

**RENATA LUSTOSA GARCIA**

**PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE  
SÍNDROME NEFRÓTICA DO HSPM - SP**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Comissão de Residência Médica do Hospital  
do Servidor Público Municipal, para obter o  
título de Residência Médica.

Área: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Rubens Wolfe Lipinski

**São Paulo**

**2014**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Garcia, Renata Lustosa

Perfil dos pacientes pediátricos portadores de Síndrome Nefrótica do HSPM – SP / Renata Lustosa Garcia. São Paulo: HSPM, 2014.

30 p.

Orientador: Dr. Ruben Wolf Lipinski

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM-SP, para obter o título de Residência Médica, na área de Pediatria.

1. Síndrome nefrótica 2. Nephrotic syndrome 3. Proteinúria I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO O AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.**

São Paulo, 29 de Agosto de 2014.

---

Assinatura do autor

[renatlustosa@hotmail.com](mailto:renatlustosa@hotmail.com)

E-mail do autor

Autorizo a inclusão apenas do resumo do TCC de minha autoria na Biblioteca Virtual em Saúde do Município de São Paulo.

---

Assinatura do residente

RENATA LUSTOSA GARCIA

**PERFIL DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE SÍNDROME  
NEFRÓTICA DO HSPM - SP**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Comissão de Residência  
Médica do HSPM-SP, para obter o título  
de Residência Médica, na área de  
Pediatria.

BANCA EXAMINADORA:

1 \_\_\_\_\_

NOME / INSTITUIÇÃO

2 \_\_\_\_\_

NOME / INSTITUIÇÃO

3 \_\_\_\_\_

NOME / INSTITUIÇÃO

Julgado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço primeiramente a Deus, que permitiu que esse dia se realizasse.

Aos chefes, que sempre nos trataram com respeito e nos acolheram na família HSPM. Obrigada pelos ensinamentos e paciência.

Ao querido Dr. Rubens, que nos exorta como um pai que quer bem ao seu filho; obrigada pelos conhecimentos compartilhados, pelas conversas agradáveis e pelo carinho.

Aos colegas, pelos dois anos juntos; pelos momentos de alegria, que fizeram dos meus dias mais leves. Às nossas queridas R2, que muito nos ensinaram, pelas “brincas” e pela amizade; e aos R1 pela companhia nos plantões.

Às mães, por confiarem aos nossos cuidados seu maior bem e por acreditarem que faremos sempre o nosso melhor.

Às crianças, motivo pelo qual estamos aqui; peço à Deus que permita sempre ajudá-las e mesmo quando não haja nada eu possa fazer, nunca me falte a fé, a esperança e o amor.

Aos familiares e amigos que entenderam quando eu não compareci aos aniversários, ao encontro da turma, a ceia de natal em família. Minha cadeira ficou vazia, mas vocês sempre estiveram comigo em pensamento, no meu coração e nas minhas preces.

Ao meu noivo por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me ajudando a crescer.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Nefrótica (SN) é uma entidade clínica caracterizada pela perda proteica urinária maciça (>50 mg/kg/d) ou hipoalbuminemia (<2,5 mg/dL). Trata-se de uma glomerulopatia comum na infância. Há dois principais tipos de apresentação histológica à microscopia eletrônica: lesão histológica mínima (LHM) e glomerulosclerose segmentar e foca (GESF). A LHM é observada na maioria das crianças e são em 90-95% dos casos sensíveis à corticoterapia. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi analisar como evoluem os pacientes pediátricos portadores de SN em tratamento no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM). **Metodologia:** Foram analisados os prontuários de 38 pacientes pediátricos com diagnóstico de SN e tratamento no HSPM. **Resultados:** A média de idade ao início da doença foi de 5 anos, com predominância no sexo masculino (2,1meninos: 1meninas). A BX resultou em 57,9% de LHM, 31,6% de GESF, e em 2 casos encontramos glomerulonefrite membranoproliferativa. Em todos os casos as sorologias eram negativas e a dosagem de complemento estava alterada em apenas 2,6%. Em 2 pacientes (5,3%) observou-se Lúpus Eritematoso Sistêmico como doença associada e o tratamento exclusivamente com corticoesteróides foi efetivo em 26,3% dos pacientes. 10,5% evoluíram para doença renal crônica, enquanto que 89,5% tiveram boa evolução. **Conclusão:** Apesar da SN ser a doença renal mais prevalente na infância, a grande maioria dos casos tem excelente prognóstico com o tratamento proposto e evoluem sem comprometimento da função renal.

**Palavras- chave:** síndrome nefrótica, proteinúria, hipoalbuminemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Nephrotic Syndrome (NS) is a clinic entity characterized by a massive losing of protein in the urine (>50 mg/kg/d) or hypoalbuminemia (< 2,5 mg/dl). It is a usual glomerulopathy in the childhood. There are two main histological presentation's types utilizing the electronic microscopy: minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). The MCD is most common in children and in 90 – 95% of the cases it is sensitive to the corticotherapy. **Objective:** The objective of this study was analyze how the pediatric patients with NS evolve when they were in treatment in the HSPM. **Methodology:** It was analyzed the medical records of the 38 pediatric patients with NS diagnosis treated in the HSPM. **Results:** The average age in the start of the disease was 5 years, with male predominance (2,1 boys : 1,0 girl). The biopsy showed 57,9% of MCD, 31,6% of FSGS, and in one case was found glomerulonephritis membranoproliferative. In all cases, the serology was negative and the complement dosage was changed only 2,6%. In two patients (5,3%) observed Systemic Lupus Erythematosus as associated disease and the treatment exclusively with corticotherapy was effective in 26,3% of the patients. 10,5% evolve to chronic renal disease, while 89,5% had a good clinical evolution. **Conclusion:** Despite the NS be a renal disease more common in the childhood, the most of the cases have an excellent prognostic with the offered treatment and evolve without any prejudice to the renal function.

