

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 hematúria, e com frequência proteinúria e perda de função renal, está associada à NlgA⁸. A GNPI a e 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 hematúria, 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) hematúria 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.

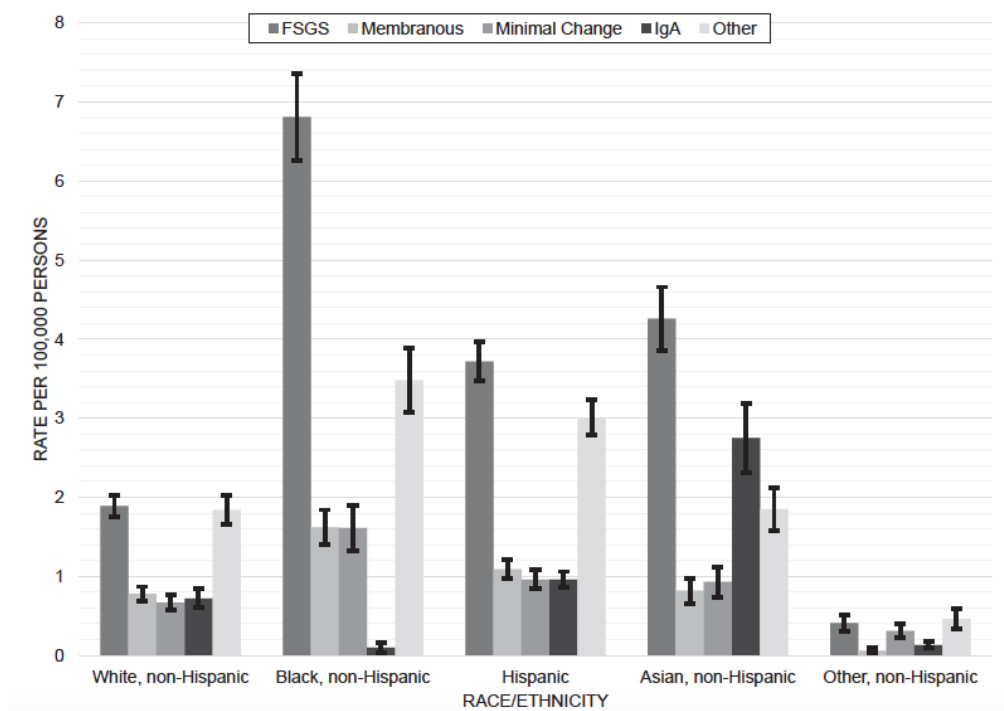


Figura 1. Taxas médias anuais ajustadas por idade e sexo para as glomerulopatias primárias mais comuns, distribuídas por raça e etnia, entre 2000 a 2011. Glomeruloesclerose segmentar e focal predominou em negros, hispânicos e asiáticos, e nefropatia por IgA foi mais prevalente em asiáticos. As taxas das glomerulopatias por 100,000/pessoas/ano nas diferentes raças e grupos étnicos tiveram distribuição semelhante durante todo o período (referência: Sim et al ¹⁹).

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 nefrótica 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/Canadá 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.

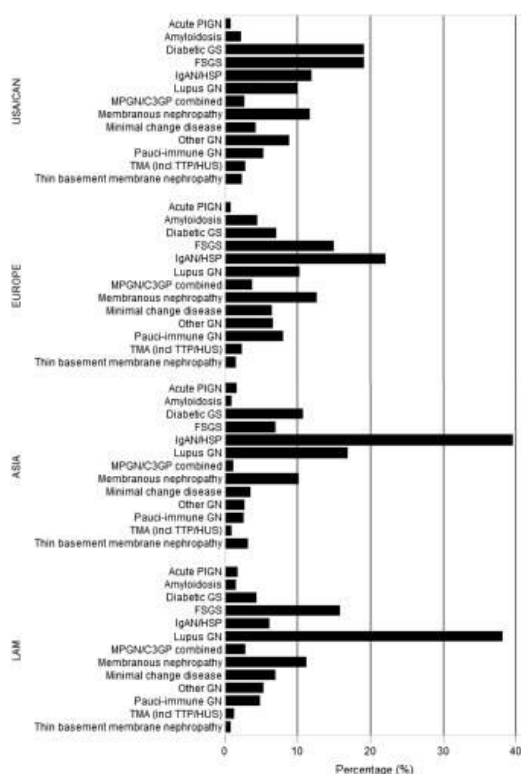


Figura 3. Prevalência das principais glomerulopatias por continente, segundo O'Saughnessy et al³⁷. Observa-se maior prevalência de nefropatia por IgA na Europa e na Ásia, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e nefrite lúpica na América Latina, e GESF e doença renal do diabetes na América do Norte.

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.

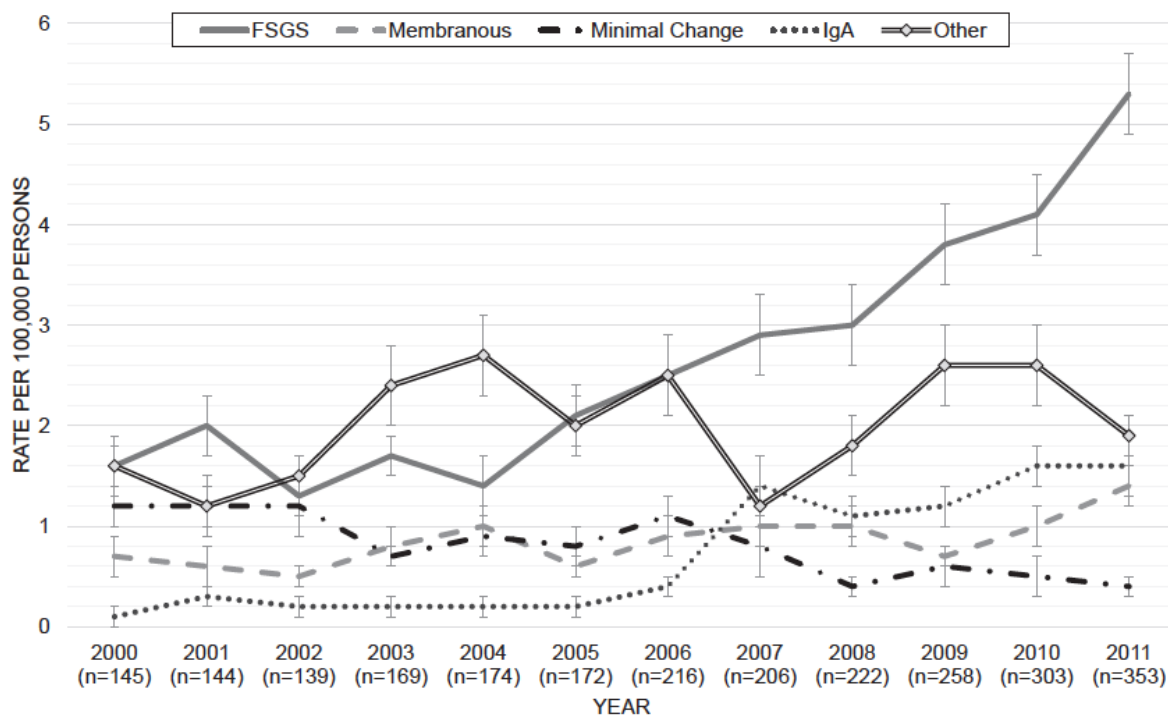


Figura 4. Distribuição das glomerulopatias primárias em 12 anos de observação. Glomeruloesclerose segmentar e focal e em menor grau nefropatia por IgA aumentaram ao longo do período, enquanto que doença de lesões mínimas e nefropatia membranosa permaneceram estáveis. A categoria “outros” refere-se a 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.

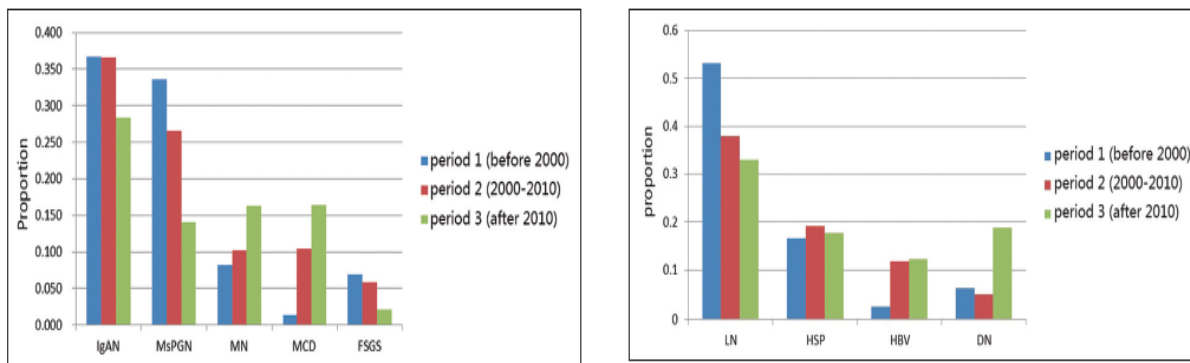


Figura 5. Variação das glomerulopatias primárias e secundárias, em que se observa uma redução na proporção de nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangial proliferativa e glomeruloesclerose segmentar e focal, com um aumento nos casos de nefropatia membranosa e doença por lesões mínimas. Nas glomerulopatias 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

