IZABEL MANTOVANI BUSCATTI

**Nefrite na púrpura Henoch-Schönlein: fatores de risco iniciais
e evolução em um centro terciário da América Latina**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2019

IZABEL MANTOVANI BUSCATTI

**Nefrite na púrpura Henoch-Schönlein: fatores de risco iniciais
e evolução em um centro terciário da América Latina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Buscatti, Izabel Mantovani

Nefrite na púrpura Henoch-Schönlein : fatores de risco iniciais e evolução em um centro terciário da América Latina / Izabel Mantovani Buscatti. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Criança 2.Corticosteroides
3.Sangramento gastrointestinal 4.Púrpura de Henoch-Schönlein 5.Vasculite por imunoglobulina A 6.Nefrite

USP/FM/DBD-241/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a Jesus pela vida e iluminação dos meus dias. Agradeço a intercessão, auxílio e permissão aos acontecimentos da minha vida.

Obrigada de coração aos pacientes, a verdadeira razão por eu trilhar pela medicina. Agradeço aos pacientes e pais por aceitarem e respeitarem minhas limitações.

Agradeço à minha amada família que direta ou indiretamente, me apoiaram e pela compreensão nos momentos de ausência. Agradeço principalmente aos meus pais, Ivone e Oswaldo, meus maiores referenciais de caráter, pelo apoio incondicional e por sempre me mostrarem os melhores caminhos. Aos meus irmãos, Bruna e Igor, por serem os irmãos que eu pedi a Deus. Agradeço o amor, a paciência e por todos os conselhos que recebi nos momentos necessários.

Às minhas amigas Daniele Celeste, Gabriela Blay e Maria Cavaccini, amigas para toda a vida e que sempre vibraram intensa e orgulhosamente por cada conquista. Agradeço aos amigos que tenho e fiz ao longo dessa jornada, todos têm contribuições singulares e de imprescindível importância.

O meu agradecimento especial ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, um ser humano iluminado, exemplo de amor e dedicação ao próximo. Personificação do verdadeiro MESTRE: “pessoa dotada de excepcional saber, competência, talento em qualquer ciência ou arte”. O meu maior referencial de otimismo e capacidade de agregar as pessoas. Dedico a ele a frase do médico alemão Albert Schweitzer, Prêmio Nobel da Paz de 1952, “Dar o exemplo não é a melhor maneira de influenciar os outros. É a única.”

Gostaria ainda de contextualizar que a minha escolha pela especialização em reumatologia pediátrica foi por querer entender como uma doença pode afetar vários órgãos do corpo mas principalmente pelo Dr. Clovis ser o responsável pela disciplina; E posso afirmar que, ter o privilégio de fazer parte da equipe da reumatologia do Instituto da Criança foi a melhor escolha da minha vida profissional até o momento. Principalmente pelo fato de ter a oportunidade de

aprender com pessoas incríveis que, além do Dr. Clovis, participam da minha formação ao longo desses anos. Entre elas, o meu agradecimento especial à Dra. Lúcia Campos, exemplo de empatia, competência e profissionalismo; à Dra. Adriana Maluf, um ser humano incrível, exemplo de generosidade e dedicação e à Dra. Nádia Aikawa, uma das pessoas mais especiais que já conheci, além de extremamente inteligente e amorosa. A todas elas, minha profunda gratidão e admiração. Obrigada por me receberem de braços abertos e serem sempre tão generosas ao compartilharem valiosos ensinamentos e experiências que carregarei por toda a vida.

Agradeço a Dra. Kátia Kozu, que juntamente com Dra. Elizabeth Canova e Dra. Ana Paola Lotito são de grande importância em minha formação em reumatologia pediátrica. Agradeço a Dra. Sylvia Farhat pela enorme contribuição ao presente estudo.

Agradecimento especial ao Henrique Abraão, Beatriz Casella, Roberta Cunha e Victor Marques na elaboração do banco de dados e desenvolvimento dos trabalhos. Agradeço também a todos os autores dos trabalhos vinculados ao presente estudo pela contribuição e tempo disponibilizado.

Aos companheiros de especialização, pós-graduandos e residentes da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança e do Adolescente que ao longo desses anos compartilharam diversos ensinamentos e experiências.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho que me auxiliou nas análises estatísticas com uma enorme generosidade e paciência, o meu agradecimento.