**Key-words:** nephrotic syndrome, protein in the urine, hypoalbuminemia.

## SUMÁRIO

1	– INTRODUÇÃO	11
1.1	– A SÍNDROME NEFRÓTICA	11
1.2	– EPIDEMIOLOGIA	11
1.3	– PATOGÊNESE	12
1.4	– APRESENTAÇÕES HISTOLÓGICAS	14
1.4.1	– LESÃO HISTOLÓGICA MÍNIMA	14
1.4.2	– GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL	15
1.5	– MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
1.6	– DIAGNÓSTICO	16
1.7	– TRATAMENTO	18
1.7.1	– MEDIDAS GERAIS	18
1.7.2	– MEDIDAS ESPECÍFICAS	19
1.7.2.1	– CORTICOESTERÓIDES	19
1.7.2.2	– OUTRAS DROGAS	20
1.7.2.2.1	– LEVAMISOLE	21
1.7.2.2.2	– AGENTES ALQUILANTES	21
1.7.2.2.3	– CICLOSPORINA (CsA)	22
1.7.2.2.4	– MICOFENOLATO MOFETIL (MMF)	23
1.7.2.2.5	– RITUXIMAB	24
1.7.2.2.6	– ANTIPROTEINÚRICOS	25
1.8	– RESPOSTA AO TRATAMENTO	25
1.9	– COMPLICAÇÕES	26
1.10	– PROGNÓSTICO	27
2	– OBJETIVOS	29
3	– CASUÍSTICAS E MÉTODOS	30
4	– RESULTADOS	31
5	– DISCUSSÃO	33
6	– CONCLUSÃO	35
7	– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
8	– FIGURAS E TABELAS	39

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADH – Hormônio Anti diurético  
ASS – Ácido Sulfossalicílico  
BX Renal – Biópsia Renal  
CD – Córtico Dependente  
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa  
CFF – Cilofosfamida  
CR – Córtico Resistente  
CS – Córtico Sensível  
CsA – Ciclosporina  
DRCT – Doença Renal Crônica Terminal  
GEP – Gerência Técnica de Ensino e Pesquisa  
GESF – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal  
HSPM – Hospital do Servidor Público Municipal  
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotenina  
IRC – Insuficiência Renal Crônica  
IV – Intravascular  
KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes  
LHM – Lesão Histológica Mínima  
LMS - Levamisole  
MBG – Membrana Basal Glomerular  
MMF – Micofenolato Mofetil  
MTL - Metilpredisolona  
PDA – Prednisona  
RF – Recidivante Frequente  
RTX – Rituximab  
SN – Síndrome Nefrótica  
TSR – Terapia de Substituição Renal  
TX Renal – Transplante Renal  
VNC - Vincristina

# 1 – INTRODUÇÃO:

11

## 1.1 – A Síndrome Nefrótica:

A Síndrome Nefrótica (SN) é uma entidade clínica caracterizada pela perda proteica urinária maciça (>50 mg/kg/dia) e/ou hipolbuminemia (<2,5 mg/dL). No quadro completo, além desses dois dados essenciais, podem coexistir edema generalizado e hiperlipidemia. Podendo, ocasionalmente, ocorrer hematúria e hipertensão arterial.<sup>1, 2, 4, 5, 9</sup>

A SN recebe a classificação de primária (idiopática) e secundária. As SN secundárias são decorrentes de causas etiológicas diversas: mediadas por imunocomplexos, infecções bacterianas, virais ou parasitárias, acompanhadas de neoplasias, exposição a drogas ou doenças metabólicas.

No primeiro ano de vida, geralmente se relaciona a mutações genéticas, sendo a SN congênita do tipo finlandês e o tipo esclerose mesangial difusa, as formas primárias mais conhecidas.<sup>9</sup> Entretanto, no período neonatal, a SN pode também ser consequente a infecções perinatais (sífilis, toxoplasmose, citomegalovirose).<sup>2</sup>

Os padrões histológicos mais frequentes no grupo pediátrico são representados por lesão histológica mínima (LHM) e gomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).<sup>1, 2, 3</sup>

## 1.2 – Epidemiologia:

Trata-se de doença renal prevalente na infância e incide em 1 a 3 crianças abaixo de 16 anos/ 100.000 crianças ao ano.<sup>1, 7, 9, 13, 14</sup>

Há predomínio em crianças do sexo masculino na proporção meninos 2:1 meninas, porém na adolescência não há diferenças em relação ao sexo.<sup>7</sup>

### 1.3 – Patogênese:

O filtro glomerular constitui-se de três elementos estruturais que formam a barreira seletiva: o endotélio, a membrana basal glomerular (MBG) composta de uma rede de matriz proteica, e as células epiteliais (podócitos).<sup>19</sup>

Em condições normais, as proteínas plasmáticas do tamanho da albumina ou maiores não atravessam o filtro glomerular, essa restrição depende da integridade dos três elementos da barreira.

Sabe-se que todas as formas de SN partilham de uma característica comum, a obliteração dos processos podocitários com desorganização estrutural e perda da eletronegatividade da MBG (Índice de seletividade), o que leva a proteinúria.

A SN é considerada uma doença multifatorial e diversas hipóteses têm sido aventadas para a sua fisiopatologia, mas nenhuma explica com exatidão a ocorrência da doença.

Essas hipóteses incluem três prováveis interações que são: (a) desregulação de mecanismos de genes relacionados à maturação e diferenciação de linfócitos T, (b) anormalidades das principais proteínas podocitárias levando a alterações do citoesqueleto, e (c) provável impacto ao DNA celular levando a modificações após infecções virais.<sup>4</sup>

Nos últimos anos, foram identificadas várias mutações de proteínas podocitárias. A nefrina e podocina foram relacionadas à SN tipo finlandês (CNF

e NPHS1). Mutações foram descritas também nos genes WT1 (gene supressor de tumor de Wilms), LAMB2 (codificador da lamina  $\beta$ 2), ACTN (codificador da alfa actina-4) e TRPC6 (codificador do canal iônico 6). As formas de SN relacionadas às mutações descritas são corticorresistentes, mas mais recentemente, descobriu-se uma nova forma autossômica recessiva de SN relacionada a mutação da fosfolipase C épsilon (PLCE), denominada NPHS3 que mostrou-se corticossensível em alguns casos.<sup>4, 6, 8, 9</sup>

Embora o mecanismo de formação do edema na SN não se encontre completamente estabelecido, parece provável que, na maioria dos casos, a perda maciça de proteínas na urina leve à hipoalbuminemia, o que causa uma diminuição na pressão oncótica plasmática e transudação de líquido do compartimento intravascular para o espaço intersticial. A redução do volume intravascular diminui a pressão de perfusão renal, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que estimula a reabsorção tubular de sódio. O volume intravascular reduzido também estimula a liberação de hormônio antidiurético (ADH), o que aumenta a reabsorção de água no ducto coletor.

Esta teoria não se aplica a todos os pacientes com SN porque alguns pacientes, na realidade tem volume intravascular aumentado com níveis plasmáticos diminuídos de renina e aldosterona. Portanto, outros fatores, inclusive uma avidéz renal primária por sódio e água, podem estar envolvidos na formação de edema em alguns pacientes com SN.<sup>19</sup>

No estado nefrótico, as concentrações de lipídeos séricos (colesterol, triglicerídeos) estão elevadas por duas razões. A hipoalbuminemia estimula a síntese proteica generalizada pelo fígado, incluindo a síntese de lipoproteínas.

