períodos. A representatividade das biópsias, relativa ao número total de glomérulos, assim como biópsias insatisfatórias, foram descritas para determinar a eficácia da punção-biópsia renal, comparando os serviços de Nefrologia e Radiologia que realizam o procedimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4. JUSTIFICATIVA

A biópsia renal é um procedimento imprescindível para definição do diagnóstico etiológico da doença glomerular, quer seja ela um processo primário, intrínseco ao rim, ou uma manifestação de uma doença sistêmica, que causa dano renal secundário em meio a múltiplas manifestações de órgãos alvo. Como foi evidenciado nos diferentes estudos que organizaram registros de biópsias renais em diversos centros ao redor do mundo, o perfil dos achados histológicos nas biópsias renais pode variar conforme a região estudada, o centro de Nefrologia e de Patologia envolvidos, fatores demográficos como sexo, idade e etnia, aspectos genéticos, e mesmo critérios utilizados para indicar a biópsia renal.

Nesse contexto, é fundamental estudar o perfil epidemiológico de cada região do Brasil, para melhor entender a distribuição das glomerulopatias primárias, secundárias, doenças túbulo-intersticiais e nefropatias hereditárias, e assim realizar um tratamento clínico adequado à doença específica. Por isso estudos mostrando a prevalência e os tipos de glomerulopatias, suas apresentações clínicas e a variação desses índices ao longo dos anos, devem gerar registros confiáveis nos centros que estudam e tratam as doenças glomerulares.

O Rio Grande do Sul possui diversas etnias, provenientes de imigrações vindas de diversas partes do mundo, como Portugal, Itália, Alemanha, África e Ásia. Essa variação étnica, junto com a grande miscigenação que caracteriza a população brasileira, faz com que tenhamos diferentes expressões das doenças na população.

No Brasil, o estudo realizado por Polito et al⁹ descreveu os achados de biópsias renais de diversos estados brasileiros, concentrando-se em São Paulo, e

mostrando as diferenças entre essas regiões. Porém esse estudo foi realizado em um único centro, e reuniu biópsias de diferentes pequenos centros ao redor do país que não possuem serviço de Patologia ou mesmo um nefropatologista para fazer uma análise histológica acurada e confiável. Centros grandes com serviço de Patologia como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre não foram incluídos, o que faz com que o estudo referido não represente adequadamente a nossa população.

Até o momento não há nenhum estudo descrevendo os principais achados das biópsias renais no Rio Grande do Sul. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um hospital terciário, sendo referência em glomerulopatias na região. Estudar a população que é submetida à biópsia renal no nosso meio é fundamental para entender a prevalência das patologias, as apresentações clínicas mais frequentes, a sua variação ao longo do tempo, e a relação entre os achados clínicos e histológicos. Propomos nesse estudo a criação de um registro próprio de biópsias renais do HCPA ao longo de 18 anos, descrevendo as características procedentes desse hospital terciário de grande abrangência local e regional.

5. OBJETIVOS

5.1 Primário

Correlacionar o perfil demográfico, a apresentação clínica e laboratorial, e o diagnóstico histopatológico dos indivíduos adultos que realizaram biópsia de rim nativo no período de 2000 a 2018 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.2 Secundários

5.2.1. Descrever o perfil demográfico dos pacientes submetidos a biópsia renal no HCPA.

5.2.2. Separar os diagnósticos histológicos em quatro categorias: glomerulopatias primárias, glomerulopatias secundárias, doenças túbulo-intersticiais e nefropatias hereditárias, descrevendo a prevalência de cada patologia.

5.2.3. Descrever as apresentações clínicas e laboratoriais dos pacientes, definindo as indicações das biópsias renais com base nas manifestações sindrômicas, e estabelecendo as correlações entre os dados clínicos e as glomerulopatias primárias e secundárias.

5.2.4. Avaliar o número total de glomérulos na microscopia óptica e na imunofluorescência, e a porcentagem de fibrose intersticial e atrofia tubular nas biópsias renais.

5.2.5. Determinar o número de biópsias com amostra insatisfatória, em que não foi possível se realizar o diagnóstico histológico.

