

Um índice clínico preditor de sobrevida renal

A clinical predictor index for renal survival

Autores

Nordeval Cavalcante Araújo¹
Lilimar da Silveira Rioja²
Maria Alice Puga Rebelo³

¹Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

²Serviço de Patologia do Hospital Pedro Ernesto da UERJ

³Faculdade de Medicina da UERJ

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na filiação dos autores, nos keywords, na terminologia, na estética das tabelas e figura. Errata para Figura 1B.

Data de submissão: 28/8/2009

Data de aprovação: 27/11/2009

Correspondência para:

Nordeval Cavalcante Araújo
Rua São Salvador, 14 / 1404
Flamengo
CEP: 22231-130
Rio de Janeiro – RJ

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: Um índice capaz de antecipar a progressão da doença renal independente dos achados histológicos seria de inestimável valor para a indicação da biópsia renal. **Objetivo:** Avaliar se um índice clínico baseado na ecogenicidade cortical renal, na relação diâmetro longitudinal do rim/altura do indivíduo (KL/H) e na creatinina sérica pode prever a sobrevida renal. **Métodos:** As lesões crônicas (obsolescência glomerular, esclerose segmentar e focal, atrofia tubular e fibrose intersticial) e agudas (proliferação mesangial, permeação leucocitária, necrose fibrinoide e crescentes e infiltrado intersticial) das biópsias de 154 pacientes foram graduadas e somadas para geração de índices. Um índice clínico de cronicidade foi criado pela soma da gradação da ecogenicidade cortical relativa a do fígado ou baço, dos níveis de creatinina sérica e da relação KL/H. O desfecho do estudo foi a necessidade de iniciar diálise. **Resultados:** Os maiores graus do índice clínico de cronicidade e do índice crônico de biópsia foram associados com sobrevida renal mais curta. Dos seis pacientes com creatinina sérica > 2,5 mg/dL, maior ecogenicidade cortical e KL/H < 0,60 antes da biópsia, cinco iniciaram diálise e um elevou a creatinina para 4,5 mg/dL. O índice clínico apresentou boa correlação com o índice crônico de biópsia. **Conclusões:** O índice clínico pode ser útil para prever uma situação na qual a biópsia mostrará lesões crônicas avançadas e irreversíveis. Nos pacientes com os graus mais altos dos parâmetros clínicos, a biópsia pode ser descartada. Para grupos de pacientes, o índice pode ser utilizado na comparação de desfechos e eficácia terapêutica. **Palavras-chave:** biópsia por agulha, insuficiência renal crônica, ultrassonografia de intervenção, medidas de associação, exposição, risco ou desfecho, análise de sobrevida.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):29-34]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Introduction: A clinical index that discriminates disease progression independent of histopathologic features may be valuable in the best timing of biopsy. **Objective:** This study addresses the question if a clinical index based on cortical echogenicity, renal length to body height ratio (KL/H), and serum creatinine levels predicts renal survival. **Methods:** The study enrolled 154 patients. Biopsy specimens were graded for chronic (glomerular obsolescence, segmental glomerular sclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis) and acute (mesangial proliferation, leucocyte permeation, crescent and fibrinoid necrosis and interstitial infiltrate) index by the sum of scored lesions. A chronic clinical index was created by the sum of scored cortical echogenicity relative to liver or spleen, creatinine serum levels and KL/H. The study end point was start on dialysis. **Results:** Higher grade of chronic clinical and biopsy indices were associated with poorer long-term renal survival. Five out of six patients with serum creatinine levels > 2.5mg/dL, highest cortical echogenicity and KL/H < 0.60, before biopsy, started on dialysis and one increased creatinine levels up to 4.5 mg/dL. The chronic clinical index correlates well with chronic biopsy index. **Conclusions:** The chronic clinical index could be useful to predict a clinical setting in which a renal biopsy will show advanced chronic and irreversible lesion. In patients with highest grade of clinical parameters renal biopsy can be obviate. As a chronicity of illness index for groups of patients with renal medical diseases, the system could be useful in outcome comparisons and evaluation of therapeutic efficacy.