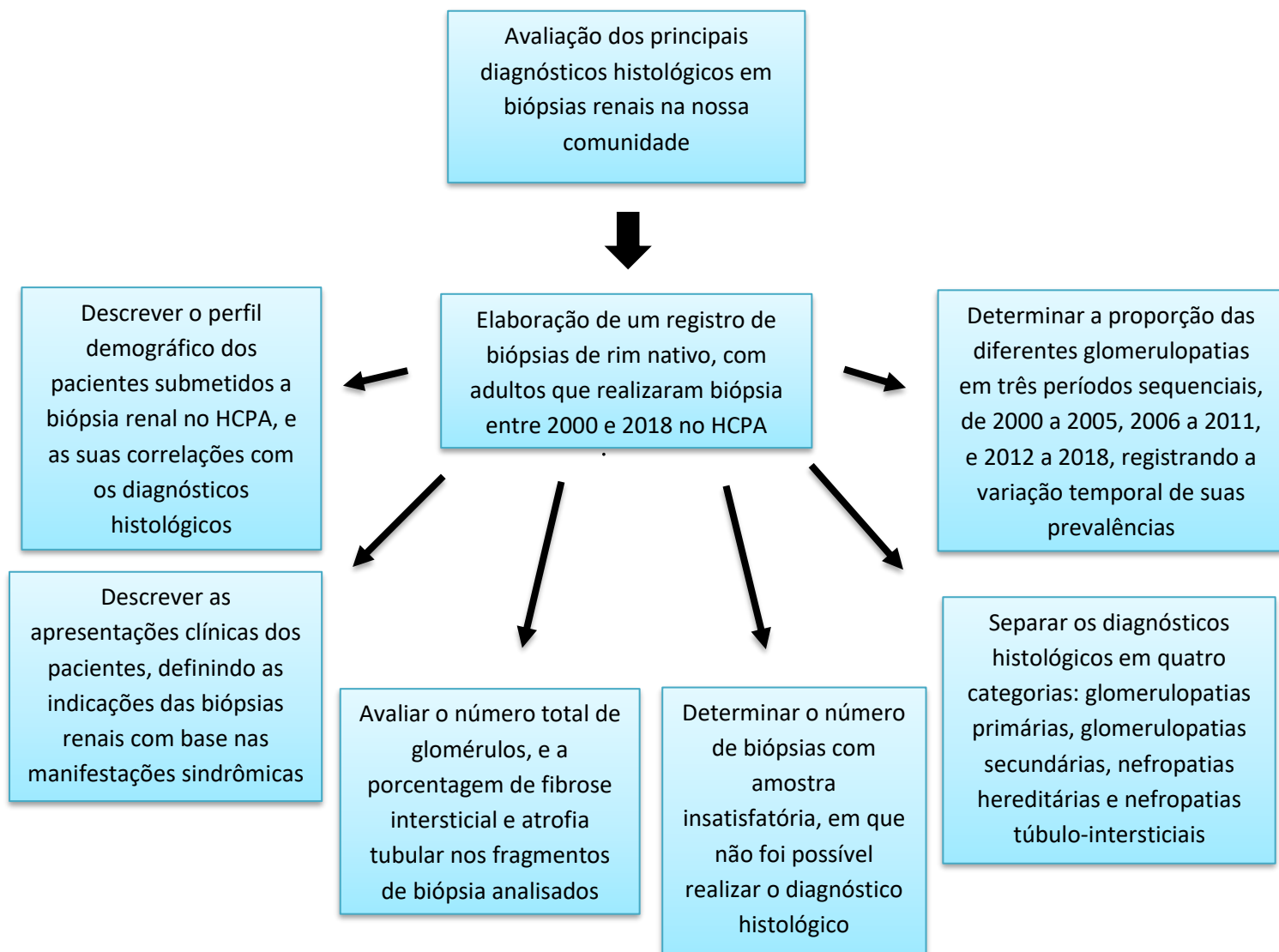
glomeruloesclerose esteve presente em 56,3% dos casos, e foi associado a menores taxas de filtração glomerular. Em 2017 foram publicados os registros de Salvador e de Curitiba. No registro baiano⁴², foram incluídas 971 biópsias de pacientes adultos, reproduzindo os dados anteriores em que GESF e NL foram 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

The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Diseases in a Tertiary Hospital in Southern Brazil

Thomé GG¹, Bianchini T¹, Bringhenti RN², Schaefer PG², Barros EJJ¹, Veronese FV¹

¹Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Division of Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence to: Gustavo Gomes Thomé. Division of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350, Ramiro Barcelos St., Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail address: gthome@hcpa.edu.br

The article will be submitted to BMC Nephrology

ABSTRACT

Background: The prevalence and distribution of glomerular diseases differs between countries, and the indication to perform a kidney biopsy varies in each center. In this study, we assessed the prevalence of primary and secondary glomerulopathies based on histological diagnosis, and their correlation with demographic and clinical data were evaluated.

Methods: It was included in the study 1051 kidney biopsies retrospectively reviewed between the years 2000 to 2018. Demographic, clinical and laboratory data of patients were assessed. The prevalence of primary glomerulonephritis (PG) and secondary glomerulopathies (SG), as well as tubulo-interstitial diseases (TID), hereditary nephropathies (HN) and other diagnosis, were described. The frequency of primary and secondary glomerulopathies was evaluated by age group, and their temporal variation in three time periods (2000-2005, 2006-2011, and 2012-2018) were reported.

Results: The prevalence of SG predominated (52.4%) followed by PG (29.6%), other diagnoses (10.7%), TID (6.6%) and HN (1.1%). In primary forms, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) prevailed (37.3%), followed by IgA nephropathy (IgAN, 24.4%), membranous nephropathy (MN, 18.6%) and minimal change disease (MCD, 8.4%). Lupus nephritis (LN, 41.1%) had the highest frequency in SG, and in sequence diabetic kidney disease (DKD, 17.8%), systemic vasculitis (SV, 10.2%) and secondary FSGS (2nd FSGS, 10%). Nephrotic syndrome was the most common clinical presentation in PG, and also in DRD and 2nd FSGS, whereas in IgAN and SV the nephritic syndrome was the main form of presentation. In the age group between 18-50 years, LN, FSGS and IgAN predominated, between 51-65 years the proportion

of DKD and 2nd FSGS increased, and SV were more found in patients >65 years. The temporal variation of PG in three time periods showed a statistically significant increase in IgAN ($p=0.001$) and a reduction in FSGS ($p<0.001$). In SG, there were a reduction in LN ($p=0.027$) and increase in DKD ($p<0.001$), with a tendency to decrease of 2nd FSGS ($p=0.053$).

CONCLUSIONS: In this kidney biopsy registry, FSGS and IgAN were the prevalent diagnoses in PG, and LN and DKD in SG. Nephrotic syndrome was the major indication for biopsy. When comparing the temporal variation of glomerulopathies, there was a reduction in FSGS and an increase in IgAN in PGs, and in SGs a reduction of LN with an increase in cases of DKD.

Keywords: kidney biopsy registry, primary glomerulonephritis, secondary glomerulopathies, clinical presentation, nephrotic syndrome, nephritic syndrome.

INTRODUCTION

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has increased worldwide, and recent data show that glomerulopathies are the third leading cause of terminal chronic kidney disease in Brazil, after arterial hypertension and diabetes mellitus¹. As glomerular diseases have different clinical and laboratory manifestations, renal biopsy becomes a decisive approach for the diagnosis of each glomerulopathy, thus defining therapeutic management and establishing the prognosis based on the degree of activity and chronicity of glomerular and tubulointerstitial changes^{2,3}.

The indications for renal biopsy and their distinct histopathological profile both in primary and secondary glomerulopathies, as well as genetic and tubulointerstitial diseases, have been described in recent studies^{2,4-7} showing variations in their prevalence over time. Through percutaneous renal biopsy, information from optical microscopy and immunofluorescence define an etiological diagnosis, or in some conditions suggest it based on clinical presentation and anatomopathological findings^{2,3}. However, there is an epidemiological discrepancy in different countries and continents, associated with heterogeneous populations, ethnic differences, criteria for biopsy indication, environmental factors and socioeconomic restrictions specific to developing countries².

The prevalence of glomerulopathies varies throughout the world. IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulopathy in Asian countries^{8,9} and in some European countries^{10,11}, while in Brazil¹²⁻¹⁴ and the United States^{4,15,16} focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the prevalent glomerulopathy. A metanalysis of the epidemiology of glomerulonephritis in Africa showed a higher prevalence of minimal change disease (MCD) and FSGS¹⁷. In secondary

glomerulopathies, studies have shown a higher prevalence of lupus nephritis (LN), diabetic kidney disease (DKD) and pauci-immune systemic vasculitis^{8,11,18,19}, but with variations in its frequency over two decades^{6,7,15}.

Temporal variation per period has been observed in the incidence rate of glomerular diseases, both in primary and secondary forms. Studies that evaluated two or more decades show an increasing trend in the prevalence of FSGS^{7,16,20}, MCD^{8,21}, DKD^{7,15}, pauci-immune systemic vasculitis^{6,7} and LN⁶, and also a temporal trend in the prevalence of NlgA^{6,9,19,20} and membranous nephropathy (MN)^{8,20}. There are records of differences related to ethnicity, with Asians having more cases of NlgA^{8,18}, afrodescendants of FSGS and caucasians of MN¹⁶. Additionally, variations related to the age group with regard to the distribution of histological types have been widely described^{6,7,18,19}.

Due to the heterogeneity of the Brazilian population in relation to geographic distribution, ethnic differences, temporal trends and age range, these parameters certainly interfere in the prevalence and also the spectrum of glomerular diseases around the country. In this study, we describe the histopathological diagnoses defined by renal biopsies performed at our center, relating primary and secondary glomerulopathies to the presentation syndromes, clinical and laboratory characteristics, age group and their prevalence over time.

METHODS

Study Design

Retrospective study that evaluated native kidney biopsies performed in patients aged 18 years or older, between 2000 and 2018 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), determining the demographic profile, the form of the clinical presentation and the histopathological diagnosis of the renal disease. All data were obtained through the review of the patient medical record, and were recorded anonymously. Patients underwent renal biopsy performed by the Nephrology Department or the Radiology Department of HCPA, during the period described. Patients who underwent biopsy by Radiology were located through a query processed by the Computer Technology System of HCPA.

The clinical, laboratory and histopathological data of all patients were registered in a database, and the histology was reviewed from the Renal Biopsy Registry of the Nephrology Service and the patient medical record. This study was approved by the HCPA Research Ethics Committee under number 3159116. As a retrospective study of data analysis, the informed consent form was not applied, and a term was signed for data access to patient medical record by the research team.

Clinical and Laboratory Data

The clinical variables analyzed included: name, age at the time of biopsy, age group (18-35, 36-50, 51-65 and >65 years), sex, ethnicity, date of biopsy, weight, and presence systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes mellitus (DM). The clinical presentation syndromes were searched in the medical records based on the clinical and laboratory data of the patients at the time of the biopsy, and defined in eight categories: 1) non-nephrotic proteinuria (<3.5 g/day); 2) hematuria (≥ 3 red blood cells per high power field in qualitative urine examination); 3) nephrotic or

subnephrotic proteinuria and hematuria together; 4) nephrotic syndrome (proteinuria >3.5 g/day, serum albumin <3.0 g/dL, edema, with or without dyslipidemia); 5) nephritic syndrome (non-nephrotic proteinuria <3.5 g/day, hematuria, arterial hypertension, with or without loss of renal function); 6) nephrotic and nephritic syndrome together; 7) proteinuria with loss of renal function (serum creatinine >1.20 mg/dL for men and >1.10 mg/dL for women); 8) isolated loss of renal function, without proteinuria and/or hematuria.