Também sou grata aos amigos Rosângela, Luides, Nivaldo Rocha, Mariza Kazue, Mônica Souza e Rosângela de Souza, agentes facilitadores de grande importância para a execução e finalização desta tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. MÉTODOS.....	6
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	10
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSSÃO.....	16
7. CONCLUSÕES.....	19
8. REFERÊNCIAS.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina II
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GI	Gastrointestinal
IC	Intervalo de confiança
ICr-HC-FMUSP	Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IgA	Imunoglobulina A
IMC	Índice massa corpórea
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
ISKDC	<i>International Study of Kidney Disease in Children</i>
NPHS	Nefrite da púrpura de <i>Henoch-Schönlein</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PHS	Púrpura de <i>Henoch-Schönlein</i>
PRES	<i>Paediatric Rheumatology European Society</i>
PRINTO	<i>Paediatric Rheumatology International Trials Organization</i>
RIFLE	Risco, Injúria, Falência, Perda de função renal e Doença renal terminal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios classificatórios EULAR/PRINTO/PRES (2010)...	3
Tabela 2- Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e tratamento em 296 pacientes com e sem nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) nos primeiros 3 meses após o diagnóstico.....	15
Tabela 3- Análise multivariada por regressão logística em 296 pacientes com e sem nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) nos primeiros 3 meses após o diagnóstico.....	15

Resumo

Buscatti IM. *Nefrite na púrpura Henoch-Schönlein: fatores de risco iniciais e evolução em um centro terciário da América Latina* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: Avaliar a prevalência, fatores de risco iniciais e a evolução da nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) em crianças e adolescentes em um serviço terciário da América Latina. **Métodos:** O prontuário de 296 pacientes, que preencheram o critério do EULAR/PRINTO/PRES para PHS, foram retrospectivamente analisados. Dados referentes as características demográficas, manifestações clínicas, exames laboratoriais e tratamentos foram obtidos nos primeiros 3 meses após o diagnóstico. Os pacientes foram seguidos em um serviço terciário da América Latina e foram divididos em dois grupos: com e sem nefrite. Proteinúria não-nefrótica persistente, proteinúria nefrótica e insuficiência renal aguda e crônica foram avaliadas em até 1, 5, 10 e 15 anos após o diagnóstico. **Resultados:** Nefrite foi observada em 139/296 (47%) nos primeiros 3 meses de doença. A mediana da idade ao diagnóstico foi significativamente maior em pacientes com acometimento renal em comparação aos sem nefrite [6,6 (1,5-17,7) vs. 5,7 (0,9-13,5) anos, $p=0,022$]. As frequências de púrpura persistente (31% vs. 10%, $p<0,0001$), dor abdominal recorrente (16% vs. 7%, $p=0,011$), sangramento gastrointestinal (GI) (25% vs. 10%, $p<0,0001$) e uso de corticosteroides (54% vs. 41%, $p=0,023$) foram significativamente maiores nos pacientes com nefrite. Na análise multivariada, a regressão logística demonstrou que variáveis independentes preditoras de NPHS foram púrpura persistente (OR=3,601; IC 95% 1,605-8,079; $p=0,002$) e sangramento GI (OR=2,991; IC 95% 1,245-7,183; $p=0,014$). Dos 139 pacientes com nefrite inicial, proteinúria não-nefrótica persistente, proteinúria nefrótica e insuficiência renal ocorreram respectivamente em até 1 ano de seguimento [46/88 (52%), 1/88 (1%) e 2/88 (2%)], 5 anos [25/47 (53%), 1/47 (2%) e 1/47 (2%)], 10 anos [9/20 (45%), 1/20 (5%) e 1/20 (5%)] e em até 15 anos [1/6 (17%), 0/6 (0%) e 0/6 (0%)]. Dos 157 pacientes sem NPHS inicial, 118/157 (75%) se mantiveram em acompanhamento por pelo menos um ano e 33/118 (28%) apresentaram envolvimento renal (proteinúria não-nefrótica persistente e/ou hematúria) em algum momento do seguimento. **Conclusões:** O presente estudo verificou NPHS inicial em aproximadamente metade dos pacientes e foi associada com púrpura persistente e sangramento GI. Nefrite tardia foi evidenciada em cerca de um terço dos pacientes que não tiveram NPHS no início da doença, sem manifestações renais graves.

Descritores: criança, corticosteroide, sangramento gastrointestinal, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite por Imunoglobulina A, nefrite.