5.2.6. Determinar a proporção das diferentes glomerulopatias em três períodos sequenciais, de 2000 a 2005, 2006 a 2011, e 2012 a 2018, registrando a variação temporal e as mudanças de suas prevalências ao longo dos três períodos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neves PDM, Sesso R, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191–200.
2. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol.* 1989;9(4):309-315.
3. Kitterer D, Gürzing K, Segerer S, et al. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2015;84(6):311-322.
4. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in 2015 - From epidemiology to evidence-based indications. *Am J Nephrol.* 2016;43(1):1-19.
5. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, et al. The prognostic value of histopathologic lesions in native kidney biopsy specimens: Results from the Boston kidney biopsy cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2213-2224.
6. Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S, Bozic B, Galesic Ljubanovic D, Galesic K. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1577-1587.
7. Quirós Ganga PL, Ceballos M, Remón C, et al. Study of the biopsied nephrotic syndrome for 20 years in the Cadiz Bay Area: Histological correspondence, renal prognosis and clinical prognostic factors. *Nefrologia.* 2005;25(2):147-154.
8. Rosenberg H. Primary nephropathy due to mesangial deposits of IgA (Berger's disease). *Rev Med Chil.* 1990;118(2):125-133.
9. Polito MG, De Moura LAR, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: Clinical and pathological patterns based on 9617

- native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):490-496.
10. Turner MW, Hutchinson TA, Barre PE, Prichard S, Jothy S. A prospective study on the impact of the renal biopsy in clinical management. *Clin Nephrol*. 1986;26(5):217-221.
 11. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66(3):890-894.
 12. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J, et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994–2011. *J Nephrol*. 2014;28(1):39-49.
 13. Perkowska-Ptasinska A, Bartczak A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:209-218.
 14. Ferraz FHRP, Martins CGB, Cavalcanti JC, et al. Profile of glomerular diseases in a public hospital of Federal District, Brazil. *J Bras Nefrol órgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2010;32(3):249-256.
 15. Costa DM, Valente LM, Gouveia PA, et al. Comparative analysis of primary and secondary glomerulopathies in the northeast of Brazil: data from the Pernambuco Registry of Glomerulopathies - REPEG. *J Bras Nefrol*. 2017;39(1):29-35.
 16. Crensiglova C, Rehme BB, Kinasz LRS, Chula DC, Nascimento MM, Soares MFS. Frequency and clinical histological analysis of glomerular diseases in a tertiary hospital in southern Brazil. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):42-48.
 17. Queiroz AL, Barreto DMS, Silva Junior GB, et al. Pattern, clinical features and

- response to corticoids of glomerular diseases in a Brazilian population. An analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2014;133(1):43-50.
18. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3098-3105.
 19. Sim JJ, Batech M, Hever A, et al. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(4):533-544.
 20. Murugapandian S, Mansour I, Hudeeb M, et al. Epidemiology of glomerular disease in southern Arizona review of 10-year renal biopsy data. *Med (United States)*. 2016;95(18):e3633.
 21. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the southeastern United States, 1986–2015. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):614-623.
 22. Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome nefrótica primária em adultos: estudo de coorte com seguimento de 17 anos. *J Bras Nefrol*. 2008;30(supl:47A):2008.
 23. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):483-487.
 24. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, Chen DP, Li WG. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(6):731-735.
 25. Chiu HF, Chen HC, Lu KC, Shu KH. Distribution of glomerular diseases in