Laboratory variables were obtained by exams closest to the date of the renal biopsy, not exceeding the limit of three months before or after the procedure. Serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) evaluated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula until 2009, and after 2009 using the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula, 24-hour proteinuria or proteinuria-creatininuria index (IPC) in urine sample, presence of hematuria in urinary sediment, serum albumin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. The serological variables evaluated were: complement C3, complement C4, anti-nuclear factor (ANA), anti-DNAs, anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-glomerular basement membrane antibody (anti-MBG), anti-HIV, anti-HCV, HBsAg, cryoglobulins and serum protein immunoelectrophoresis.

Classification of Glomerulopathies by Histological Type

Glomerulopathies were divided into four categories: primary, secondary, hereditary nephropathies and tubulointerstitial diseases. The primary glomerulonephritis included minimal change disease, focal segmental

glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), IgA nephropathy, membranous nephropathy, and mesangial proliferative glomerulonephritis (MesPGN). Secondary glomerulopathies were categorized as lupus nephritis, diabetic kidney disease, systemic vasculitis including ANCA-associated vasculitis, anti-glomerular basement membrane disease and cocaine-associated vasculitis; secondary FSGS (2nd FSGS) including HIV-associated nephropathy (HIVAN), obesity-associated glomerulopathy, drug-induced glomerulopathies, and other pathologies manifested by 2nd FSGS; secondary membranoproliferative glomerulonephritis (2nd MPGN) including hepatitis C virus associated glomerulonephritis and cryoglobulinemic vasculitis; thrombotic microangiopathy (TMA); monoclonal gammopathies including amyloidosis (A), multiple myeloma (MM) and light chain deposition disease (LCDD), described together as A-MM-LCDD; and other glomerulopathies, including post-infectious glomerulonephritis, secondary membranous nephropathy, HIV-associated nephropathy other than FSGS, Henoch-Schönlein purpura, Sjögren's syndrome and hypertensive nephrosclerosis. Renal biopsies that are not framed in the diagnoses described above were classified as other diagnoses: normal kidney, terminal kidney, biopsy without a conclusive diagnosis, or non-representative biopsy.

Tubulo-interstitial diseases included acute tubulo-interstitial nephritis (ATIN), chronic tubulo-interstitial nephritis (CTIN) and acute tubular necrosis (ATN). In hereditary diseases, thin basement membrane disease (TBMD), Alport's syndrome and Fabry's disease were evaluated.

Percutaneous Renal Biopsy

Renal biopsies were guided in real time by ultrasound. Biopsies performed by the Nephrology Service were performed with a 16G needle, and by the Radiology Service with an 18G needle. The histological sections were placed in buffered formalin for light microscopy and stained with Hematoxylin and Eosin (HE), Schiff's Periodic Acid (PAS), Periodic Schiff-Methenamine (PASM) and Masson Trichrome (TM). The frozen fragment in liquid nitrogen was evaluated by immunofluorescence using antibodies against IgG, IgA, IgM, C3 and C1q immunoglobulins, against Kappa and Lambda light chains, and fibrinogen. For selected cases, according to clinical indication (e.g. hereditary nephropathy), electronic microscopy was executed.

The total number of glomeruli on optical microscopy and immunofluorescence were evaluated, and the percentage of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA), that were quantified as: no fibrosis, fibrosis in <25%, 25-50% or >50% of the sample. Biopsies in which the diagnosis was not established due to insufficient or inadequate histological material, were considered as non-representative.

Statistical Analysis

Data were presented as absolute frequency and percentage, mean±standard deviation (SD), or median and interquartile range. The association between categorical variables was analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests were employed to determine the normality of the variables. The independent t test or ANOVA was used for symmetric variables, and the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for asymmetric variables. The distribution of primary and secondary glomerulopathies by age group and their prevalence in the three observation periods (2000-2005, 2006-2011 and 2012-2018)

were analyzed using the Chi-square test. All analyzes were performed using the SPSS software (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL). The level of significance established was P value less than 0.05.

RESULTS

A total of 1051 renal biopsies were performed from January 2000 to December 2018. The demographic and clinical data of the patients are shown in Table 1. The distribution was similar between genders, and there was a predominance of caucasians, representing 85,5% of cases. The most frequent presentation syndrome was nephrotic syndrome, followed by proteinuria, proteinuria and hematuria and nephritic syndrome. SAH was present in 83.3% of the 706 patients who had this information available, as well as DM in 26.3% of 693 cases. The number of biopsies performed by Nephrology (51.2%) and Radiology (48.8%) had a similar frequency, and only 2.8% of the biopsies were non-representative. Most biopsies had mild fibrosis, with IFTA <25% described in 44.7% of cases, and in 30.3% IFTA was moderate (between 25-50%); IFTA >50% indicating severe fibrosis was found in 25% of the biopsies.

In Figure 1, the distribution of histological findings of the 1051 biopsies was presented. There was a predominance of secondary glomerulopathies, followed by primary glomerulopathies, tubulointerstitial diseases, hereditary nephropathies and other diagnoses, including biopsies with normal kidney, terminal kidney, biopsy without a conclusive diagnosis, non-representative biopsy, or diagnoses that did not fit into the previous categories. Of the 24 patients diagnosed with hypertensive nephrosclerosis, 7 cases were included in secondary glomerulopathies in which 2nd

FSGS was detected in addition to arterionephrosclerosis; the remaining 17 patients were excluded because the anatomopathological study showed only arterionephrosclerosis with medial thickening of the vascular wall, arteriolar hyaline deposits and intimal fibrosis.

In primary glomerulopathies (Figure 2), the most frequent diagnosis was FSGS, followed by IgAN, MN, MCD, MPGN and MesPGN. In secondary glomerulopathies (Figure 3), LN prevailed, followed by DKD, systemic vasculitis, 2nd FSGS, A-MM-LCDD, 2nd MPGN, and TMA. Other secondary glomerulopathies accounted for 6.4%. The frequencies of each LN histological classes are presented in Figure 4, showing a predominance of diffuse and focal proliferative lupus nephritis, followed by membranous nephropathy. Among tubulointerstitial diseases (Figure 5), ATN was prevalent, followed by CTIN and ATIN.

Figure 6 shows the distribution of primary glomerulopathies according to the clinical syndrome. The percentage value in each glomerular pathology described below considers the number of patients with this specific clinical manifestation. Nephrotic syndrome was prevalent in MCD (95.8%) and MN (86.3%), and in about half of the cases of FSGS (53.4%) and MPGN (52.6%). Presentation by nephritic syndrome was more associated with IgAN (38.4%). Isolated hematuria was uncommon, identified only in MesPGN (9.1%) and IgAN (1.4%). Proteinuria with hematuria predominated in MPGN (36.4%) and IgAN (30.1%).

Figure 7 shows the distribution of secondary glomerulopathies. In LN, 37% of the cases had nephrotic syndrome, nephritic syndrome or a mixture of nephrotic/nephritic syndrome as the clinical and laboratory manifestation, and in 41.8% of patients the presentation was proteinuria and hematuria together. Nephrotic

syndrome was prevalent in patients with DKD (74.2%), 2nd MPGN (60%) and A-MM-LCDD (55.2%), and nephritic syndrome was observed in 72.5% of cases of systemic vasculitis, 36.8% of TMA and 27.3% of other secondary glomerulopathies. Proteinuria with loss of renal function occurred in one third of patients with TMA (31.6%), in A-MM-LCDD (27.6%) and 2nd FSGS (22.6%). Loss of renal function as the only clinical manifestation was infrequent, observed in only 5.7% in 2nd FSGS and in 4% of patients with 2nd MPGN.

Demographic, clinical and laboratory data of primary glomerulopathies are shown in Table 2. Considering the four age groups, MCD predominated in patients aged 18-35 years, while FSGS, MPGN, IgAN and MesPGN were more prevalent in the 18-35 and 36-50 years. Between 36-50 and 51-65 years, MN was the most frequent glomerulopathy. There was a higher prevalence of women in cases of MCD, and of men in cases of FSGS and IgAN, with a similar distribution in other pathologies. The white race predominated in all primary glomerulopathies (>90%), but in MCD 19.2% of patients were of African descent. Nephrotic proteinuria and hypoalbuminemia were the most common clinical presentations in MCD, FSGS, MN and MPGN, while in IgAN and MesPGN the prevalence of subnephrotic proteinuria were more frequently found. In primary glomerulonephritis, changes in serological markers were found in serum C3 levels, with lower values in patients with MPGN ($p<0.001$), and also for HBsAg in IgAN and MesPGN ($p=0.022$). The other serological markers had no statistical difference ($p>0.05$) when comparing all primary diseases.

In secondary glomerulopathies (Table 3), LN predominated in patients under 35 years old, DKD at 36-50 years, and systemic vasculitis over 50 years. Secondary

FSGS had a higher prevalence between 36-65 years, in 2nd MPGN between 51-65 years, and in A-MM-LCDD above 50 years. Lupus nephritis and TMA predominated in women, and 2nd MPGN and other secondary glomerulopathies in men. Secondary forms prevailed in caucasians, but in afro-descendants there were a higher frequency of DKD, 2nd FSGS, A-MM-LCDD and other pathologies. Laboratory and serological exams showed statistical difference according to the data presented in Table 3, where ANA ($p < 0.001$; $N = 533$) and anti-DNAs ($p = 0.035$; $N = 450$) were prevalent in LN, and ANCA titers ($p = 0.011$; $N = 305$) prevailed in systemic vasculitis (data not shown in Table 3).

Figure 8 and Figure 9 show the distribution of primary and secondary glomerulopathies by age group. There was a statistical difference in the percentages by age group, both in primary ($p = 0.012$) and in secondary forms ($p < 0.001$). In primary glomerulonephritis, there was a higher prevalence of FSGS and IgAN between 18-35 years, also observed between 36-50 years. Between 51-65 years, FSGS and MN had a higher prevalence, and there was a decrease in IgAN in relation to previous frequencies. Above 65 years, the number of patients submitted to renal biopsy was lower (29%), and in this age group, FSGS and MN predominated. In secondary glomerulopathies, LN was prevalent in patients between 18-35 and 36-50 years. Between 51-65 years DKD predominated, and in patients over 65 years systemic vasculitis and A-MM-LCDD were the prevalent pathologies, and there was an increase in 2nd FSGS.

The temporal variation of primary and secondary glomerulopathies in the three time periods showed a significant increase in the percentage of IgAN ($p = 0.001$) and a reduction in cases of FSGS ($p < 0.001$), with no difference in MCD, MN, MPGN and

MesPGN ($p < 0.05$) (Figure 10). In secondary glomerulopathies, the reduction in LN ($p = 0.027$) and increase in DKD ($p < 0.001$) were significant, with a tendency to decrease of 2nd FSGS ($p = 0.053$) (Figure 11). There was no difference in the variation of systemic vasculitis, 2nd MPGN, TMA, A-MM-LCDD and other pathologies over time.