Abstract

Buscatti IM. *Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a tertiary center in Latin America* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Objective: To evaluate prevalence, initial risk factors and outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children and adolescents in a tertiary center in Latin America. **Methods:** 296 patients (validated EULAR/PRINTO/PRES HSP criteria) were assessed by demographic data, clinical/laboratorial involvements and treatments in the first three months after diagnosis. They were followed-up in a Latin American tertiary center and were divided in two groups: with and without nephritis. Persistent non-nephrotic proteinuria, nephrotic proteinuria and acute/chronic kidney injury were also systematically evaluated up to 1, 5, 10 and 15 years after diagnosis. **Results:** HSPN was evidenced in 139/296 (47%) in the first 3 months. The median age at diagnosis was significantly higher in HSPN patients compared without renal involvement [6.6 (1.5-17.7) vs. 5.7 (0.9-13.5) years, $p=0.022$]. The frequencies of persistent purpura (31% vs. 10%, $p<0.0001$), recurrent abdominal pain (16% vs. 7%, $p=0.011$), gastrointestinal (GI) bleeding (25% vs. 10%, $p<0.0001$) and corticosteroid use (54% vs. 41%, $p=0.023$) were significantly higher in the former group. Logistic regression demonstrated that the independent variables associated with HSNP were persistent purpura (OR=3.601; 95% CI 1.605-8.079; $p=0.002$) and GI bleeding (OR=2.991; 95% CI 1.245-7.183; $p=0.014$). Of 139 patients with initial HSPN, persistent non-nephrotic proteinuria, nephrotic proteinuria and renal insufficiency were respectively observed in up to 1 year of follow-up [46/88 (52%), 1/88 (1%) and 2/88 (2%)], 5 years [25/47 (53%), 1/47 (2%) and 1/47 (2%)], 10 years [9/20 (45%), 1/20 (5%) and 1/20 (5%)] and in up to 15 years [1/6 (17%), 0/6 (0%) and 0/6 (0%)]. Further analysis of 157 patients without initial HSPN, 118/157 (75%) were followed-up for at least 1 year and 33/118 (28%) showed renal involvement (persistent non-nephrotic proteinuria and/or hematuria) at any time in the follow-up. **Conclusions:** The present study observed initial HSPN in almost one half of patients and was associated with persistent purpura and GI bleeding. Almost one third of patients had nephritis only evidenced during follow-up without severe renal manifestations.

Descriptors: children, corticosteroid, gastrointestinal bleeding, Henoch-Schönlein purpura, Immunoglobulin A vasculitis, nephritis.

1. INTRODUÇÃO

A Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), atualmente também denominada vasculite por imunoglobulina A (IgA)¹, apresentou sua nomenclatura revisada após a Conferência do Consenso Internacional de Chapel Hill de 2012, que considerou a fisiopatologia principalmente envolvida na doença que é o depósito predominante de IgA1 deficiente em galactose na parede dos vasos acometidos¹⁻⁶.

A PHS é a vasculite primária mais frequente em crianças e adolescentes, com incidência de 3 a 30 casos por 100.000 crianças e adolescentes por ano²⁻⁶. É caracterizada por inflamação de vasos de pequeno calibre (arteríolas, vênulas e capilares) e envolve tipicamente a pele, articulações, trato gastrointestinal (GI) e rins¹⁻³. A média de idade de início da doença é 6 anos, sendo que 90% dos casos ocorre em crianças menores de 10 anos, com predomínio no sexo masculino em relação ao feminino (relação 1,5:1).

O envolvimento renal apresenta uma prevalência muito variável (20 a 80%) e usualmente é autolimitado. Este, habitualmente, apresenta-se com hematúria microscópica e/ou proteinúria não-nefrótica nos primeiros 3 meses após o diagnóstico^{5,7}. Pode ainda ocorrer síndrome nefrítica, síndrome nefrótica, hipertensão ou insuficiência renal. A morbidade é alta se houver na fase aguda da doença glomerulonefrite rapidamente progressiva (com crescentes à biópsia renal), assim como, alterações renais persistentes na evolução³. Posto isto, a nefrite da PHS (NPHS) é o principal determinante prognóstico a longo prazo da doença, podendo evoluir com fibrose tubulointersticial e culminando em falência renal⁸⁻¹⁰.

Dessa forma, a NPHS pode ter um curso agudo, recorrente ou crônico^{7,9}. A piora ou o surgimento de nefrite em pacientes com PHS têm sido descritos durante o seu seguimento, mesmo após 10 anos após o início da doença, geralmente utilizando estudos com os critérios clínicos definidos pelo *American College of Rheumatology* em 1990¹⁰⁻¹³. Notadamente, poucos estudos avaliaram o envolvimento renal por um período prolongado, ressaltando populações do Reino Unido, Finlândia e Estados Unidos¹⁰⁻¹².