Keywords: needle biopsy, chronic kidney failure, interventional ultrasonography, measures of association, exposure, risk or outcome, severity of illness index.

INTRODUÇÃO

Hoje a biópsia renal é amplamente utilizada em pacientes com doença renal. Se os rins são pequenos, o fator de risco aumenta e o diagnóstico histológico é considerado dispensável para o tratamento do paciente.^{1,2} Logo, nessa situação, os pacientes não devem ser encaminhados para biópsia renal. No entanto, não existe um consenso quanto ao valor do diâmetro longitudinal renal abaixo do qual a biópsia não deva ser realizada.^{3,4,5} Uma vez que a relação diâmetro longitudinal do rim/altura do indivíduo (KL/H) melhor representa o tamanho do rim do que o valor absoluto do diâmetro longitudinal renal,⁶ sua utilização em uma série de biópsias seria útil.

Atualmente, a creatinina sérica é a medida mais comumente utilizada de função renal na prática clínica. No entanto, a creatinina sérica isolada não pode diferenciar insuficiência renal aguda de crônica. Não existe um parâmetro clínico que possa ajudar a diferenciar insuficiência renal aguda de crônica em estágio inicial.

Atualmente, a ultrassonografia é um método não invasivo bem conhecido para avaliar rins com vários distúrbios. A determinação da ecogenicidade renal em relação à do fígado tem sido usada como um parâmetro importante na avaliação do parênquima renal.

Muitos estudos tentaram descobrir uma relação entre características ultrassonográficas e lesões histopatológicas em biópsias renais.^{4,7,8,9,10,11} Alguns estudos prospectivos^{7,11,12} e retrospectivos^{4,8,9,10,13} encontraram uma boa correlação entre ecogenicidade cortical renal e anormalidade tubulointersticial vista na amostra da biópsia. Além disso, observou-se que a ecogenicidade cortical tinha valor prognóstico na síndrome nefrótica da infância¹³ e síndrome hemolítico-urêmica.¹⁴

É curioso, mas na literatura médica¹⁵ a decisão de realizar uma biópsia não leva em conta a ecogenicidade cortical renal.

Muitos estudos sobre as indicações de biópsia renal baseadas nos critérios atuais encontraram uma incidência de lesões predominantemente crônicas em até 17,2% das biópsias.¹ Logo, um índice clínico que discrimina a progressão da doença independentemente das características histopatológicas pode ser útil para a escolha do melhor momento para a biópsia renal.

Este estudo prospectivo foi projetado para avaliar a exequibilidade de um índice clínico baseado em ecogenicidade cortical, relação diâmetro longitudinal

do rim/altura do indivíduo (KL/H) e níveis séricos de creatinina como um fator preditivo de sobrevida renal.

MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo clínico-patológico de 154 pacientes (82 mulheres e 72 homens) submetidos à ultrassonografia antes da biópsia percutânea. A idade dos pacientes variou de 13 a 88 anos à época da biópsia (idade média, 37,59 ± 15,97 anos).

As variáveis incluídas na avaliação das imagens ultrassonográficas foram diâmetro longitudinal do rim (KL) e ecogenicidade cortical. Devido à bem conhecida variação individual no tamanho do rim de acordo com altura, sexo e idade dos pacientes, o diâmetro longitudinal renal relativo foi calculado dividindo-se o diâmetro longitudinal renal absoluto (em milímetros) pela altura do paciente (em centímetros) (KL/H).⁶

As ultrassonografias foram graduadas de acordo com a ecogenicidade da cortical em relação à do parênquima hepático/esplênico da seguinte maneira: ecogenicidade do córtex renal inferior àquela do fígado ou baço (grau 0); ecogenicidade do córtex renal igual à do fígado ou baço (grau 1); ecogenicidade renal superior à do fígado ou do baço (grau 2). Ecogenicidade cortical grau 0 foi considerada como normal.