In the period from 2000 to 2018, the Nephrology and Radiology departments performed 538 and 513 renal biopsies, respectively. When comparing renal biopsies by performer, the total number of glomeruli in optical microscopy was significantly higher in biopsies done by nephrologists (median and interquartile range: 15[10-22]) compared to those performed by radiologists (12[8-16]), $p < 0.001$. However, there was no difference in the total number of glomeruli in immunofluorescence (4[2-7] and 3[2-6] respectively; $p = 0.320$), or in the number of non-representative biopsies (N=14 and N=15 respectively; $p = 0.568$).

DISCUSSION

This study showed the distribution of demographic, clinical and laboratory data and histopathological diagnoses of 1051 patients who underwent renal biopsies in the years 2000 to 2018 at our center. The histological diagnosis showed that secondary glomerulopathies represented more than half of the sample (52.4%) followed by primary glomerulonephritis (29.6%), and in sequence other pathologies, tubulo-interstitial disease and hereditary nephropathies.

Nephrotic syndrome was prevalent in clinical presentation and indicated renal biopsy mainly in primary forms, but also in some secondary glomerulopathies.

Studies have shown a higher frequency of nephrotic syndrome in different glomerulopathies, mainly MCD, FSGS and MN^{2,6,12,21,22} data also described in systematic reviews¹⁷, and mainly as a clinical presentation of primary glomerulopathies^{16,18}. In IgAN, nephritic syndrome and proteinuria/hematuria prevailed, in agreement with other studies^{6,18,19,21}. In secondary forms, nephrotic syndrome and proteinuria/hematuria were prevalent in LN, nephrotic syndrome in DKD, nephrotic syndrome and proteinuria with loss of renal function in 2nd FSGS and monoclonal gammopathies, and nephritic syndrome in systemic vasculitis. These findings are in disagreement with those described in some studies^{6,12,14,19,23}, what can be associated with different clinical and laboratory criteria for indicating renal biopsy between countries or states of a country, in which the prevalence of primary and secondary glomerulopathies has a significant variability.

In primary glomerulonephritis, FSGS was the prevalent histology, followed by IgAN, MN, MCD and MPGN, with frequencies similar to those described in Brazilian registries^{12-14,24} and in North and South American countries^{4,5,16,25}. In the study by Polito et al¹², the prevalence of FSGS, MN, IgAN, MCD and MPGN were 24.6%, 20.7%, 20.1%, 15.5% and 4.2%, respectively, which was similar to that described by Malafronte et al¹³ who reported frequencies of 29.7%, 20.7%, 17.8%, 9.1% and 7% for the same pathologies. Sim et al¹⁶ described a higher frequency of FSGS, followed by MN, MCD and IgAN, with an increase in FSGS and IgAN over 12 years in the follow-up. Barrera-Herrera et al²⁵ also reported a higher prevalence of FSGS and IgAN in the spectrum of primary glomerular diseases.

IgA nephropathy has a distinct epidemiological profile in different countries and continents. In Asia, its predominance is notorious, as described in several

studies^{8,9,18,19}. Yang et al⁸ reported a higher prevalence of IgAN followed by MPGN, MN and MCD, with FSGS described in only 4.6% of cases. In South Korea⁹ the data are similar with IgAN in 28.3%, and in Taiwan Chiu et al¹⁸ also reported this highest prevalence (26%). In Japan²⁶ IgAN predominated as well, clinically manifested by chronic nephritic syndrome. In Europe, IgAN is also described as prevalent in some countries, such as Italy²⁷, Czech Republic¹¹ and Poland¹⁰.

Lupus nephritis was the prevalent etiology in secondary glomerulopathies, as shown in Figure 3 and Figure 6, representing 41.1% of the cases, followed by DKD and systemic vasculitis. Analyzing the histological class of LN, classes III and IV (63%) and class V (17.8%) predominated, in a total of 80.8% of cases. The prevalence of LN in our study did not differ from publications of other countries^{5,11,19,28}. In Brazil, Polito et al¹² analyzed 9617 renal biopsies and LN was found in 42.3%, followed by post-infectious glomerulonephritis (20.4%) and DKD (10.1%). In the publication by Malafonte et al¹³, LN was reported in 66.2% in secondary forms, with post-infectious glomerulonephritis (12.5%) and DKD (6.2%) in sequence. These data reflect the higher frequency of LN in several countries and also in Brazil, showing similarity with our findings concerning the prevalence of secondary glomerulopathies.

Diabetic kidney disease was the second pathology in terms of frequency in secondary glomerulopathies. Usually, renal biopsy was indicated in patients with type 2 diabetes mellitus in the presence of atypical conditions to rule out a non-diabetic kidney disease, thus defining another pathology with a potential indication of immunosuppression. These criteria included abrupt nephrotic proteinuria, acute loss of renal function not compatible with the evolution of diabetes, short-term diabetes

(less than 5 years), absence of diabetic retinopathy, and/or signs and symptoms of a systemic disease. Fiorentino et al²⁹ in a pooled meta-analysis assessing 48 studies who analysed renal biopsies in patients with diabetes, reported that the prevalence of DKD, non-diabetic renal disease and mixed forms ranged from 6.5 to 94%, 3 to 82.9%, and 4 to 45.5% of the overall diagnosis, respectively. The most frequent non-diabetic nephropathy was IgAN, with a variation between 3% and 59% followed by MN (7-35%), FSGS (17-37.7%) and ATIN (18-48.8%).

In a recent study, O'Shaughnessy et al⁵ evaluated 29 centers involving 42,603 patients, showing a higher prevalence of FSGS and DKD in the USA/ Canada, IgAN and FSGS predominated in Europe, in Asia IgAN and LN, and in Latin America LN (38.1%) and FSGS (15.8%). Our results showed similarity with Latin America for LN (41.1%), but the prevalence of FSGS was much higher in our sample (37.3%). Considering the temporal variation that we found over three periods, DKD is in agreement with the findings of the USA/Canada, and IgAN with those described in the European and Asian continents.

Demographic data showed a predominance of caucasians (85.5%) over afrodescendants (14.1%), which was attributed to the ethnic profile of the southern region of Brazil. It is well known that there are differences in race in different regions of Brazil, and also worldwide. As an example, O'Shaughnessy et al⁵ reported the frequency of caucasians and afrodescendants in the USA/ Canada (54.2% and 31.4%) and in Europe (98.2% and 0.8%), pointing to variations in countries on different continents. The number of centers involved in these registrations was wide, with 10 centers in the USA/Canada and 14 centers in Europe. However, data on

ethnicity in Asia and Latin America were more restricted, with only 2 centers in Asia and 3 centers in Latin America, which limits comparisons in these regions.

The prevalence of each glomerulopathy varies by age group in different countries^{6,15,18,22}. The frequencies described in these studies for primary glomerulonephritis are IgAN and FSGS between 18-50 years, and FSGS and MN between 51-65 and >65 years. In the secondary forms LN was prevalent between 18-35 years, DKD and 2nd FSGS between 36-60 years, and systemic vasculitis and monoclonal gammopathies over 65 years of age. These prevalences are compatible with those described in our study, for all age groups and for each age group analyzed apart.

The temporal variation of glomerulopathies is widely explored in many studies, usually assessed in the last four decades. Over three time periods, we observed a significant reduction in FSGS and an increase in IgAN in the primary forms, and in the secondary, there was a reduction in LN and an increase in DKD, with a minor and non-significant variation in the other glomerulopathies. Studies have shown different temporal trends in both primary and secondary glomerulopathies. The data described by Sim et al¹⁶ between 2000-2011 showed an increase in the frequency of FSGS and IgAN, and minor temporal variations with stabilization in pauci-immune vasculitis, MPGN, MCD and MN. In the study by Garau et al⁶, an increase in IgAN, MN, LN and DKD was observed between 1990-2014, with a decrease in FSGS after 2004. Brkovic et al³⁰ comparing the periods 1987-2006 and 2007-2014 reported an increase in MN and reduction in non-IgA mesangioproliferative nephropathy, with no change in other primary glomerulopathies. Dos-Santos et al³¹ showed an increase in the prevalence of FSGS between 1975-2006, and of LN and MN between 2006-

2015, with a tendency for FSGS to decrease in this last period. It is likely that these temporal variations correlate with the heterogeneity of biopsy indication in different centers, changes in the population profile (for example, increasing age and ethnic variations), changes in lifestyle and socioeconomic diversity, influencing the epidemiological status of glomerulopathies and their variation over the years.

The degree of chronicity in the histopathology also has a significant prognostic value. Adjusting for demographic, laboratory data and clinicopathological diagnosis, Srivastava et al³² showed a higher risk of kidney disease progression in association with inflammation in the non-fibrous interstitium, moderate to severe tubular atrophy, interstitial fibrosis and global glomerulosclerosis, and also with arterial and arteriolar sclerosis. In our study, we did not perform this analysis based on the percentage of IFTA, global glomerulosclerosis or arteriolar damage described in renal histologies, something to be explored in a future study.

Our study has limitations. As this is a retrospective study, the review of medical records in some patients showed incomplete demographic, clinical and laboratory data. It is a single center study, so it may not represent the real prevalence of other centers. In addition, our center performs kidney biopsy for patients referred from other centers, limiting the access to information in some cases, such as the clinical syndrome that indicated the biopsy and the clinical and laboratory data. However, of the 1051 patients included in this registry, the majority had accessible data in our center medical records, or by data reported by physicians of external centers. In addition, all biopsies were interpreted and reported by experienced nephropathologists, allowing an etiological diagnosis that defined the type of glomerulopathy, or its non-representativeness.

CONCLUSION

In this kidney biopsy registry demographic and clinical data and the spectrum of renal histology of 1051 biopsies between the years 2000 to 2018 were described. FSGS and IgAN were the most found diagnoses in primary glomerulonephritis, and LN and DKD in secondary glomerulopathies. Nephrotic syndrome was the major indication for biopsy, followed by proteinuria and proteinuria associated with hematuria. When comparing the temporal evolution of those glomerulopathies over three periods, there was a reduction in the frequency of FSGS and an increase in IgAN in the primary forms, and in secondary glomerulopathies a reduction of LN with an increase in cases of DKD.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (FIPE-HCPA) and to the Graduate Program in Medicine: Medical Sciences of the Federal University of Rio Grande do Sul for financial support. We also thank Vania Naomi Hirakata for expert statistical assistance.

Author's contributions

All authors contributed equally to the present work. All authors have read and approved the manuscript as submitted, are qualified for authorship and take full responsibility for its content.