Em 2010, um novo critério internacional de classificação de vasculites foi validado na população pediátrica, pela Liga Europeia contra o Reumatismo

(EULAR), pela Organização Internacional de Ensaio clínicos em Reumatologia Pediátrica (PRINTO) e pela Sociedade Europeia de Reumatologia Pediátrica (PRES)¹⁴. O diagnóstico da vasculite por IgA é baseado nos critérios observados na fase aguda da doença, conforme descrito na Tabela 1. Dados acerca de fatores de risco iniciais associados a NPHS utilizando o critério do EULAR/PRINTO/PRES foram descritos preferencialmente em populações europeias e asiáticas, raramente avaliando a evolução a curto e médio prazos¹⁵⁻¹⁹.

Tabela 1 - Critérios classificatórios EULAR/PRINTO/PRES (2010)

Critério mandatório: púrpura ou petéquia com predomínio em membros inferiores (não relacionada a trombocitopenia) associada a um dos critérios:	
Dor abdominal	Em cólica, difusa e aguda, pode incluir intussuscepção e sangramento GI
Histopatologia	Vasculite leucocitoclástica ou glomerulonefrite proliferativa com depósito de IgA
Artrite/artralgia	Aguda, edema ou dor e/ou limitação
Comprometimento renal	Proteinúria > 0,3g/24h ou albumina/creatinina >30mmol/mg urina isolada manhã Hematúria > 5 hemácias/campo ou cilindros hemáticos

EULAR/PRINTO/PRES: *European League Against Rheumatism, Paediatric Rheumatology International Trials Organization and Paediatric Rheumatology European Society*

Assim sendo, a ausência de estudos que avaliem fatores de risco iniciais associados à nefrite e sua evolução, usando o critério do EULAR/PRINTO/PRES, em uma coorte de crianças e adolescentes com esta vasculite primária na América Latina, tornou este estudo de relevante impacto.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar prevalência e fatores de risco iniciais associados com a NPHS em crianças e adolescentes;
2. Verificar a prevalência de nefrite tardia nos pacientes que não tiveram NPHS no início da doença.

3. MÉTODOS

Esse foi um estudo de coorte-histórica retrospectivo, incluindo 322 pacientes acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) de janeiro de 1983 a dezembro de 2015. Vinte e seis pacientes foram excluídos por dados incompletos no prontuário médico. Dessa forma, o grupo de estudo incluiu 296 pacientes com PHS. Todos estes 296 preencheram os critérios de classificação para PHS do EULAR/PRINTO/PRES¹⁴. O projeto foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP.

Foi realizada uma revisão sistemática dos prontuários nos primeiros 3 meses, e em até 1, 5, 10 e 15 anos após o diagnóstico da doença, analisando dados demográficos, parâmetros clínicos [envolvimentos renal, cutâneo, articular, gastrointestinal, escrotal e neuropsiquiátrico], exames laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina, urina tipo I, proteinúria de 24 horas ou relação proteinúria/creatinúria em amostra isolada, níveis séricos de IgA), exames de imagem (ultrassonografias de abdome e escrotal) e resultados de biópsia. Os medicamentos utilizados na PHS foram sistematicamente avaliados: corticosteroides, imunossupressores (ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina e metotrexato), gamaglobulina endovenosa, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA)⁵.

Os dados demográficos coletados foram: idade ao diagnóstico de PHS, idade atual, tempo de duração da doença, sexo, altura, peso, índice massa corpórea (IMC) (definido pelo cálculo do peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrado) e hipertensão arterial em crianças e adolescentes (definida pela média da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica acima ou igual ao percentil 95 de acordo com sexo, idade e estatura em três ou mais ocasiões)²⁰.

As seguintes definições foram utilizadas no presente estudo:

1. NPHS foi definida como presença de uma ou mais das seguintes alterações: hematúria (acima de 5 hemácias por campo microscópico), proteinúria (acima de 0,1 g/m²/dia),^{5,14} cilindrúria (cilindros granulosos, hemáticos e/ou leucocitários)⁵. Síndrome nefrítica foi caracterizada por edema, hematúria e hipertensão

arterial e síndrome nefrótica por edema, albumina sérica abaixo de 2,5 g/L e proteinúria (acima 1,0 g/m²/dia)⁵. Insuficiência renal aguda (IRA) foi diagnosticada pelo rápido aumento de creatinina sérica acima de 2mg/dL²¹ ou pelo critério modificado de RIFLE (Risco, Injúria, Falência, Perda de função renal e Doença renal terminal)²². Insuficiência renal crônica (IRC) foi definida como anormalidades renais estruturais ou funcionais por um período maior que três meses (com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular <60ml/min/1,73m² por mais de três meses²³. Terapia de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal, hemofiltração e transplante renal) também foi revisada. Gestação ou cirurgia após o diagnóstico foram avaliados como possíveis fatores desencadeadores de recidiva renal⁵.