Além disso, o catabolismo lipídico está diminuído, como resultado de níveis plasmáticos reduzidos da lipase, relacionado com perdas urinárias aumentadas desta enzima. <sup>1, 19</sup>

#### 1.4 – Apresentações Histológicas:

Na criança, a maioria dos casos de SN é idiopática. Histologicamente, dois principais padrões são observados em pediatria: lesão histológica mínima (LHM) e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). LHM e GESF podem representar pontos opostos de um mesmo processo fisiopatológico ou entidades distintas de doença. <sup>19</sup>

##### 1.4.1 – Lesão Histológica Mínima:

À microscopia óptica, os glomérulos são normais, as paredes dos capilares glomerulares são finas e não há proliferação celular ou somente proliferação mesangial mínima. O lúmen do capilar é normal. A lesão tubular é discreta relacionada ao aumento da reabsorção de proteínas e à presença de lipídios nas células epiteliais tubulares. Edema intersticial é raro. <sup>1, 19</sup>(Fig.2)

Na imunofluorescência, os glomérulos raramente mostram baixa fixação de IgM e C3 em mesângio.(Fig.3)

Na microscopia eletrônica, as lesões glomerulares acometem os podócitos e o mesângio. A membrana basal apresenta espessura e estruturas normais. (Fig.4)

A GESF, por definição, acomete um número limitado de glomérulos. Na microscopia óptica, as lesões acometem inicialmente os glomérulos justamedulares, em seguida tornando-se mais generalizadas. Nos seguimentos escleróticos, existe colapso das membranas basais, aumento da matriz mesangial e depósitos hialinos. Com o tempo, ocorre esclerose total dos glomérulos com acentuada atrofia e fibrose intersticial, levando ao colapso total do glomérulo.

À imunofluorescência, os glomérulos podem apresentar baixa fixação mesangial de IgM e C3. (Fig.6)

As características da microscopia eletrônica da GESF não são específicas, as áreas glomerulares não escleróticas mostram perdas difusas dos pedicelos com desnudamento acentuado, as vezes focal, das células epiteliais. Encontram-se ainda, material amorfo eletrodense e grânulos lipídicos nas áreas escleróticas.<sup>1, 19</sup>(Fig.5)

#### 1.5 – Manifestações Clínicas:

A SN comporta-se como uma doença crônica, levando a grande frequência de consultas em ambulatório de nefrologia pediátrica e eventualmente, a internações prolongadas. Não raramente esse quadro estende-se até a adolescência.

A doença pode ocorrer durante o primeiro ano de vida, mas mais frequentemente se inicia entre os 2 e 7 anos de idade, com discreto predomínio

em meninos sobre meninas com razão de 2:1. O início é comumente precedido por uma infecção do trato respiratório.<sup>1</sup>

Caracterizada por início súbito, edema é o sintoma mais prevalente inicialmente. Clinicamente detectado quando a retenção de fluidos excede de 3 a 5 % do peso corporal, o edema tem característica mole, frio e depressível, mais intenso durante o dia nos membros inferiores, e pela manhã mais evidente nas regiões correspondentes ao decúbito o qual a criança permaneceu durante a noite.<sup>1,2</sup>

Edema periorbitário que muitas vezes limita a abertura ocular frequentemente ocorre, sendo muitas vezes diagnosticado erroneamente como alérgico. Pode ainda ocorrer anasarca, com ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico e edema genital.(Fig.7)

Anorexia, irritabilidade, dor abdominal e diarreia são comuns. Dor abdominal pode indicar complicações como peritonite asséptica, trombose ou raramente, pancreatite.

Em cerca de 20 % dos casos a pressão arterial pode estar aumentada e hiperlipidemia é comum. Sabe-se que a HAS está muito mais relacionada aos casos de GESF ou como efeito adverso ao tratamento.

#### 1.6 – Diagnóstico:

O diagnóstico se dá pela presença de proteína em níveis nefróticos na urina. Rotina de urina revela uma urina espumosa devido à proteinúria e pode identificar em geral 3+ ou 4+ de proteína; entretanto, o diagnóstico definitivo somente é obtido através da relação proteína/ creatinina em amostra isolada de

urina que excede 2,0 ou pela excreção de proteína urinária nas 24 horas maior que 50mg/kg/dia na faixa etária pediátrica.<sup>2</sup>

O teste do ácido sulfossalicílico (ASS) a 10% pode ser orientado para o acompanhamento do tratamento, a fim de mensurar a proteinúria diariamente e avaliar remissão ou exacerbação da doença. Devem ser utilizados 20 mL da primeira urina da manhã, colocados em tubo de ensaio e adicionado 10 gotas do ácido. A ocorrência ou não de turvação permite reconhecer a presença e intensidade da proteinúria.<sup>2</sup> (Tabela1)

O valor de creatinina sérica é geralmente normal, mas pode estar aumentado por causa da perfusão renal diminuída resultante da diminuição do volume IV.

A concentração de albumina sérica é geralmente menor que 2,5 mg/dL, e os níveis de colesterol e triglicérides séricos estão aumentados. O colesterol plasmático apresenta-se elevado com relação inversa ao teor de albumina e proporcional ao fibrinogênio.

Níveis de C3 e C4 são normais. Quando constatamos níveis baixos, há indicação formal para biópsia renal, sugerindo outras etiologias, como: glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>1, 2, 3</sup>

Sorologias são sempre realizadas antes do início do tratamento a fim de excluir infecções perinatais, como: toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis, hepatites B e C e HIV.

Exame parasitológico de fezes é necessário para constatar possíveis verminoses que devem ser tratadas antes da administração de corticóide.

Biópsia renal não é necessária ao diagnóstico na maioria das crianças e é menos importante que a resposta à terapia. Entretanto, o diagnóstico histológico somente pode ser obtido através da realização desta.<sup>1,3</sup>

## 1.7 – Tratamento:

### 1.7.1 – Medidas gerais

Crianças no primeiro episódio de SN e edema discreto a moderado não necessitam de internação.

A fisiopatologia da doença, a gravidade potencial das intercorrências infecciosas e a necessidade de aderência ao tratamento devem ser cuidadosamente discutidas com a família.

A ingestão de sódio deve ser reduzida através de dieta hipossódica e pode ser normalizada quando a criança entrar em remissão.