Conflict of interest

The authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191–200.
2. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G, et al. Renal biopsy in 2015 - From epidemiology to evidence-based indications. *Am J Nephrol.* 2016;43(1):1–19.
3. Kitterer D, Gürzing K, Segerer S, Alscher MD, Amann K, Braun N, et al. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2015;84(6):311–322.
4. Murugapandian S, Mansour I, Hudeeb M, Hamed K, Hammode E, Bijin B, et al. Epidemiology of glomerular disease in southern Arizona review of 10-year renal biopsy data. *Med (United States).* 2016;95(18): e3633.
5. 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.
6. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, Martinez FG, Acosta N, et al.

- Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One*. 2018;13(10): e0206637.
7. 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;5:1-9.
 8. 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.
 9. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, 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.
 10. Perkowska-Ptasinska A, Bartczak A, Wagrowska-Danilewicz M, Halon A, Okon K, Wozniak A, et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:ii209–218.
 11. Maixnerova D, Jancova E, Skibova J, Rysava R, Rychlik I, Viklicky O, et al. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994–2011. *J Nephrol*. 2014;28(1):39–49.
 12. 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.
 13. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3098–3105.

14. Costa DM do N, Valente LM, Gouveia PA da C, Sarinho FW, Fernandes GV, Cavalcante MAG de M, 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.
15. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleit V, 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.
16. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, 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.
17. 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): e0152203
18. 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: 6.
19. Nie P, Chen R, Luo M, Dong C, Chen L, Liu J, et al. Clinical and pathological analysis of 4910 patients who received renal biopsies at a single center in Northeast China. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: e6869179.
20. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, Bergstralh EJ, Rohlinger A, 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.
21. 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.
 22. Su S, Yu J, Wang Y, Weng Y, Li J, Xu Z, et al. Clinicopathologic correlations of renal biopsy findings from northeast China: A 10-year retrospective study. *Medicine*. 2019;98(23): e15880.
 23. Rychlík I, Jančová E, Tesař V, Kolský A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3040–3049.
 24. Queiroz AL, Barreto DMS, Silva Junior GB da, Tavares Neto JE da S, Costa FI, Patrocínio RM do SV, 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.
 25. Barrera-Herrera LE, López Panqueva R del P, 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.
 26. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, 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. 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.

28. 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.
29. Fioretino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, Tripepi G, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):97-110.
30. Brkovic V, Milinkovic M, Kravljaca M, Lausevic M, Basta-Jovanovic G, Marković-Lipkovski J, et al. Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time? *Pathol Res Pract.* 2018;214(10):1632–1637.
31. Dos-Santos WLC, Sweet GMM, Azevêdo LG, Tavares MB, Soares MFS, Melo CVB de, 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.
32. Srivastava A, PalssonR, Kaze AD, Chen ME, Palacios P, Sabbiseti V, et al. The Prognostic Value of Histopatologic Lesion in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(8): 2213-2224.

Table 1: Clinical and demographic data

	N(%)
Total	1051
Age	44.9±16.1 ¹
Sex (M/F)	
Male	495(47.1)
Female	556(52.9)
Ethnicity	
caucasian	899(85.5)
afro-descendant	148(14.9)
amerindian	4.0(0.4)
Clinical syndromes ²	
proteinuria	205(21.5)
hematuria	10(1)
proteinuria and hematuria	194(20.4)
nephrotic syndrome	366(38.4)
nephritic syndrome	160(16.8)
nephritic and nephrotic syndrome	18(1.9)
Loss of renal function ³	616(63.7)
Systemic arterial hypertension ⁴	588(83.3)
Diabetes mellitus ⁵	182(26.3)
Renal biopsy by executor	
Nephrology	538(51.2)
Radiology	513(48.8)
Total number of glomeruli on OM	15±9.5
IFTA percentage	
Without fibrosis	132(14.3)
<25%	413(44.7)
25-50%	280(30.3)
>50%	98(10.6)
Non-representative biopsies	29(2.8)

¹mean±standard deviation; ²N=953; ³N=967; ⁴N=706; ⁵N=693; OM: optical microscopy; IFTA: interstitial fibrosis and tubular atrophy.

Table 2. Demographic, clinical and laboratory parameters in primary glomerulonephritis

	MCD	FSGS	MN	MPGN	IgAN	MesPGN	P value
Age (years, %)							0.012 ¹
18-35	57.7	40.5	20.7	30.4	51.3	50	
36-50	19.2	27.6	24.1	26.1	26.3	33.3	
51-65	19.2	25	37.9	21.6	17.1	8.3	
>65	3.8	6.9	17.2	21.8	5.3	8.3	
Sex (%)							0.03
Female	73.1	39.7	50	56.5	31.6	58.3	
Male	26.9	60.3	50	43.5	68.4	41.7	
Ethnicity (%)							0.647
Caucasian	80.8	89.7	91.4	95.7	93.4	91.7	
Afro-descendant	19.2	9.5	8.6	4.3	5.3	8.3	
Amerindian	0	0.9	0	0	1.3	0	
DM (%)	10	9.7	14.7	6.7	11.3	0	0.960
SAH (%)	63.6	84.2	94.1	93.3	81.5	83.3	0.173
Weight	72±12	73±15	73±19	79±10	78±15	65±10	0.395 ²
Serum creatinine	0.8 (0.5-1.5)	1.5 (1.0-2.0)	0.9 (0.8-1.3)	2.0 (1.2-3.1)	1.7 (1.1-2.2)	1,1 (0.7-2.3)	<0,001 ³
eGFR	101 (46-124)	56 (34-90)	72 (46-103)	38 (18-60)	47 (31-81)	66 (37-109)	0.001
Proteinuria	7.7 (5.6-8.8)	4.6 (2.3-7.3)	7.0 (4.3-9.9)	7.8 (2.4-9.7)	1.9 (1.1-3.7)	1.6 (0.7-2.6)	<0.001
Serum albumin	2.1±0.9	2.9±0.9	2.5±0.7	2.5±0.7	3.8±0.7	3.8±0.6	<0.001
Total Cholesterol	421 (321-522)	257 (187-392)	282 (199-344)	236 (194-317)	198 (155-233)	180 (160-225)	<0.001
Triglycerides	221 (179-279)	179 (117-277)	194 (134-284)	235 (139-339)	130 (99-219)	176 (80-191)	0.006
C3^a	143±34.5	126±31.3	134±27.4	99±43.3	114±29	114±33.3	<0.001
C4^b	38.8±13.9	34.5±12.5	34.8±14.6	29.2±20.2	30.5±11.7	28±12	0.266
Anti-HIV (N,%)^c	1(6.7)	0	1(2.6)	0	1(1.9)	0	0.413
Anti-HCV (N,%)^d	1(6.7)	1(1,2)	1(2,6)	0	4(7,3)	0	0.370
HbsAg (N,%)^e	0	0	0	0	4(7.3)	1(12.5)	0.022

¹N(%): Chi-square test; ²Mean±standatrd deviation: ANOVA; ³Median (interquartile range): Kruskal-Wallis test.

Number of patients with measured serological parameters: ^aC3: 197; ^bC4: 197; ^canti-HIV: 214; ^danti-HCV: 216; ^eHbsAg: 214.

DM: diabetes mellitus; SAH: systemic arterial hypertension; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MCD: minimal change disease; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN: IgA nephropathy; MesPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis

Table 3. Demographic, clinical and laboratory parameters in secondary glomerulopathies

	LN	DKD	SV	S-FSGS	S-MPGN	TMA	A-MM-LCDD	Others	P value
Age (years; %)									<0.001 ¹
18-35	58.9	10.6	18.5	18.9	24	45	10	26.5	
36-50	26.5	21.3	18.5	37.7	24	40	13.3	17.6	
51-65	11.9	57.4	33.3	34	48	5	40	44.1	
>65	2.7	10.6	29.6	9.4	4	10	36.7	11.8	
Se (%)									<0.001
Female	85.4	43.6	51.9	43.4	36	75	60	32.4	
Male	14.6	56.4	48.1	56.6	64	25	40	67.6	
Ethnicity (%)									0.007
Caucasian	84	76.6	94.4	75.5	84	95	76.7	70.6	
Afro-descendant	16	23.4	5.6	22.6	12	5	23.3	29.4	
Amerindian	0	0	0	1,9	4	0	0	0	
DM (%)	8.9	100	22.9	28.6	15.8	9.1	5.9	25	<0.001
SAH (%)	71.4	95.4	80.6	90.5	78.9	81.8	94.1	96	<0.001
Weight	68±16	78±17	74±18	72±15	73±19	87±31	64±13	81±14	0.007 ²
Serum creatinine	0.8(0.6-1.1)	2.8(1.4-4.5)	3.1(2.2-5.5)	2.0(1.2-3.5)	1.8(1.4-3.2)	4.1(3.1-6.6)	2.9(0.9-4.9)	1.5(1.0-2.3)	<0.001 ³
eGFR	98 (62-120)	22 (13-50)	19 (9.9-25)	32 (16-53)	37 (18-48)	13 (8.3-17)	21 (11-69)	47 (24-82)	<0.001
Proteinuria	2.1(0,7-4.2)	6.0(3.7-9,2)	1.5 (0.9-3.2)	2.5 (1.5-6.5)	5.0 (2.9-6.7)	1.9 (1.4-3.0)	4.8 (2.5-8.6)	3.5 (1.1-6.2)	<0.001
Serum albumin	3.0±0.7	2.8±0.6	3.2±0.6	3.2±1.0	2.5±0.8	3.2±0.6	2.9±1.0	2.9±0.8	0.009
Total Cholesterol	229 (176-284)	197 (158-239)	217 (150-255)	208 (172-288)	199 (123-284)	171 (157-227)	220 (181-261)	242 (186-287)	0.081
Triglycerides	170 (114-255)	170 (121-270)	159 (108-165)	250 (172-418)	170 (129-257)	219 (116-375)	170 (127-203)	127 (107-274)	0.011
C3^a	72±33	125±33	121±31	120±40	92±41	110±34	119±31	108±47	<0.001
C4^b	12±11	35±13	29±13	30±13	21±12	30±11	41±20	27±18	<0.001
Anti-HIV (N,%)^c	2 (1.2)	11 (12.4)	0	30(58.8)	6 (24)	1 (6.7)	0	8(24.2)	<0.001
Anti-HCV (N,%)^d	3 (1.7)	26 (29.5)	4 (7.8)	9 (18)	18 (75)	2 (11.8)	1 (3.7)	10 (30.3)	<0.001
HbsAg (N,%)^e	1 (0.6)	1 (1.2)	0	6 (12)	5 (20)	0	2 (7.4)	0	<0.001

¹N(%): Chi-square test; ²Mean±standatrd deviation: ANOVA; ³Median (interquartile range): Kruskal-Wallis test.