O tecido renal foi obtido por meio de biópsia percutânea utilizando-se uma agulha descartável. Após um relatório com fins diagnósticos, as seguintes características histológicas foram avaliadas para gradação: obsolescência glomerular (OG); proliferação mesangial (PM); permeação leucocitária (PL); crescente e necrose fibrinoide (CNF); glomeruloesclerose segmentar (GSS); atrofia tubular (AT); fibrose intersticial (FI); e infiltrado intersticial (II). Os achados histológicos foram graduados de acordo com a extensão e gravidade em 0 (0%, sem alteração), 1 (< 25% da amostra), 2 (≥ 25% ≤ 50% da amostra) e 3 (> 50% da amostra).

De acordo com a cronicidade e atividade para nefrite lúpica, PM, PL, CNF e II mononuclear foram classificados como lesões agudas e OG, GSS, AT e FI, como lesões crônicas.¹⁶ Atribuiu-se aos pacientes um índice crônico de biópsia com base na soma dos graus de OG, GSS, AT, e FI. De maneira semelhante, um índice agudo de biópsia foi atribuído com base na soma dos graus de PM, PL, CNF, e II. Um índice clínico de cronicidade renal foi criado a partir do escore de ecogenicidade cortical (grau 0: 0; grau 1: 1; grau 2: 2), dos níveis séricos de creatinina (≤ 1,4 mg/dL: 0; > 1,4 < 2,5 mg/dL: 1; ≥ 2,5 mg/dL: 2), e da KL/H (< 0,60: 1; ≥ 0,60: 0).

O índice clínico de cronicidade, o índice crônico de biópsia e o índice agudo de biópsia foram depois agrupados para facilitar a análise estatística como se segue: I, para uma soma variando de 0 a 2; II, para uma soma variando de 3 a 5; e III, para uma soma igual ou superior a 6, para criar tanto o índice agudo como o índice crônico de biópsia. Se o nível de creatinina plasmática foi igual ou inferior a 1,4 mg/dL, o índice clínico de cronicidade foi 0. Se o nível de creatinina plasmática foi maior que 1,4 mg/dL, o índice clínico de cronicidade foi a soma dos pesos atribuídos a todas as medidas registradas: I, para a soma variando de 0 a 1; II, para soma variando de 2 a 3; e III, para soma variando de 4 a 5.

Os dados histopatológicos e sonográficos foram analisados de maneira cega e independente por dois especialistas diferentes, ambos com conhecimento dos dados clínicos.

O desfecho do estudo foi o início de diálise. Para aqueles pacientes que não alcançaram o desfecho, a função renal foi avaliada pelo menos um ano mais tarde.

A decisão sobre o tratamento com esteroides ou imunossupressores coube apenas ao médico do paciente.

A associação entre os índices foi feita através de correlação de Spearman.

A sobrevida foi comparada pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças nas curvas de sobrevida foram avaliadas pelo teste de *Log-Rank*.

A influência dos índices no risco do desfecho foi investigada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. O valor de $p < 0,05$ foi adotado para significância estatística.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra o tamanho do rim e dados clínicos e laboratoriais. A média do nível sérico de creatinina foi 2,09 mg/dL (variação de 0,5 a 11,7 mg/dL). Comprometimento da função renal foi observado em 71 pacientes ($Cr > 1,4$ mg/dL). Dos 154 pacientes,

dez, cujas biópsias forneceram menos de cinco glomérulos, foram eliminados do estudo. A Tabela 2 apresenta os diagnósticos histológicos de 144 pacientes com base nos resultados de microscopia óptica e imunofluorescência.

A ecogenicidade cortical recebeu grau 0 em 53 pacientes (37,6%); grau 1 em 52 pacientes (36,9%); e grau 2 em 36 pacientes (25,5%). Em três pacientes com doença tanto hepática quanto esplênica, a ecogenicidade cortical não foi avaliada. A relação KL/H foi

Tabela 2 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

GFS	26
LES	22
GNM	13
Lesão mínima	12
NIgA	12
GNMP	8
GN esclerosante	6
Hipertensão	6
GFS colapsante	4
Amiloidose	4
HIV	4
Nefrite TI	3
DM	3
GN pós-infecciosa	3
GN proliferativa	2
Indeterminada	2
NIgM	2
HCV	2
Microangiopatia trombótica	2
Miscelânea	8

GFS – glomeruloesclerose focal segmentar; GNM – glomerulonefrite membranosa; NIgA – nefropatia por imunoglobulina A; NIgM – nefropatia por imunoglobulina M; GNMP – glomerulonefrite membranoproliferativa; TI – tubulointersticial; LES – lúpus eritematoso sistêmico; DM – diabetes mellitus; HCV – vírus da hepatite C.