- Taiwan: Preliminary report of National Renal Biopsy Registry-publication on behalf of Taiwan Society of Nephrology. *BMC Nephrol.* 2018;19(1).
26. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al. Japan renal biopsy registry: The first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15(4):493-503.
 27. Chang JH, Kim DK, Kim HW, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: A review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2406-2410.
 28. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):647-651.
 29. Arias LF, Henao J, Giraldo RD, Carvajal N, Rodelo J, Arbeláez M. Glomerular diseases in a Hispanic population: Review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(3):140-144.
 30. Barrera-Herrera LE, López Panqueva R, Flórez Vargas AA, Andrade Pérez RE. The spectrum of glomerular disease between the years 2003 and 2015 in Columbia: A review of 12,613 cases. *Rev Esp Patol.* 2017;50(1):3-7.
 31. Soyibo AK, Shah D, Barton EN, Williams W, Smith R. Renal histological findings in adults in Jamaica. *West Indian Med J.* 2009;58(3):265-269.
 32. Conde Olasagasti JL, Acevedo Ribó M, Roca Muñoz A, et al. Study of glomerulonephritis evolution in Castilla-La Mancha (GLOMANCHA) between 1994 and 2008. *Nefrología.* 2016;36(3):237-242.
 33. Beniwal P, Pursnani L, Sharma S, et al. A clinicopathologic study of glomerular disease: A single-center, five-year retrospective study from Northwest India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(5):997-1005.

34. Bandi VK, Nalamati A, Kasinaboina B, Chundru SS. Epidemiologic data of biopsy-proven renal diseases: Experience from a single center in South India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(2):478-491.
35. Alwahaibi NY, Al Issaei HK, Al Dhahli BS. Spectrum of glomerular diseases in Arab countries: A systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(6):1256-1266.
36. Okpechi IG, Ameh OI, Bello AK, Ronco P, Swanepoel CR, Kengne AP. Epidemiology of histologically proven Glomerulonephritis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3).
37. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):661-669.
38. Cunningham A, Benediktsson H, Muruve DA, Hildebrand AM, Ravani P. Trends in Biopsy-Based Diagnosis of Kidney Disease: A Population Study. *Can J Kidney Heal Dis.* 2018;5.
39. Garau M, Cabrera J, Ottati G, et al. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One.* 2018;13(10).
40. Brkovic V, Milinkovic M, Kravljaca M, et al. Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time? *Pathol Res Pract.* 2018;214(10):1632-1637.
41. Aparecida P, Barros W, Bastos MG, Carlos L. Estudo das Doenças Glomerulares na Zona da Mata Mineira. *J Bras Nefrol.* 2008;30(1):15-21.
42. Dos-Santos WLC, Sweet GMM, Azevêdo LG, et al. Current distribution pattern

of biopsy-proven glomerular disease in Salvador, Brazil, 40 years after an initial assessment. *J Bras Nefrol.* 2017;39(4):376-383.

7. ARTIGO

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças glomerulares são uma das principais causas de doença renal crônica terminal no mundo, e envolvem um espectro variado de diversas doenças, levando a diferentes tipos de acometimento renal e diferentes formas de tratamento. A possibilidade de se estabelecer um diagnóstico etiológico pela biópsia renal percutânea, oriundo do diagnóstico estabelecido pela microscopia óptica e pela imunofluorescência, permite a indicação do tratamento específico da doença que gerou o quadro clínico, laboratorial e morfológico do paciente, envolvendo ou não o uso de drogas imunossupressoras. Nesse contexto, a biópsia renal define uma doença glomerular primária ou secundária, uma doença genética, uma doença túbulo-intersticial, embora em alguns casos apresente alterações inespecíficas, sem um diagnóstico que possa definir uma etiologia e um tratamento apropriado.

Como foi evidenciado nos diferentes estudos que organizaram registros de biópsias renais em diversos centros ao redor do mundo, o perfil dos achados histológicos pode variar conforme a região estudada, o centro de Nefrologia e de Patologia envolvidos, e também estar associado a fatores demográficos como sexo, idade e etnia, aspectos genéticos, e mesmo a diferentes critérios utilizados para indicar a biópsia renal.

Fatores ambientais e a variação temporal na incidência e na prevalência das glomerulopatias ao longo dos anos vem influenciando as indicações da biópsia renal, com variação significativa nas frequências das glomerulopatias primárias e secundárias, nas doenças genéticas e doenças túbulo-intersticiais ao longo das últimas décadas.