Number of patients with measured sorological parameters: ^aC3: 455; ^bC4: 455; ^canti-HIV: 461; ^danti-HCV: 465; ^eHbsAg: 461.

DM: diabetes mellitus; SAH: systemic arterial hypertension; eGFR: estimated glomerular filtration rate); LN: lupus nephritis; DKD: diabetic kidney disease; SV: systemic vasculitis; S-FSGS: secondary focal segmental glomerulosclerosis; S-MPGN: secondary membranoproliferative glomerulonephritis; TMA: thrombotic microangiopathy; A-M-LCDD: amyloidosis, multiple myeloma, light chain deposition disease; Others: other secondary glomerulopathies.

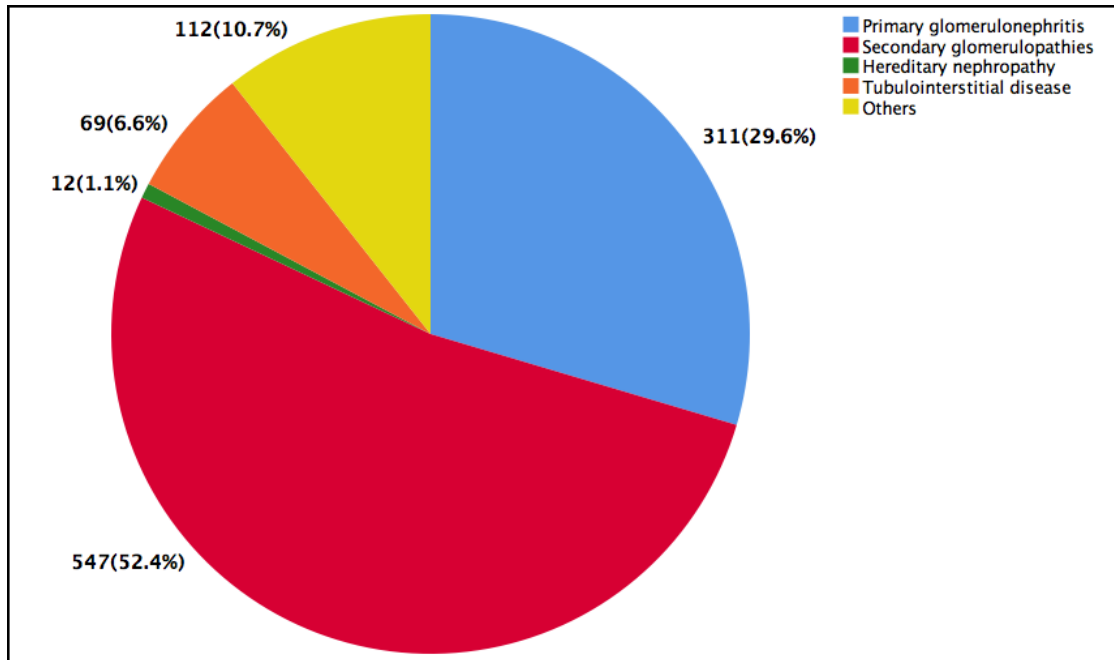


Figure 1. Presentation of the percentage of primary and secondary glomerulopathies, hereditary diseases, tubulointerstitial diseases and other diagnoses based on 1051 kidney biopsies performed between the years 2000 and 2018.

Tubulointerstitial diseases: acute tubulointerstitial nephritis, chronic tubulointerstitial nephritis, acute tubular necrosis; Hereditary diseases: Alport syndrome, Fabry disease, thin basement membrane disease; Others: normal kidney, terminal kidney, biopsy without diagnosis, non-representative biopsy.

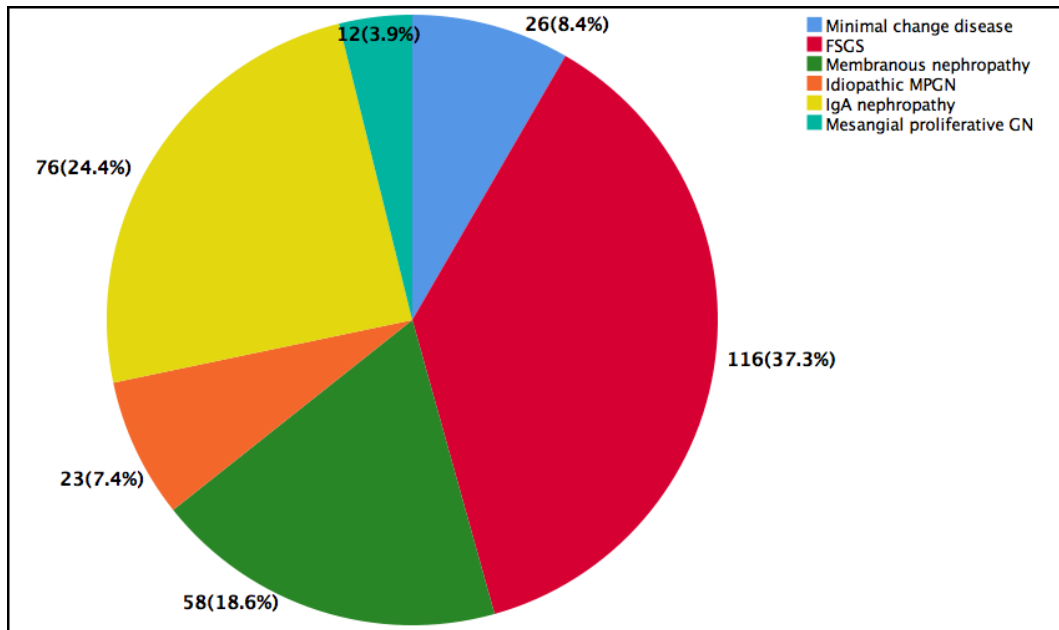


Figure 2. Frequency of primary glomerular diseases (N=311).

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, GN: glomerulonephritis; mesangial proliferative GN: mesangial proliferative glomerulonephritis

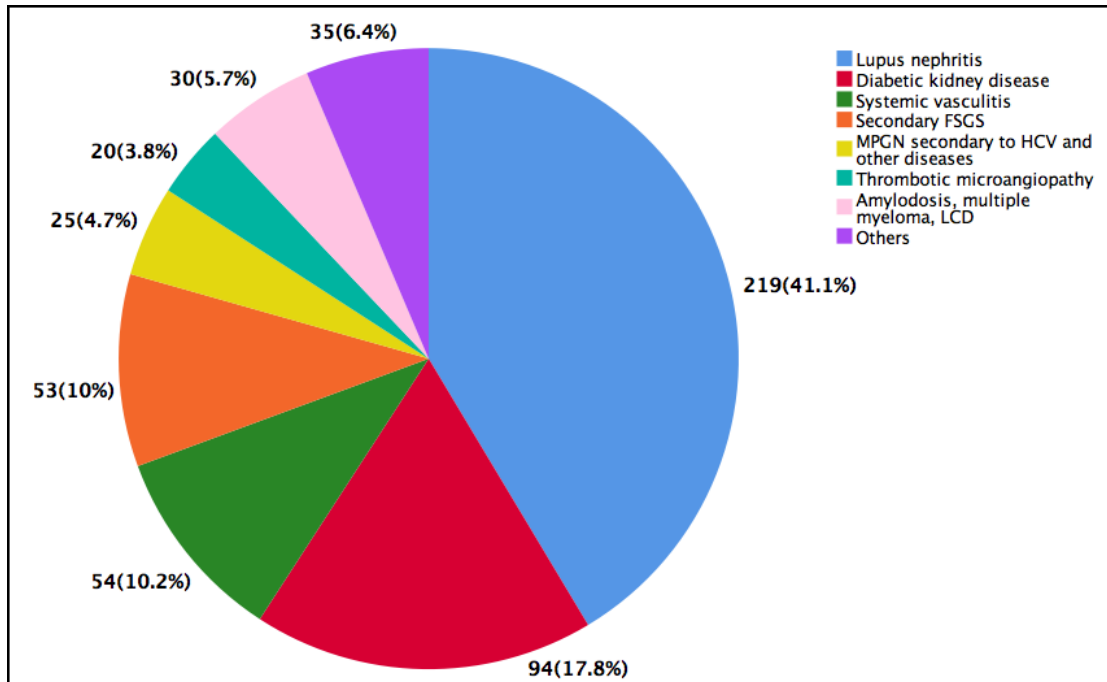


Figure 3. Frequency of secondary glomerular diseases (N=530).

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, HCV: hepatitis C virus, LCDD: light chain deposition disease, Systemic vasculitis: ANCA-associated vasculitis, cocaine/levamisole associated vasculitis, anti-glomerular basement membrane disease; Secondary FSGS: HIV-associated nephropathy (HIVAN), obesity-related glomerulopathy, other secondary FSGS; MPGN to other diseases: hepatitis C virus associated glomerulonephritis, cryoglobulinemia vasculitis; Others: postinfectious glomerulonephritis, secondary membranous nephropathy, HIV-associated nephropathy not related to FSGS, Henoch-Schönlein purpura, Sjögren syndrome, and hypertensive nephrosclerosis.

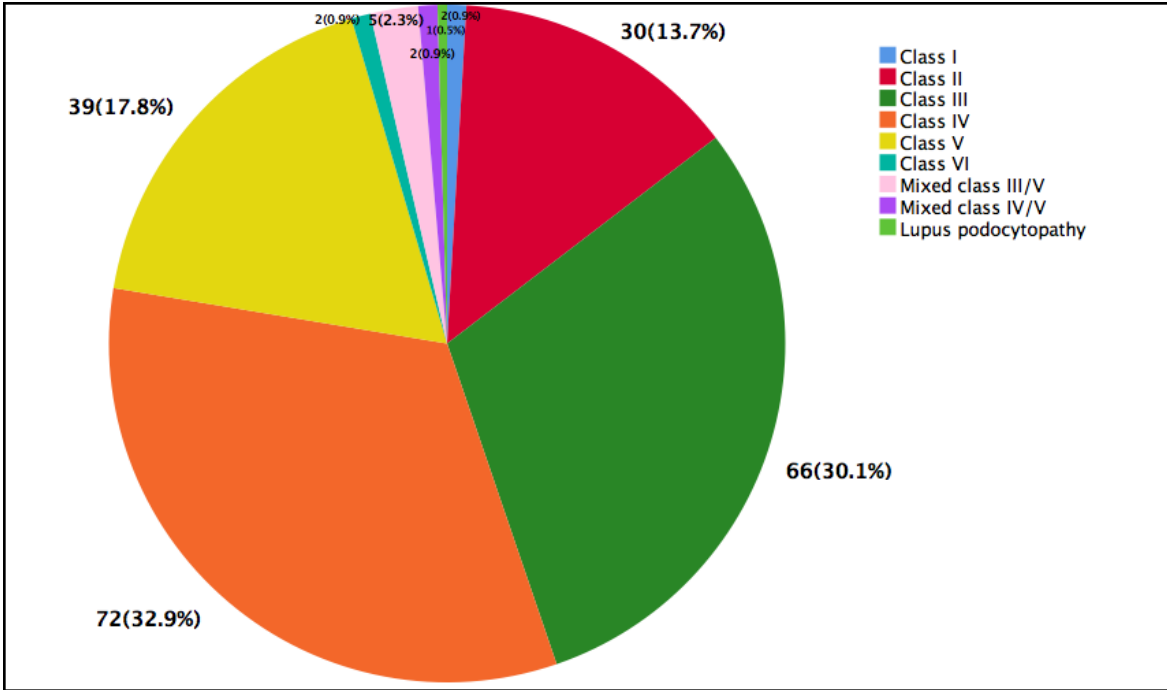


Figure 4. Frequency of the classes of lupus nephritis (N=219).