Os diuréticos habitualmente utilizados são: a hidroclorotiazida (0,5 – 2 mg/kg/dia divididos em duas tomadas) ou furosemida (1- 4 mg/kg/dia divididos em duas tomadas), em caso de edemas graves. Em virtude da possibilidade de aumentar os riscos de complicações tromboembólicas, o uso de diurético deve ser cuidadosamente monitorado.

Em edemas resistentes a este tratamento preliminar, utiliza-se infusão venosa de albumina a 20% (0,5 g/kg a 1g/kg) associada à furosemida. Devem ser monitorados calcemia, potassemia e equilíbrio ácido-básico.<sup>2</sup>

1.7.2.1 – Corticoesteróides:

A corticoterapia tem sido empregada no tratamento da SN desde 1955. O esquema clássico do ISKDC instituído em 1970 tem sofrido algumas modificações. A mais recente atualização ocorreu em 2012 pelo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Atualmente, recomenda-se como tratamento inicial da SN o uso de prednisona oral 60 mg/m<sup>2</sup>/dia ou 2 mg/kg/dia máximo de 60 mg/dia administrado em uma única dose diária por 4 a 6 semanas, podendo se estender até 8 semanas nos maus respondedores. Após as 4-6 semanas iniciais de corticoide diário, parte-se para a corticoterapia em dias alternados com 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg (máximo 40 mg em dias alternados) e mantidos por 2 a 5 meses com redução gradual da dose.<sup>1, 2, 3, 4, 13, 14, 19</sup>

A remissão costuma ocorrer em torno do 15º dia na primeira crise. Consideramos corticossensível (CS) a criança que entra em remissão ao completar o tratamento diário ou após complemento de três sessões de metilprednisolona (30 mg/kg, dose máxima 1g/dia) IV em dias alternados. As que não respondem, são consideradas corticorresistentes (CR). Denominamos recidivantes frequentes (RF) as que apresentam mais de duas recidivas em um intervalo de 6 meses e corticodependentes (CD) as que recidivam ao reduzir a dose do corticoide ou após 14 dias de sua suspensão.

O tratamento da recidiva é feito com repetição do esquema diário e mantido até 3 dias após a remissão da doença, seguido de tratamento em dias alternados por mais 4 semanas. Em caso de córtico-dependência ou recidivas

frequentes, deve-se manter prednisona diária até 3 dias após a remissão e em dias alternados por pelo menos 3 meses em doses mais baixas. Na vigência de cortico-dependencia, caso a corticoterapia em dias alternados não seja eficaz para evitar as recidivas, recomenda-se dose mais baixa possível de prednisona diária para evitar efeitos adversos do corticoide a longo prazo.

Com a corticoterapia, 80-90% dos pacientes atingem remissão completa.<sup>6</sup> Dos que recaem, cerca de 60% se tornam-se recidivantes frequentes ou corticodependentes. Recidivantes frequentes têm menor risco de recaídas em 12 a 24 meses se tratados inicialmente com prednisona por 7 meses em comparação aos tratados por apenas 2 meses. Durante infecções, os corticodependentes devem receber prednisona diária por 5 a 7 dias a fim de reduzir o risco de recaídas.<sup>3</sup>

#### 1.7.2.2 – Outras drogas utilizadas na SN:

Os corticosteróides, apesar de serem a droga de escolha para o tratamento da SN, quando usados a longo prazo, tem associação com efeitos adversos importantes, incluindo de déficit de crescimento, alterações comportamentais, obesidade, síndrome de Cushing, hipertensão, distúrbios oftalmológicos, intolerância a glicose e redução da densidade óssea.<sup>1, 19</sup>

Nos casos de recidivas frequentes ou nos corticodependentes de altas doses de corticóide, podemos utilizar drogas alternativas, como: levamisole, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil e rituximab. Com exceção do levamisole e rituxmab, os outros medicamentos também são usados com sucesso em alguns casos CR.

O levamisole foi inicialmente desenvolvido como anti-helmíntico, porém, em razão de suas propriedades imunomoduladoras inespecíficas, desde 1980 vem sendo usado em pequena escala nas formas de SN CR e CD. Apenas na França é usado como primeira droga alternativa aos corticóides. A dose preconizada é de 2,5 mg/kg em dias alternados (máximo de 150 mg/dia) durante seis até vinte e quatro meses. O corticóide pode ser suspenso paulatinamente nos primeiros dois meses ou mantido na menor dose eficaz.<sup>2, 3</sup>

Os efeitos colaterais são pouco frequentes: leucopenia reversível com a retirada da medicação, raramente agranulocitose, vômitos, rash cutâneo e excepcionalmente alguns sinais neurológicos como insônia, convulsões ou hiperatividade.

1.7.2.2.2 - Agentes alquilantes:

A ciclofosfamida atua produzindo apoptose dos leucócitos e destruindo preferencialmente infócitos das zonas timo-dependentes dos gânglios periféricos. Vem sendo utilizada desde 1963 induzindo remissão prolongada por mais de dois anos em 75% dos casos de SN e alguns casos de SN CR também se beneficiam com seu uso.<sup>2, 19</sup>

Usado por 8 a 12 semanas na dose de 2,5 mg/kg/dia (dose cumulativa máxima de 250 mg/kg).<sup>2</sup> Os principais efeitos colaterais são leucopenia, cistite hemorrágica, alopecia e efeito gonadotóxico irreversível no menino, além de ser potencialmente oncogênica. Sua administração deve ser controlada com hemogramas realizados a cada sete ou quinze dias, caso haja leucopenia

(< 4000 leucócitos/mm<sup>3</sup> ou < 2000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), deve ser suspensa e só reintroduzida após normalização dos índices. Deve ser administrada em dose única pela manhã, uma vez que seu catabólito, a acroleína, é altamente irritante para a mucosa vesical. Evita-se sua prescrição para meninos adolescentes pelo risco de desencadear azoospermia.