Biópsia renal foi indicada nos pacientes com alterações renais graves (síndrome nefrótica, doença renal aguda ou crônica) e/ou persistentes (hematúria ou proteinúria > 0,1 g/m²/dia) por mais de 3 meses. A histologia foi avaliada pela classificação do *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) em seis subtipos: grau I (alterações mínimas), grau II (proliferação mesangial), grau III [(a) focal ou (b) difusa, crescentes em menos de 50% dos glomérulos], grau IV [(a) focal ou (b) difusa, crescentes entre 50 e 75% dos glomérulos], grau V [(a) focal ou (b) difusa, crescentes em mais de 75% dos glomérulos] e grau VI [glomerulonefrite membranoproliferativa]²⁴.

2. Púrpura foi definida por púrpuras elevadas e não relacionadas a plaquetopenia¹⁴, púrpura persistente por lesões mantidas por, no mínimo, um mês após o diagnóstico inicial; púrpura recorrente por lesão que após melhorar com total resolução, voltou a ocorrer⁵.
3. Artrite foi definida por edema articular ou dois dos seguintes sinais e/ou sintomas: dor à palpação, dor à movimentação passiva e limitação à movimentação. Artrite recorrente foi definida por artrite que após melhorar com total resolução, voltou a ocorrer⁵.
4. Dor abdominal foi identificada como difusa, local ou não definida. A intensidade da dor abdominal foi definida em leve (melhora da dor com o uso de analgésicos, tais como paracetamol, dipirona ou

ibuprofeno) ou intensa (persistência da dor mesmo com uso de analgésicos; geralmente piora com a alimentação, podendo apresentar sangramento GI). Dor abdominal recorrente foi definida por dor abdominal que, após melhorar com total resolução, voltou a ocorrer⁵.

5. Sangramento GI foi definido por hematêmese, enterorragia ou melena. A confirmação do diagnóstico de intussuscepção ou invaginação intestinal foi realizada pela ultrassonografia abdominal⁵.
6. O envolvimento escrotal, com orquite/orquiepididimite, foi definido como edema escrotal agudo e doloroso. A confirmação do diagnóstico foi realizada por ultrassonografia testicular com Doppler, assim como afastado torção do cordão espermático²⁵. Pacientes com apenas petéquias ou púrpuras na bolsa escrotal não foram considerados com orquite/orquiepididimite. Envolvimento escrotal recorrente foi definido por orquite/orquiepididimite que após melhorar com total resolução, voltou a ocorrer⁵.
7. Envolvimento neuropsiquiátrico foi definido pela presença de algum sinal ou sintoma como cefaleia, convulsões, perda da consciência ou sinais localizados²⁶.
8. Os seguintes tratamentos foram avaliados:
 - a) Corticosteroides foram indicados para tratamento do envolvimento GI grave (dor abdominal intensa e/ou sangramento GI), envolvimento escrotal ou nefrite (síndrome nefrótica, síndrome nefrítica e/ou insuficiência renal). Dose e duração do tratamento com prednisona, prednisolona e pulsoterapia com metilprednisolona também foram revisados⁵.
 - b) Imunossupressores e agentes biológicos utilizados para os casos graves foram: ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina e ciclosporina, e gamaglobulina endovenosa⁵.
 - c) IECA e/ou BRA.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O poder da amostra foi de 80% para encontrar diferenças de 10 a 13% entre os grupos com e sem nefrite (Graphpad StatMate 1.01). Os resultados foram apresentados como mediana (variação) ou média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney ou testes t foram utilizados para comparar variáveis contínuas entre os dois grupos (com e sem NPHS). Para as variáveis categóricas, as diferenças foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. A análise multivariada foi realizada pela regressão logística tipo *Backward Stepwise*. A variável dependente foi nefrite. As variáveis independentes escolhidas para entrar no modelo de análise multivariada foram aquelas que apresentaram um nível de significância estatística $p \leq 0,2$ nas análises univariadas. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi estabelecido em 5%.

5. RESULTADOS

Nefrite foi diagnosticada em 139/296 (47%) nos primeiros 3 meses após o diagnóstico de PHS. Hematúria isolada foi observada em 19% dos pacientes, proteinúria isolada em 47%, e ambos (hematúria e proteinúria) em 26% dos pacientes com NPHS. Síndrome nefrótica foi identificada em 4/139 (3%), IRA em 5/139 (4%) e nenhum paciente apresentou síndrome nefrítica ou IRC. A mediana do tempo de seguimento da PHS em pacientes com e sem NPHS foi de 2,5 anos (0,1-15,9 anos).