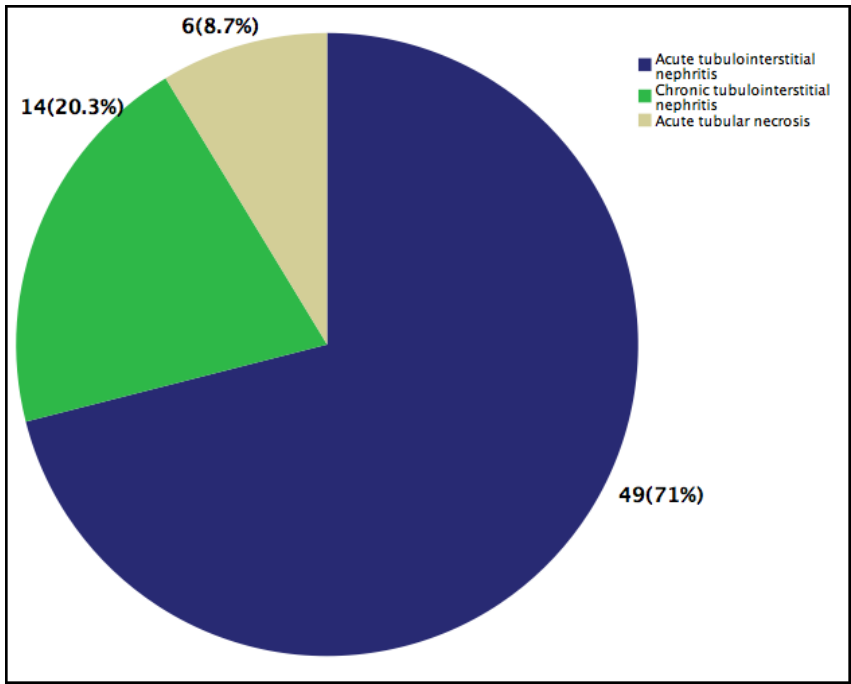


Figure 5. Frequency of tubulointerstitial renal disease (N=69).

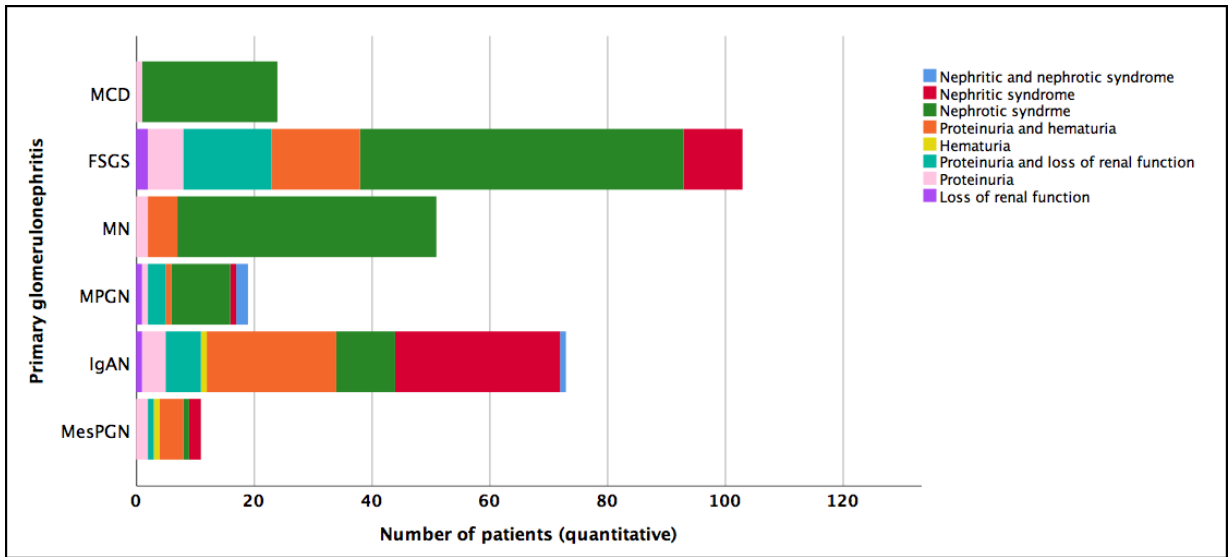


Figure 6. Distribution of the presentation of clinical syndromes according to each primary glomerulonephritis.

$P < 0.001$ (Fisher's Exact Test, Chi-Square Test); the proportion of some of the primary glomerulonephritis differ significantly from each other in the clinical presentation form at the 0,05 level.

MCD: minimal change disease; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN: IgA nephropathy; MesPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis.

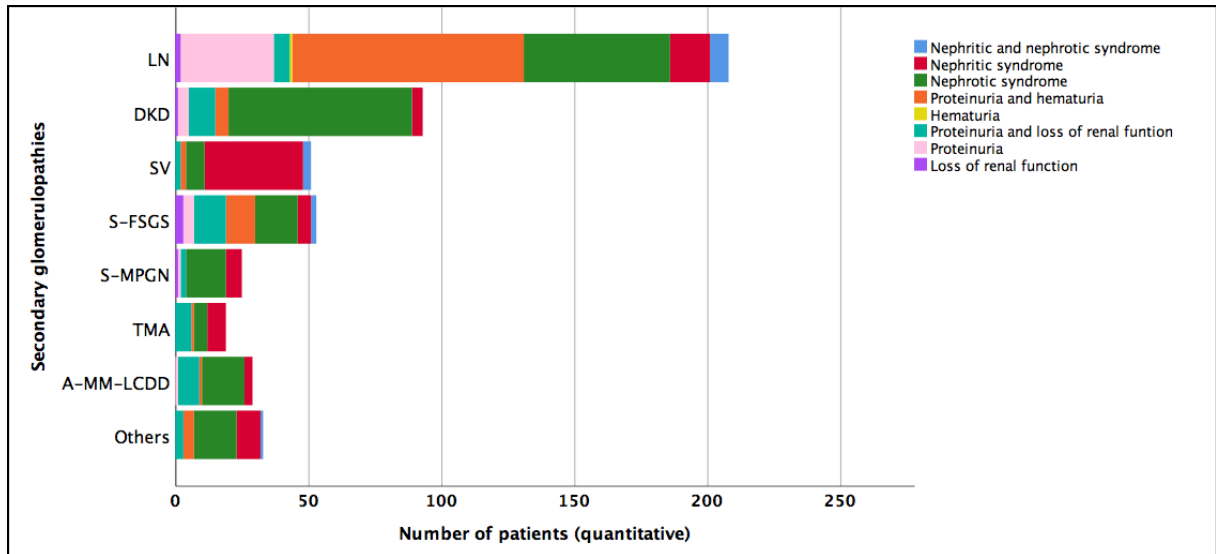


Figure 7. Distribution of the presentation of clinical syndromes according to each secondary glomerulopathy.

$P < 0.001$ (Fisher's Exact Test, Chi-Square Test); the proportion of some of the secondary glomerulopathies differ significantly from each other in the clinical presentation form at the 0,05 level.

LN: lupus nephritis; DKD: diabetic kidney disease; SV: systemic vasculitis; S-FSGS: secondary focal segmental glomerulosclerosis; S-MPGN: secondary membranoproliferative glomerulonephritis; TMA: thrombotic microangiopathy; A-M-LCDD: amyloidosis, multiple myeloma, light chain deposition disease.

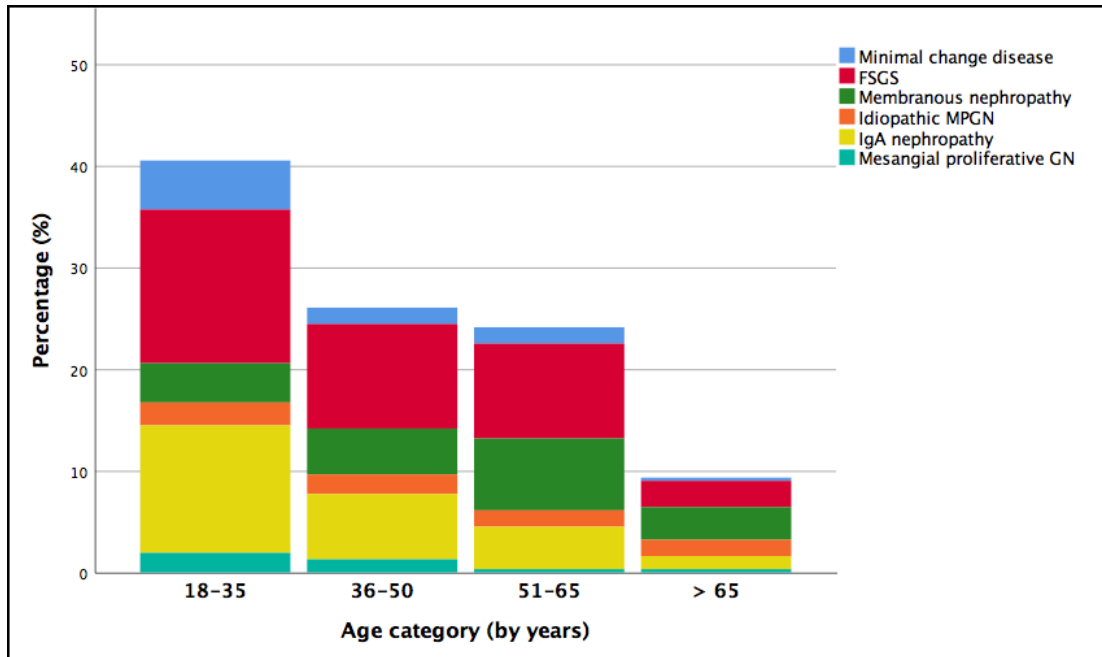


Figure 8. Frequency of primary glomerular diseases by age category.