Outro agente alquilante é o clorambucil, usado em alternativa a ciclofosfamida para o tratamento de SN. Sua dose recomendada é de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia durante 8 semanas e dose máxima acumulada de 11.2 mg/kg.<sup>3</sup>

#### 1.7.2.2.3 - Ciclosporina (CsA):

É empregada no tratamento das glomerulopatias desde 1986. Utiliza-se na dose de 4 a 6 mg/kg/dia, visando manter um nível sérico de 50 a 150 ng/ml. É um inibidor da calcineurina, interferindo na transdução do sinal NFAT, impedindo a síntese de IL2, portanto da via TH1. É ativador da via TH2 estimulando a síntese de IL13. Trata-se de medicamento muito útil em crianças com intoxicação pelos esteróides, pois permite sua redução ou mesmo sua suspensão. A hipercolesterolemia pode diminuir sua eficácia, pois sendo lipofílica, é necessário o emprego de dosagens muito altas para a manutenção de nível sérico adequado.<sup>2,3</sup>

Ocorre nefrotoxicidade em 40% dos doentes, manifestando-se por aumento de uréia e creatinina, alterações vasculares, tubulares e fibrose intersticial. Além da nefrotoxicidade, é também potencialmente hepatotóxica.<sup>1</sup>

Outros efeitos colaterais menos importantes são: hirsutismo, hipertrofia gengival e hipertensão arterial. Pacientes com queda da função renal ou biópsia renal mostrando mais que 30% de fibrose intersticial não devem ser medicados com CsA. Recomenda-se controle com biópsia renal seriada, uma vez que, mesmo em remissão total, com baixa dosagem de CsA e uréia e creatinina normais, já podem estar presentes ao exame histológico lesões sugestivas de nefrotoxicidade. Outra desvantagem dessa droga está no fato de ocorrerem recidivas por vezes precoces entre 60 e 90% dos pacientes após sua retirada.<sup>3</sup>

#### 1.7.2.2.4 – Micofenolato Mofetil (MMF):

O Micofenolato Mofetil apenas recentemente tem sido empregado no tratamento de glomerulopatias, sendo uma droga antiproliferativa que atua inibindo a IMPDH (inosina monofosfato desidrogenase), enzima chave na síntese das purinas, levando a bloqueio de nucleotídeos da guanosina (GTP e dGDP), substratos da síntese do RNA e DNA. Os linfócitos T e B são extremamente dependentes desta via para sua proliferação, desta forma o tratamento com MMF produz inibição da proliferação linfocitária.<sup>2</sup>

O MMF é uma pró-droga que, sob a ação de esterases plasmáticas, se converte em AMF (ácido micofenólico), que é o imunossupressor ativo. Esse é metabolizado principalmente no fígado em glucoronídeo do AMF, metabólito inativo. A eliminação da droga se faz pela urina (93%) e pelas fezes (6%).

A ação do AMF é proporcional à droga não ligada a albumina sérica.

A dose utilizada em glomerulopatias é de 18 mg/kg/dia ou 600 mg/m<sup>2</sup>/dia, sem exceder a um grama, que é a dose usada em adolescentes.<sup>3</sup> Não se realiza rotineiramente monitorização dos níveis sanguíneos de MMF, o que seria interessante, pois nefróticos descompensados têm albuminemia em geral muito baixa e seria importante definir níveis ideais nessas situações. Pode ser usado em associação a corticoides, inibidores da ECA e da ARB.

O MMF não é hepatotóxico, nefrotóxico, nem tem ação sobre a fertilidade, todavia, há descrição de ocorrência de malformação congênita em animais de laboratório e portanto, deve ser evitado na gestação.<sup>1</sup>

Os efeitos colaterais mais frequentes incluem náuseas e diarreia, além de leucopenia, plaquetopenia e anemia. Em raros casos, pode haver pancreatite em pacientes recebendo esta medicação, de maneira que solicitamos rotineiramente, dentre os exames de controle, dosagem de amilase e lipase sérica.

Deve ser administrado um hora antes das refeições ou duas horas após, e o paciente deverá usar protetor solar devido a associação descrita com câncer de pele.

A remissão com o uso do MMF, ocorre mais tardiamente do que aquela que se segue ao uso da CsA, em algumas vezes somente por volta do 6º mês de terapia. A maior parte das crianças têm recidivas a interrupção do tratamento, mas que se resolvem usualmente com corticoide diário.

#### 1.7.2.2.5 – Rituximab:

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20, encontrada primariamente em linfócitos B e utilizado no tratamento de linfomas, leucemias, rejeições a transplante e algumas desordens autoimunes.

Recentemente, tem sido utilizado no tratamento da SN CD. Alguns estudos utilizaram 375 mg/m<sup>2</sup> por dose em crianças e em todos os casos foi possível descontinuar o corticoesteróide, além de que em 80% das crianças o intervalo entre as remissões foi prolongado. Em alguns casos há necessidade de doses adicionais de rituximab pela persistência da corticodependência. O rituximab é contraindicado nos corticorresistentes, já que estudos prospectivos não observaram boa resposta nesses casos.<sup>3, 16, 17</sup>

Dentre os efeitos adversos, estão as reações agudas como febre, vômito e diarreia, rash cutâneo e broncoespasmo, que ocorrem em cerca de um terço dos pacientes que utilizam o rituximab. Outros efeitos mais graves incluem pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e fibrose pulmonar. Portanto, profilaxia com bactrin® deve ser sempre instituída durante seu uso.<sup>1</sup>

#### 1.7.2.2.6 – Antiproteinúricos:

Inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA II) atuam diminuindo a pressão hidrostática transcapilar glomerular, controlando a hipertensão e diminuindo a proteinúria.

Estes medicamentos podem ser utilizados em casos de proteinúria residual e corticorresistência, lembrando que potencialmente podem determinar hiperpotassemia, sobretudo com filtração glomerular menor que 30 ml/min e queda de função renal.<sup>1,2</sup>

#### 1.8 – Resposta ao tratamento:

A corticossensibilidade corresponde em 90-95% das vezes em LHM à biópsia inicial. A presença de lesões glomerulares discretas ou lesões tubulares focais não alteram este bom prognóstico e a presença de proliferação mesangial difusa também não tem significado prognóstico diferente.

A resposta inicial aos corticoesteróides em pacientes com GESF é discreta. Somente cerca de 30% adquirem remissão completa da proteinúria e por volta de 30% apenas apresentam corticossensibilidade ao tratamento com prednisona oral.<sup>19</sup>

#### 1.9 – Complicações:

Infecção é a mais comum complicação da SN. As crianças em recidiva têm alta susceptibilidade a infecções bacterianas por causa das perdas urinárias de imunoglobulinas, deficiência da imunidade celular, terapia imunossupressora, desnutrição e edema/ascite. Peritonite bacteriana espontânea é o tipo mais frequente de infecção. Sepsis, pneumonia, celulite e infecções do trato urinário podem também ocorrer rotineiramente. Em todos os casos de infecções bacterianas, início precoce de antibioticoterapia de amplo

espectro é fundamental. O emprego de antibioticoterapia profilática durante a recidiva de SN é controverso.<sup>1,3</sup>

Todas as crianças com SN devem receber vacina pneumocócica polivalente se não imunizados previamente. A vacina deve ser administrada quando a criança esta em remissão da doença e fora da terapia diária com prednisona. Crianças com títulos negativos de varicela devem receber vacina de varicela na remissão ou quando estiver em uso de corticoides em baixas doses em dias alternados. Crianças nefróticas não imunes, em recidivas, expostas a varicela, devem receber imunoglobulina para varicela-zoster (VZIG) dentro de 72 horas da exposição. Vacina para influenza deve ser administrada anualmente.