A Tabela 2 evidencia dados demográficos, manifestações clínicas, exames laboratoriais e tratamentos em pacientes com e sem NPHS no início da doença. A mediana da idade ao diagnóstico de PHS foi significativamente maior em pacientes com NPHS comparados com aqueles sem envolvimento renal [6,6 (1,5-17,7) vs. 5,7 (0,9-13,5) anos, $p=0,022$]. As frequências de púrpura persistente (31% vs. 10%, $p<0,0001$), dor abdominal recorrente (16% vs. 7%, $p=0,011$), sangramento GI (25% vs. 10%, $p<0,0001$) e uso de corticosteroides (54% vs. 41%, $p=0,023$) foram significativamente maiores nos pacientes com NPHS. Não foram verificadas diferenças em relação ao sexo masculino, IMC, hipertensão arterial, aumento de IgA sérica, uso de imunossupressores e gamaglobulina endovenosa em pacientes com NPHS comparados com aqueles sem envolvimento renal ($p>0,05$) (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta a análise multivariada dos pacientes com PHS nos primeiros 3 meses após o diagnóstico. O modelo de regressão logística evidenciou que duas variáveis independentes foram associadas à NPHS: púrpura persistente (OR=3,601; IC= 95% 1,605-8,079; $p=0,002$) e sangramento GI (OR=2,991; IC 95% 1,245-7,183; $p=0,014$).

Em relação à evolução, 172/296 (58%) manifestaram NPHS em algum momento da doença. Nenhum deles apresentou gestação ou cirurgia como fatores desencadeantes do envolvimento renal. Biópsias renais foram realizadas em 16/172 (9%) dos pacientes, e os achados histológicos do ISKDC evidenciaram grau I em 3/16 (19%), grau II em 12/16 (75%) e grau III em 1/16 (6%).

Dos 139 pacientes com nefrite no início da doença, hematúria, cilindrúria, proteinúria não-nefrótica persistente, proteinúria nefrótica e IRA foram observados, respectivamente, em 1 ano de seguimento [35/88 (40%),

7/88 (8%), 46/88 (52%), 1/88 (1%), e 2/88 (2%)], em 5 anos [16/47 (34%), 6/47 (13%), 25/47 (53%), 1/47 (2%), e 1/47 (2%)], em 10 anos [6/20 (30%), 0/20 (0%), 9/20 (45%), 1/20 (5%), e 1/20 (5%)], e em 15 anos [1/6 (17%), 0/6 (0%), 1/6 (17%), 0/6 (0%), e 0/6 (0%)]. Nenhum deles foi submetido a terapia renal de substituição.

Dos 157 pacientes sem NPHS inicial, 118/157 (75%) se mantiveram em acompanhamento por pelo menos 1 ano e 33/118 (28%) apresentaram envolvimento renal (proteinúria não-nefrótica persistente e/ou hematúria) em algum momento do seguimento. Destes, 22/33 (67%) em até 1 ano, 8/33 (24%) em 5 anos, 2/33 (6%) em 10 anos, e 1/33 (3%) em 15 anos.

Desses 118 pacientes, 12/118 (10%) apresentaram hematúria, 4/118 (3%) cilindrúria, e 14/118 (12%) proteinúria não-nefrótica persistente em até 1 ano; 9/61 (15%) apresentaram hematúria, 2/61 (3%) cilindrúria, e 14/61 (23%) proteinúria não-nefrótica persistente em até 5 anos; 4/17 (23%) apresentaram hematúria, 2/17 (12%) cilindrúria, e 5/17 (29%) proteinúria não-nefrótica persistente em até 10 anos; 2/6 (33%) apresentaram hematúria, 1/6 (17%) cilindrúria, e 3/6 (50%) proteinúria não-nefrótica persistente em até 15 anos de seguimento. Nenhum deles desenvolveu síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, IRA ou doença crônica renal ou foram submetidos a terapia renal de substituição.

IECA e/ou BRA foram utilizados na maioria dos pacientes com proteinúria não-nefrótica persistente.