Esse estudo foi o primeiro registro de biópsias renais do Rio Grande do Sul, em que foram avaliadas 1051 biópsias renais em um centro terciário, que atende um grande número de pacientes portadores de glomerulopatias nas suas diferentes formas de apresentação. É fundamental que os dados histológicos sejam coletados, para assim indicar um diagnóstico etiológico e permitir o tratamento adequado visando o controle clínico, laboratorial e uma evolução favorável dos pacientes que respondem total ou parcialmente ao tratamento imunossupressor da sua doença de base. Igualmente, essas informações são críticas para o entendimento das prevalências das doenças glomerulares e túbulo-intersticiais em nossa população, da sua demografia, manifestação clínica, laboratorial e da sua correlação com as síndromes clínicas de apresentação, e também da sua distribuição por idade e variação temporal ao longo dos anos. Esses dados, em conjunto com diversos outros registros que vem sendo coletados ao redor do mundo, ajudam a entender o comportamento das glomerulopatias, e servem de base para futuras pesquisas sobre a fisiopatologia, o diagnóstico clínico e o tratamento específico dessas doenças.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido à heterogeneidade da população brasileira, não é claro o quanto a distribuição geográfica, étnica, sócio-econômica e ambiental pode afetar a prevalência das diferentes glomerulopatias. O Brasil possui uma variedade muito significativa em relação a esses parâmetros, em que estados e algumas regiões se assemelham a países desenvolvidos, enquanto que outras regiões se enquadram no perfil de países em desenvolvimento.

A organização, a análise e a publicação de registros de biópsias renais tem sido alvo de diferentes centros do Brasil, desde a década de 2000. Dessa forma, produzimos em nosso meio um registro de biópsias renais a partir de um banco de dados desenvolvido no Serviço de Nefrologia e Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ao longo das últimas duas décadas.

Como perspectiva futura, acreditamos ser fundamental o acompanhamento seriado das doenças glomerulares na nossa região ao longo dos próximos anos, para identificar modificações nas prevalências das formas primárias, secundárias, túbulo-intersticiais e genéticas. Além disso, as informações coletadas em nosso banco de dados podem ser utilizadas para outras análises, que não foram realizadas no presente estudo. Consideramos que todos os dados demográficos, clínicos, laboratoriais, histopatológicos e a evolução dos pacientes com as diferentes formas de doença glomerular podem ser incluídos em estudos com maior abrangência e complexidade, em conjunto com outras instituições do Rio Grande do Sul, do Brasil e de países externos dos diversos continentes.

10. ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DE BIÓPSIA RENAL: RIM NATIVO

Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

1. Preparo para a biópsia renal

- a) Anamnese e exame físico completos.
- b) Pressão arterial controlada (< 140/90 mmHg).
- c) Ausência de infecção na pele por onde será feita a biópsia.
- d) Ausência de infecção renal/peri-renal.
- e) Laboratório (mínimo): hemograma, plaquetas, TP/INR, KTTTP, creatinina, glicemia, EQU, urocultura com teste.
- f) Imagem renal: ecografia de vias urinárias.
- h) Suspensão de drogas que afetam a coagulação: AAS, dipiridamol, clopidogrel, AINEs: mínimo 7 dias antes e 2 dias após o procedimento; heparina: suspender 24 horas antes e reiniciar 24 horas após o procedimento; warfarin ou coumarínico: suspender o anticoagulante oral visando o INR < 1,2, ou usar vitamina K se a biópsia é urgente, e recomeçar o anticoagulante 2-3 dias após o procedimento.
- i) Fazer DDAVP sempre que houver insuficiência renal (creatinina ≥ 2 mg/dl): DDAVP 0,3 μ g/kg em 250 ml de SF em 30 minutos, infundidos 1 hora antes da biópsia renal (Desmopressina: ampola de 1 ml com 4 μ g; 0,25 ml = 1 μ g).

j) Fazer hemodiálise nos pacientes em diálise regular no dia anterior, e se for no dia da biópsia fazer sem anticoagulante.

l) Entregar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no dia da marcação da biópsia e esclarecer dúvidas ao paciente e seus familiares.