As crianças com SN também tem risco aumentado para eventos tromboembólicos. O risco de trombose é relacionado ao aumento de fatores protroboóticos (fibrinogênio, trombocitose, hemoconcentração e imobilização relativa) e redução de fatores fibrinolíticos (perda urinária de antitrombina III, proteínas C e S). Anticoagulação profilática não é recomendada em crianças. Deve-se evitar a diurese profusa com o uso de diuréticos indiscriminadamente.<sup>1</sup>

A hiperlipidemia, particularmente em pacientes complicados com SN, pode ser um fator de risco para doença cardiovascular.

#### 1.10 – Prognóstico:

A maioria dos casos de SN CS tem repetidas recidivas, as quais geralmente diminuem em frequência à medida que a criança cresce. Embora

não exista nenhuma maneira de prever a evolução individual de cada criança, aquelas que evoluem com poucas recidivas e aquelas que não apresentam recidivas nos primeiros 6 meses após o diagnóstico tendem a seguir um curso sem recidivas frequentes e de maneira geral, costuma-se dar alta após uma média de 5 anos sem necessidade de medicação.<sup>2, 15</sup>

As crianças com SN CR, em sua maioria causada por GESF, geralmente tem prognóstico mais reservado. Estas crianças desenvolvem insuficiência renal progressiva, culminando em doença renal crônica terminal (DRCT) e necessidade diálise ou transplante (TX) renal.

## **2 – OBJETIVOS:**

29

O objetivo principal deste trabalho é analisar como evoluem os pacientes pediátricos portadores de SN em tratamento no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – SP (HSPM – SP).

Os objetivos secundários são conhecer a incidência quanto ao sexo e faixa etária de início da doença, e estudar as variações clínicas laboratoriais e histopatológicas, comparando os resultados com os dados encontrados na literatura.

O trabalho constitui-se de uma revisão de 38 casos de pacientes pediátricos diagnosticados com Síndrome Nefrótica e acompanhados no ambulatório de Nefropediatria do HSPM no período entre janeiro de 1992 e março de 2014.

Foram realizadas análises retrospectivas dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico (SAME), mediante autorização formal do setor.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Gerência Técnica de Ensino e Pesquisa (GEP), bem como autorizado pelo setor de Pediatria do HSPM. Todos os gastos para a realização do mesmo foram financiados pelos pesquisadores.

Os dados avaliados foram divididos em quatro grandes grupos, que incluíam:

- a) Dados clínicos admissionais: incluíam dados referentes a idade ao diagnóstico, sexo, raça e presença de doenças crônicas associadas;
- b) Dados laboratoriais: sorologias à admissão (toxoplasmose, mononucleose, citomegalovirose, hepatites A, B e C, HIV) e dosagem de complemento, uréia e creatinina séricas na admissão e na evolução do tratamento;
- c) Dados Histopatológicos: referentes ao resultado da biópsia renal (microscopia óptica e imunofluorescência), quando realizada;
- d) Dados do tratamento e desfecho clínico: resposta aos corticoides, tratamentos utilizados e evolução da doença (boa resposta ao tratamento clínico, DRCT com necessidade de TSR, óbito e complicações).

Encontramos uma idade média de início da doença de 5 anos de idade (variando de 1 a 15 anos), com predominância nas crianças de raça branca (57,9%) e no sexo masculino na proporção de 2,1 meninos: 1 menina. A idade de início da doença de forma mais tardia pode ser relacionada ao atraso no diagnóstico.

A biópsia renal resultou em 57,9% de LHM, 31,6% de GESF e em dois casos, biópsia observou Glomerulonefrite Membranproliferativa, associada a casos de LES. Em 19 crianças (50%), a biópsia renal não se fez necessária devido a boa resposta à corticoterapia e evolução favorável.

Em todos os casos as sorologias eram negativas e a dosagem de complemento estava alterada em apenas 2,6% das crianças.

Em dois casos (5,3%) encontramos SN de causa secundária, e posteriormente diagnosticou-se em ambos os pacientes, Lúpus Eritematoso Sistêmico que iniciou quadro com SN.

O tratamento exclusivamente com corticoide foi efetivo em 26,3% dos pacientes, e estes foram então classificados como SN CS. Os demais necessitaram de outros tratamentos devido a corticoresistência, corticodependência ou por se tratarem de recidivantes frequentes. O tratamento com multidrogas é comum no acompanhamento da SN.

Complicações tromboembólicas foram observadas em apenas um paciente, que evoluiu com trombose de Artéria Mesentérica e trombo intracavitário em átrio direito, sendo necessário nesse caso, remoção cirúrgica do trombo e anticoagulação mantida por longo período.

Dentre os estudados, 4 crianças (10,5%) evoluíram para DRC, sendo que 3 destes tiveram diagnóstico de DRCT e necessidade de terapia de substituição renal (TSR) e foram então submetidos a TX renal. O último caso já tem diagnóstico de DRC e apresenta piora progressiva da função renal, ainda sem necessidade de TSR. Não houve nenhum óbito no período. (Tabela 2)

A SN idiopática é uma doença predominantemente da faixa etária pediátrica, que se caracteriza por proteinúria severa, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Sendo a forma mais comum em crianças a doença por LHM, que corresponde a 80% dos casos. São características dessa forma de lesão a perda seletiva de albumina, a boa resposta aos corticoides e o excelente prognóstico renal. É extremamente rara a progressão para insuficiência renal e 80% dos afetados vão evoluir com remissão espontânea até o final da infância.

Encontramos 57,9% de LHM nos pacientes biopsiados no presente estudo. Tal incidência, considerada baixa em comparação a encontrada na literatura, provavelmente ocorreu pois a maioria dos pacientes tiveram boa resposta ao tratamento e não foram submetidos a biopsia renal. Sabendo-se que LHM comporta-se em 90% com boa resposta, certamente, muitos com histologia desconhecida são portadores de LHM.

A resposta aos corticoesteróides é altamente sugestiva de LHM, de forma que, à apresentação inicial, a biópsia renal não é realizada caso não haja fatores de risco sugerindo outras formas de SN. Todavia, alguns pacientes com GESF também apresentarão resposta ao corticoide.