Tabela 2 – Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e tratamento em 296 pacientes com e sem nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) nos primeiros 3 meses após o diagnóstico

Variáveis	Com NPHS (n=139)	Sem NPHS (n=157)	p
Dados demográficos			
Idade ao diagnóstico de PHS, anos	6,6 (1,5-17,7)	5,7 (0,9-13,5)	0,022
Sexo masculino	66 (47)	81 (52)	0,480
IMC, kg/m ² , n=275	16,1 (10,6-28,4)	16,1 (11,8-32,7)	0,439
Dados clínicos/laboratoriais			
Púrpura/petéquia persistente, n=290	42 (31)	16 (10)	<0,0001
Púrpura/petéquia recorrente, n=294	38 (27)	30 (19)	0,092
Duração púrpura/petéquia, dias, n=280	15 (2-270)	14,5 (1-82)	0,113
Artrite/artralgia	110 (79)	125 (80)	0,919
Artrite/artralgia recorrente	7 (5)	11 (7)	0,479
Duração artrite/artralgia, dias, n=209	5 (1-113)	6 (1-30)	0,678
Dor abdominal	91 (65)	91 (58)	0,185
Dor abdominal recorrente, n=295	23 (16)	11 (7)	0,011
Dor abdominal intensa, n=178	37 (42)	25 (28)	0,059
Duração dor abdominal, dias, n=155	1 (1-6)	1 (1-5)	0,470
Sangramento gastrointestinal, n=294	35 (25)	15 (10)	<0,0001
Intussuscepção intestinal	1 (1)	0 (0)	0,470
Envolvimento scrotal	10 (7)	18 (11)	0,210
Envolvimento escrotal recorrente	1 (1)	0 (0)	0,470
Duração envolvimento escrotal, dias, n=20	3,5 (2-11)	4 (1-17)	0,528
Envolvimento neuropsiquiátrico	1 (1)	0 (0)	0,470
Hipertensão arterial, n=251	20 (16)	19 (15)	0,676
Elevação de IgA, n= 168	29 (38)	38 (42)	0,589
Tratamentos			
Terapia de substituição renal	0 (0)	0 (0)	1,000
Corticosteroide	75 (54)	64 (41)	0,023
Imunossupressores	1 (1)	0 (0)	0,469
Gamaglobulina endovenosa	3 (2)	1 (1)	0,347

Resultados são apresentados em mediana (variação) e n (%), elevação de IgA (>255mg/dL)

Tabela 3 – Análise multivariada por regressão logística em 296 pacientes com e sem nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein (NPHS) nos primeiros 3 meses após o diagnóstico

Variável Dependente	Variável Independente	OR (IC 95%)	P
NPHS	Púrpura persistente	3,601 (1,605-8,079)	0,002
	Sangramento gastrointestinal	2,991 (1,245-7,183)	0,014

IC – intervalo de confiança, OR – “odds ratio”.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou NPHS em cerca de metade dos pacientes nos primeiros 3 meses após o diagnóstico, sendo associada especialmente com púrpura persistente e sangramento GI. Aproximadamente um terço dos pacientes evoluiu com envolvimento renal somente durante a evolução sem apresentar manifestações graves.

Um dos pontos fortes deste estudo foi a inclusão de uma extensa coorte de pacientes com PHS seguidos em um único centro terciário da América Latina que preencheram o critério classificatório de vasculites do EULAR/PRINTO/PRES validado na população pediátrica¹⁴. O seguimento dos pacientes a médio e longo prazos foi fundamental, visto que nefrite pode ocorrer somente na evolução da doença e de forma assintomática¹⁰⁻¹². Além do mais, houve a utilização de um banco de dados padronizado. Entretanto, a limitação do estudo encontra-se no fato de ser um estudo de desenho retrospectivo com possível perda de dados, e a ausência de análise da IgA1 sérica deficiente em galactose, que hoje tem sido considerada um marcador prognóstico da PHS²⁷.

A prevalência da NPHS no início da doença foi similar a outros estudos, nos quais variou de 20 a 80%^{5,17,28,29}. A maioria dos pacientes apresentou alterações renais leves, enquanto que síndrome nefrótica e IRA foram raramente observadas no início desta vasculite primária, como previamente reportado³⁰.

Além do que, estes achados indicaram baixos graus de gravidade na classificação histológica do ISKDC e ausência de terapia renal de substituição nos nossos pacientes. De fato, a frequência muito baixa de doença renal terminal pode estar relacionada ao período de seguimento da doença neste estudo. Goldstein *et al.* mostrou disfunção renal progressiva a longo prazo em uma população no Reino Unido¹⁰.

Este estudo confirmou que púrpura persistente e sangramento GI foram associados a NPHS no início da doença usando o critério do EULAR/PRINTO/PRES. Estes resultados foram similares a estudos realizados com populações europeias e asiáticas com PHS. Entretanto, eles usaram o critério para PHS não validado para crianças e adolescentes^{7, 15, 31-33}.