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis, GN: glomerulonephritis. Percentage values (%) according to each age category and relative to each disease, respectively: minimal change disease, FSGS, membranous nephropathy, idiopathic MPGN, IgA nephropathy, and mesangial proliferative GN: **18-35 years (N=126):** 11,9; 37,3; 9,5; 5,6; 31; 4,8. **36-50 years (N=81):** 6,2; 39,5; 17,3; 7,4; 24,7; 4,9. **51-65 years (N=75):** 6,7; 38,7; 29,3; 6,7; 17,3; 1,3. **>65 years (N=29):** 3,4; 27,6; 34,5; 17,2; 13,8; 3,4.

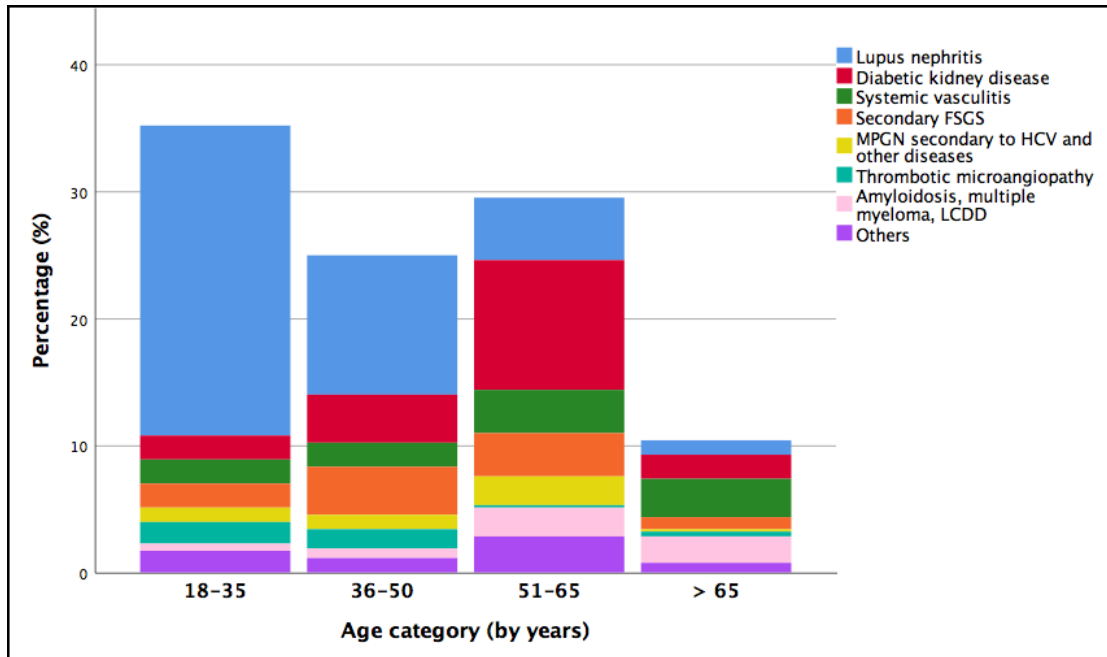


Figure 9. Frequency of secondary glomerular diseases by age category.

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; HCV: hepatitis C virus; LCDD: light chain deposition disease. Percentage values (%) according to each age category and relative to each disease, respectively lupus nephritis, diabetic kidney disease, systemic vasculitis, secondary FSGS, MPGN secondary to HCV and other diseases, thrombotic microangiopathy, amyloidosis, multiple myeloma, LCDD, and others: **18-35 years (N=186):** 69,4; 5,4; 5,4; 3,2; 4,8; 1,6; 4,8; 5,4. **36-50 years (N=132):** 43,9; 15,2; 7,6; 15,2; 4,5; 6,1; 3,0; 4,5. **51-65 years (N=157):** 16,7; 34,6; 11,5; 11,5; 7,7; 0,6; 7,7; 9,6. **>65 years (N=55):** 10,9; 18,2; 29,1; 9,1; 1,8; 3,6; 20; 7,3.

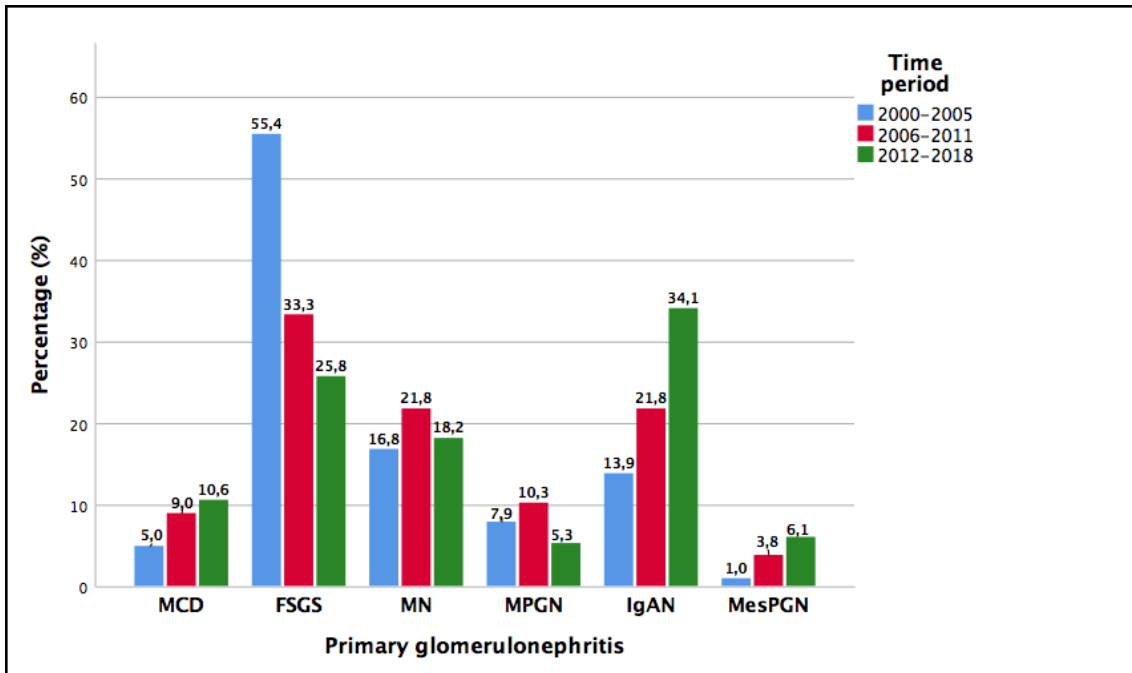


Figure 10. Prevalence of primary glomerular diseases according to three time periods, from 2000 to 2005, 2006 to 2011 and 2012 to 2018. Comparing the time periods for each glomerulonephritis, statistical significance was found for FSGS ($p < 0.001$) and IgAN ($p = 0.001$); $p > 0.05$ for MCD, MN, MPGN and MesPGN.

MCD: minimal change disease; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MN: membranous nephropathy; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; IgAN: IgA nephropathy; MesPGN: mesangial proliferative glomerulonephritis.

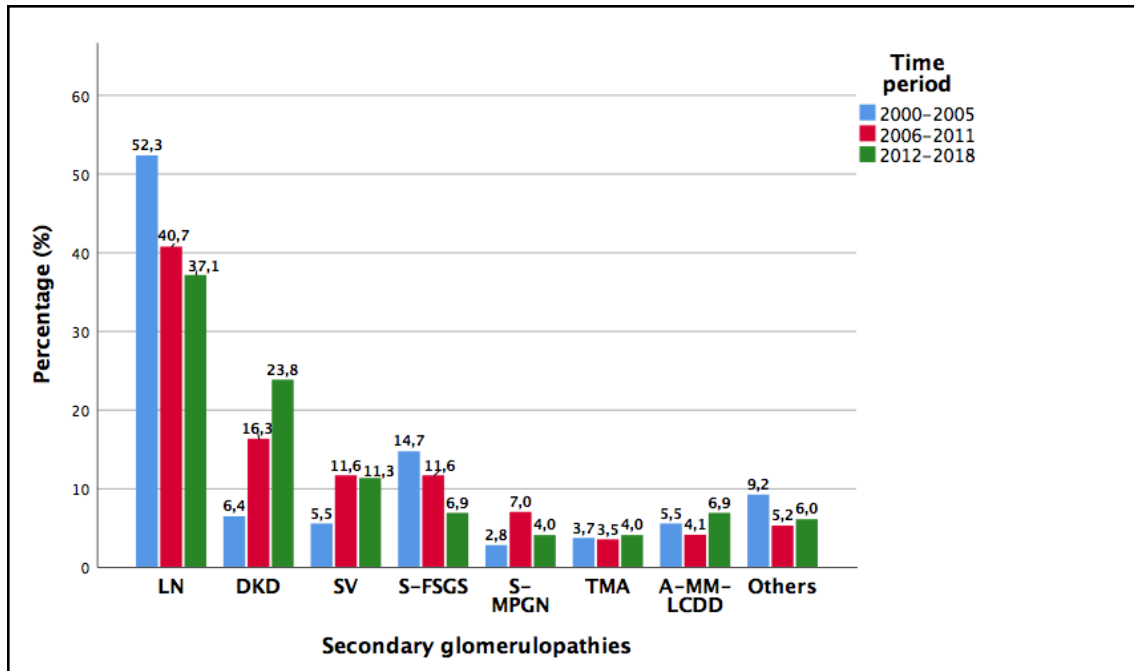


Figure 11. Prevalence of secondary glomerular diseases according to three time periods, from 2000 to 2005, 2006 to 2011 and 2012 to 2018. Comparing the time periods for each glomerulopathy, statistical significance was found for LN ($p=0.027$), DRD ($p<0.001$), and a trend to S-FSGS ($p=0.053$); $p>0.05$ for SV, S-MPGN, TMA, A-MM-LCDD and Others.

LN: lupus nephritis; DKD: diabetic kidney disease; SV: systemic vasculitis; S-FSGS: secondary focal segmental glomerulosclerosis; S-MPGN: secondary membranoproliferative glomerulonephritis; TMA: thrombotic microangiopathy; A-M-LCDD: amyloidosis, multiple myeloma, light chain deposition disease.

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 anestesiá-los 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 fáscia 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.