No primeiro ano de vida todas as crianças com SN devem ser biopsiadas, principalmente aquelas com história familiar, no entanto, na faixa etária pré-escolar, somente os corticorresistentes, e aqueles que se arrastam com recidivas por tempo prolongado (12 a 16 meses), pois há risco de se tratar de outras glomerulopatias que não LHM.<sup>2, 3</sup>

Em nossa série, houve predomínio do sexo masculino em proporções semelhantes a encontrada na literatura (2,1 meninos: 1 menina).

O tratamento da SN com corticoesteroides é, há décadas, uma conduta universalmente aceita para o tratamento da SN CS, porém novas opções de tratamento surgem de tempo em tempo, e de acordo com novos estudos, para o manejo da corticorresistência, corticodependência e recidivas frequentes.

O KDIGO, guideline escrito primariamente para nefrologistas em 2012, inclui as mais recentes diretrizes para o tratamento das principais glomerulopatias, incluindo a SN. Neste, a corticoterapia continua sendo o principal e tratamento standard para a SN CS, em doses habitualmente usadas, com única mudança ocorrendo na possibilidade de prolongamento do tempo de tratamento quando a resposta ao tratamento ocorre tardiamente.

Dentre as opções sugeridas pelo KDIGO como terapia poupadora de corticoide e alternativa aos corticorresistentes (levamisole, ciclofosfamida, ciclosporina e micofenolato mofetil), todas as opções foram utilizadas em nosso serviço, com exceção dos anticorpos monoclonais, proposta emergente e recomendada pelo guideline.

O rituximab é recomendado aos CS CD na forma de pulsoterapia, na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> em dose única mensal, podendo ser utilizada uma segunda dose quando há persistência da CD.<sup>3, 16, 17</sup> A grande vantagem ao seu uso é a possibilidade de descontinuação do corticoesteroide na maioria dos casos analisados com intervalo de remissão prolongado. As limitações ao seu emprego incluem a necessidade de hospitalização para sua administração, grandes números de efeitos adversos potencialmente graves e a falta de dados futuros por se tratar de uma droga relativamente nova no tratamento da SN.

A SN apesar de ser uma das doenças renais mais prevalentes na infância, a grande maioria dos casos tem excelente prognóstico frente à terapia proposta e evoluem sem comprometimento da função renal e com cerca de 80% dos afetados evoluindo com remissão espontânea até o final da infância.

Os dados obtidos foram semelhantes aos descritos na literatura.

A multiplicidade de drogas utilizadas por um mesmo paciente (Tabela3), mostra que, apesar de ser uma doença que tende a boa evolução no que se diz à progressão para DRC, trata-se de patologia complexa e que deve ser acompanhada de perto pelas recaídas frequentes e potenciais complicações .

1. Vogt BA, Avner ED. Síndrome Nefrótica. In Robert M. Kliegman et al. Nelson, tratado de pediatria, 18ªed. Elsevier: Rio de Janeiro/RJ, 2009, pp 2196-2201.
2. Lipinski RW, Mello VR. Diagnóstico e conduta – Síndrome Nefrótica. In Andrade MC, Carvalhaes JTA. Nefrologia para pediatras, 1ªed. Editora Atheneu: São Paulo/ SP, 2010, pp 313-320.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl)* 2, 154-185.
4. Elie V, Fakhoury M, Desehênes G, Algrain EJ. Physiopatology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol* 2011 Jun 28. Epub ahead of print.
5. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7):1159-67.
6. Machuca E, Esquivel EL, Antignac C: *Idiopathic nephrotic syndrome: genetic aspects*. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al ed. *Pediatric nephrology*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2009; 6:643-666.
7. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al ed. *Pediatric nephrology*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2009; 6:667-702.

8. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 2121-2128.
9. Caridi G, Trivelli A, Cherchi SS, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 241-252.
10. Siddall, E. C., & Radhakrishnan, J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney International* 2012; 82:635-642.
11. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1983-1990.
12. Saleem MA, New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* 2013; 28(5): 699.
13. Rodriguez SM, Fernandez-Llamazares CM, Saez MS. Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pharm World Sci* 2010; 32: 314-321.
14. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* 2013; 28(3): 415-426.
15. Peres LAB, Assumpção RAB. Síndrome Nefótica Idiopática em Crianças. *Rev Med Res* 2010; 12 (3 e 4): 124-129.

16. Kemper MJ, Lehnhardt A, Zawischa A, Oh J. Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and No. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1305-1311.
17. Fuentes GC, Kairalla JA, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, Garin EH. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1313-1319.
18. Aguiar MF. Proteinúria na infância - uma revisão bibliográfica. Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo/ Hospital do Servidor Público Municipal, 2012.
19. Donatti TL. Avaliação da estatura final e mineralização óssea de pacientes adultos portadores de Síndrome Nefrótica Idiopática na infância e adolescência. Tese de doutorado. São Paulo/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2009.

Tabela 1: Teste do ácido sulfosalicílico (ASS) a 10%

Resultado	Escala	Proteinúria mg%
Sem turvação	0	0
Leve turvação	+	1 – 30
Turvação sem precipitação	++	40 – 100
Turvação com precipitação	+++	150 – 300
Precipitado floculento	++++	> 500

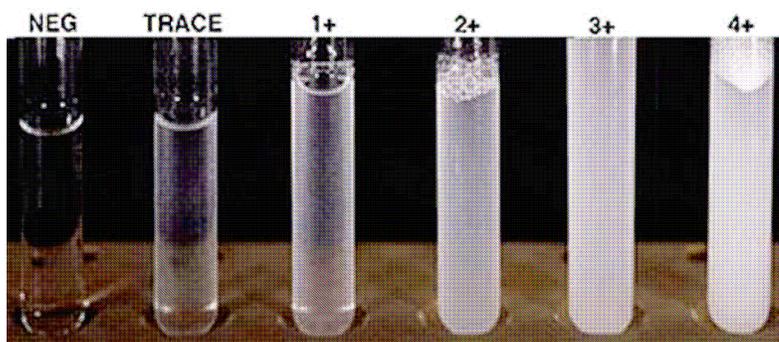


Fig.1: Teste do ácido sulfosalicílico(ASS).