Importante ressaltar que um terço dos pacientes sem envolvimento renal inicialmente, apresentou nefrite tardia a médio-prazo. Ainda assim, as alterações renais foram subclínicas, com proteinúria não-nefrótica persistente e/ou hematúria, sugerindo envolvimento renal leve. Dessa forma, o prognóstico dos pacientes deste estudo foi favorável, com ausência de manifestações renais graves durante o seguimento. Este aspecto sugere diferenças patogênicas e genéticas na nossa população. Estudos prospectivos a longo prazo serão necessários na América Latina para avaliar tais achados.

Mesmo anormalidades renais leves podem resultar em falência renal crônica após longo prazo de evolução^{10,34,35}. De fato, proteinúria persistente em adultos com NPHS pode resultar em fibrose tubulointersticial³⁶, e IECA e/ou BRA devem ser indicados em crianças e adolescentes com proteinúria³⁵.

Falência renal crônica/doença renal terminal não foi verificada neste estudo durante o seguimento, contrastando com uma revisão sistemática que constatou dano renal a longo prazo em 5% dos pacientes com PHS que tinham exames urinários alterados³⁷.

Dessa forma, o monitoramento rigoroso do envolvimento renal deve ser realizado durante a infância, adolescência e idade adulta nos pacientes com PHS.

7. CONCLUSÕES

1. NPHS inicial ocorreu em aproximadamente metade dos pacientes e foi associada com púrpura persistente e sangramento GI;
2. Nefrite tardia foi evidenciada em cerca de um terço dos pacientes, sem manifestações renais graves.

8. REFERÊNCIAS

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
2. Silva CA, Campos LM, Liphaus BL, Kiss MH. Púrpura de Henoch-Schönlein na criança e adolescente. *Rev Bras Reumatol* 2000;40:128-36.
3. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, Graeff N, Avcin T, *et al.* European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:656–671.
4. Silva CA, Hirschheimer SM, Ronchezel MV, Aidar MT. Púrpura de Henoch-Schönlein com invaginação intestinal. Relato de caso. *Rev Paul Pediatría* 2004;22:167-71.
5. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr* 2007;83:259-66.
6. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-1202.
7. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang HP, *et al.* Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0167346.
8. Feng D, Huang WY, Hao S, Niu XL, Wang P, Wu Y, *et al.* A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatr Rheumatol* 2017;15:15.

9. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, *et al.* Turkish Pediatric Vasculitis Study Group. Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c199–c204.
10. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280-282.
11. Ronkainen J, Nutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-70.
12. Butani L and Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clinical Pediatrics* 2007;46:505-511.
13. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
14. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, *et al.* Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
15. Zhao YL, Liu ZJ, Bai XM, Wang YC, Li GH, Yan XY. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2015;174:1357-1363.
16. Elmas AT, Tabel Y. Platelet counts in children with Henoch-Schonlein purpura-relationship to renal involvement. *J Clin Lab Anal* 2016;3:71-74.

17. Mao Y, Yin L, Huang H, Zhou Z, Chen T, Zhou W. Henoch-Schönlein purpura in 535 Chinese children: clinical features and risk factors for renal involvement. *J Int Med Res* 2014;42:1043-1049.
18. Nickavar A, Mehrazma M, Lahouti A. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:437-440.
19. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schonlein purpura with joint involvement: analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol* 2016;14:20.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
21. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002;23:47-60.
22. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-1035.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
24. Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho EM, Autio-Harmainen H, Heikkilä P, Lohi J, *et al*. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1201-9.
25. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood HenochSchönlein purpura. *Acta Paediatr* 2007;96:552-555.

-
26. Pacheva IH, Ivanov IS, Stefanova K, Chepishcheva E, Chochkova L, Grozeva D, *et al.* Central nervous system involvement in Henoch-Schonlein purpura in children and adolescents. *Case Rep Pediatr* 2017;2017:5483543.
 27. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, *et al.* Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011;80:79-87.
 28. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *WorldJPediatr* 2015;11:29-34.
 29. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. HenochSchönlein purpura: a literature review. *Acta Derm Venereol* 2017;27.
 30. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine* 2001;80:279-290.
 31. Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Yavaşcan O, *et al.* Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *Turk J Pediatr* 2009;51:429-436.
 32. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch- Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006;35:56–60.
 33. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;161:196-201.

-
34. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, *et al.* Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006;47:993-1003.
 35. Tudorache E, Azema C, Hogan J, Wannous H, Aoun B, Decramer S, *et al.* Even mild cases of paediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis show significant long-term proteinuria. *Acta Paediatr* 2015;104:843-848.
 36. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, Kwon YE, Kim YL, Nam KH, *et al.* Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol* 2014;27:972-982.
 37. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-920.