2. Técnica da biópsia renal

1. Jejum de 6 horas antes da biópsia.

2. Providenciar o material da Patologia (formalina tamponada para o anátomo-patológico, papel alumínio, frasco com OCT e térmica com nitrogênio líquido (-70° C) para a imunofluorescência, cordão, etiquetas de identificação).

3. Avaliar a necessidade de sedativo e se necessário administrar diazepam 10 mg por via oral.

4. Deitar em decúbito ventral com travesseiro dobrado sob o abdômen.

5. Realizar a ecografia (aparelho Philips) para localizar o pólo inferior do rim esquerdo (preferencialmente) ou direito, e marcar o ponto na pele para anestesia, preferencialmente abaixo do gradil costal.

6. Antissepsia com clorhexidine (mínimo 3 limpezas).

7. Infiltrar hidrocloreto de lidocaína 1% sem vasoconstrictor na pele, subcutâneo, músculo quadrado lombar e fáscia transversalis. Em indivíduos obesos ou com rim profundo utilizar agulha longa de punção lombar para anestésiar os planos profundos. O trajeto da anestesia deve ser na mesma inclinação em que a agulha

será inserida, previamente determinado pela inclinação do transdutor que localizou o ponto para a punção.

8. Utilizar pistola automática (Magnum Pro Mag™, ou Manan™, ou Bip™) com agulha 16 G.

9. Após fazer mínima incisão com a lâmina de bisturi n.º. 11, suficiente para a agulha perfurar o plano da pele, inserir a agulha sob orientação ecográfica direta passando lentamente por todos os planos até atingir a cápsula de Gerota do rim. Após ultrapassar a fáschia transversalis, só introduzir a agulha em inspiração interrompida. Verificar se a ponta da agulha encosta e rebaixa o pólo renal.

10. Realizar a biópsia em inspiração interrompida e retirar 2 fragmentos do rim, um para o anátomo-patológico (AP) e outro para imunofluorescência (IF). Verificar a presença de glomérulos no fragmento com microscópio simultaneamente, e se não houver ou ter muito poucos, tirar um outro fragmento. Para ME (terceiro fragmento) colocar o fragmento em glutaraldeído a 2,5%.

11. O fragmento do AP quando colocado na formalina tamponada deve afundar imediatamente. Se isso não ocorre é possível tratar-se de gordura ou outro tecido que não o rim, e um novo fragmento deve ser retirado. Se o fragmento for <0,5 cm remover outro fragmento.

12. Colocar o fragmento da IF em OCT (Tissue Tek™) em papel alumínio, embrulhá-lo e fechá-lo com cordão, colocando-o no nitrogênio líquido (-70° C).

13. Fazer ecografia de controle no rim biopsiado para pesquisa de coleção peri-renal (hematoma).

14. Fazer um curativo no local da punção com gaze e Micropore™.

3. Monitorizar complicações da biópsia renal

Sangramento, microhematúria, macrohematúria, redução da hemoglobina em 1 g/dl ou mais, hipotensão, necessidade de transfusão, cirurgia para controle do sangramento, dor, fístula arteriovenosa, infecção de tecidos moles peri-renais, punção inadvertida do fígado, pâncreas ou baço.

ANEXO 2

STROBE Statement – checklist de itens a serem incluídos em estudos observacionais.

	Item No	Recommendation	
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Págs.48-49
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Págs.48-49
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Págs.50-51
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Pág.51
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Pág.52
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Pág.52
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	Pág.52
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Págs.52-55
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Págs.52-55

Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Págs.52-55
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Págs.52-55
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Págs.52-53
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Págs.55-56
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	Págs.55-56
		(c) Explain how missing data were addressed	Págs.55-56
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	Págs.55-56
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	Págs.55-56
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	Págs.56-60
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Págs.56-60
		(c) Consider use of a flow diagram	-
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Págs.56-60
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Págs.56-60
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	-

Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	-
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	-
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	Págs.56-60
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Págs.56-60
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	Págs.56-60
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Págs.56-60
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Págs.56-60
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Págs.60-65
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Pág.65
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Págs.60-65
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Págs.60-65
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Pág.66

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.