Imagem cedida pelo Dept° Nefropediatria Santa Casa de Misericórdia SP



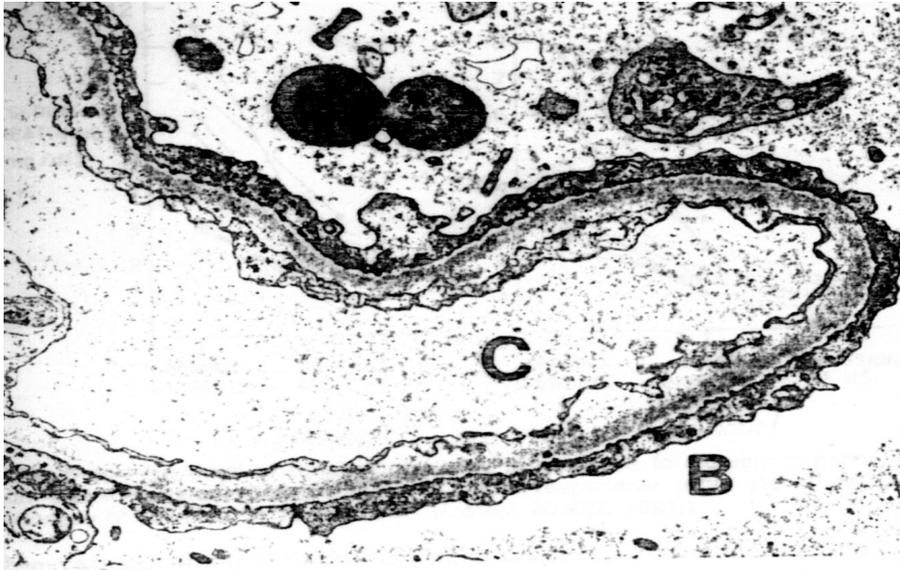


Fig 4: Biópsia LHM.

Imagem cedida pelo Dept° Patologia Santa Casa de Misericórdia de SP.

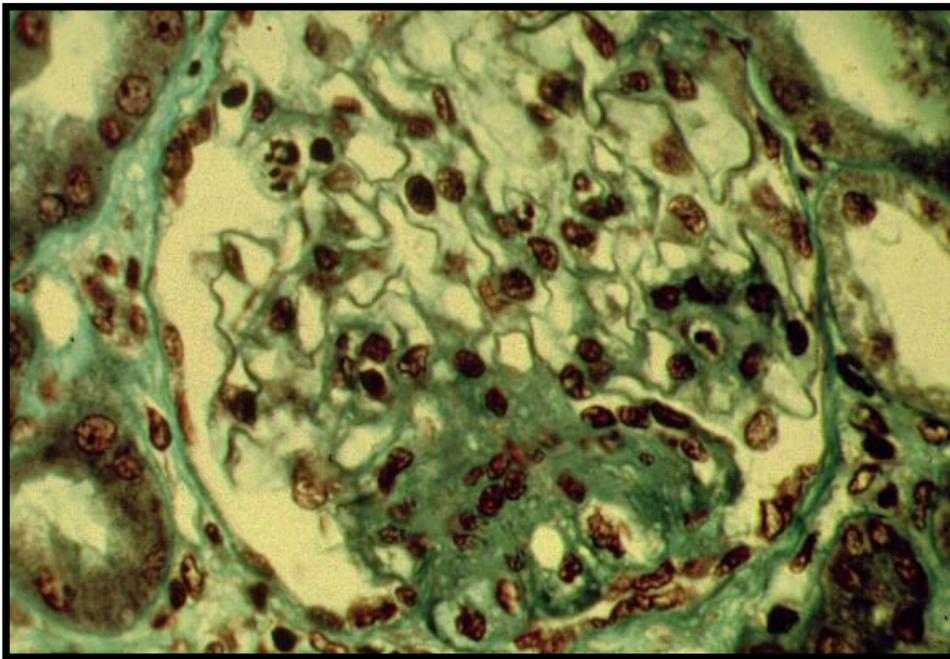


Fig.5: Biópsia GESF

Imagem cedida pelo Dept° Patologia Santa Casa de Misericórdia de SP.

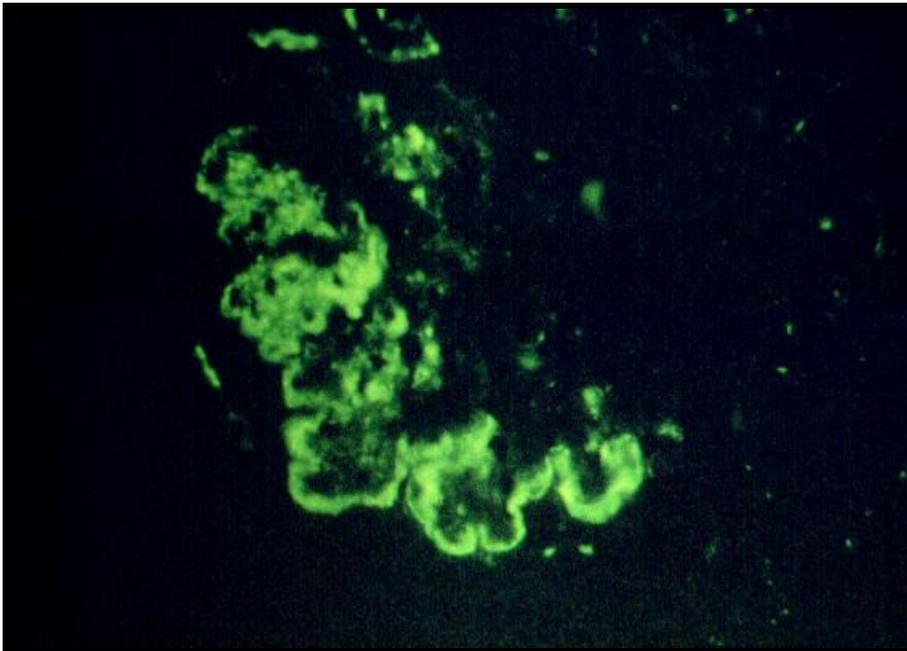


Fig.6: Imunofluorescência GESF.

Imagem cedida pelo Dept° Patologia Santa Casa de Misericórdia de SP.



Fig.7: Paciente apresentando edema generalizado, com edema de genitais, edema bipalpebral e ascite.

Imagem cedida pelo Dept° de Nefropediatria Santa Casa de Misericórdia SP.

Tabela 2: Resultados

---

Idade de início	Média 5,2 anos
Sexo	Masculino 26 (68,4%)
	Feminino 12 (31,6%)
Raça	Branca 22 (57,9%)
	Negros e pardos 16 (42,1%)
Doenças associadas	LES 2 (5,3%)
Biópsia	LHM 11 (28,9%)
	GESF 6 (15,8%)
	GNMP tipo IV 2 (5,3%)
	Não biopsiados 19 (50%)
Tratamento	Corticoterapia exclusiva 10 (26,3%)
	Outras drogas 28 (73,7%)
IRC	4 (10,5%)
Transplante Renal	3 (7,9%)

---