Tabela 1 DISTRIBUIÇÃO DE DADOS CONTÍNUOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS E TAMANHO DO RIM

	Idade	Duração da doença	Creatinina	Albumina	Proteinúria	Hematócrito	KL	KL/H
	anos	anos	mg/dL	g/dL	mg/24h	%	mm	
média	37,59	3,52	2,09	2,97	5972	35,85	109,7	0,67
DP	15,97	10,22	1,94	1,07	5673	7,44	10,56	0,06

DP – desvio-padrão; KL – diâmetro longitudinal do rim; KL/H – diâmetro longitudinal do rim/altura do paciente.

igual ou superior a 0,60 em 124 pacientes e menor do que 0,60 em 19. Em um paciente acamado, a altura não pôde ser medida.

Curiosamente, 40,6% dos pacientes com creatinina normal e 34,0% com ecogenicidade cortical normal tinham lesões histológicas crônicas leves. Lesões crônicas moderadas a graves foram identificadas em 7,8% dos pacientes com creatinina normal e 8,5% dos pacientes com ecogenicidade cortical normal.

Dos 154 pacientes, 134 foram seguidos por um tempo médio de 40,5 meses após a biópsia. A duração do seguimento a partir da biópsia foi significativamente menor nos pacientes que começaram a diálise. Quarenta e um pacientes alcançaram o desfecho após um seguimento médio de 24,3 meses, sendo que 93 pacientes não necessitaram de diálise durante um seguimento médio de 47,6 meses. Ao final do seguimento, nove pacientes haviam morrido sem iniciar diálise e 11 pacientes abandonaram o tratamento ou não o completaram um ano após a biópsia.

Durante todo o seguimento, o desfecho ocorreu em 12,2% dos pacientes grau I, 38,7% dos pacientes grau II (*I versus II*: $p < 0,0002$), e 74,1% dos pacientes grau III (*I versus III*: $p < 0,0001$) do índice clínico de cronicidade ($p < 0,0001$). O desfecho foi atingido por 23,8% dos pacientes grau I, 55,6% dos pacientes grau II (*I versus II*: $p = 0,0024$) e 27,8% dos pacientes grau III (*I versus III*: $p = 0,6616$) do índice agudo de biópsia (ns) e 12,2% dos pacientes grau I, 34,1% dos pacientes grau II (*I versus II*: $p = 0,0546$) e 56,3% dos pacientes grau III (*I versus III*: $p = 0,0014$) do índice crônico de biópsia. Antes da biópsia, seis pacientes grau III do índice clínico de cronicidade compartilhavam as mesmas características: creatinina sérica acima de 2,5 mg/dL, ecogenicidade cortical renal grau II e $KL/H < 0,60$. Ao final do seguimento, cinco em seis iniciaram diálise e um paciente teve seus níveis de creatinina elevados para 4,5 mg/dL.

Quando se analisou uma tabela de tempo de vida, os pacientes com alto ou baixo grau de índice clínico de cronicidade apresentaram uma diferença significativa quanto à sobrevida renal (Figura 1A). Da mesma forma, pacientes com índice crônico de biópsia alto ou baixo diferiram quanto à sobrevida renal (Figura 1C). Não houve uma boa correlação do desfecho com o grau de gravidade do índice agudo de biópsia (Figura 1B).

Observou-se uma boa correlação do índice clínico de cronicidade com o índice crônico de biópsia

(correlação de Spearman = 0,484; $p < 0,001$), mas não com o índice agudo de biópsia (correlação de Spearman = 0,137; $p = 0,131$).

O modelo de riscos proporcionais de Cox mostrou que, independentemente dos índices de biópsia, um índice clínico de cronicidade mais elevado foi associado com piora da sobrevida renal a longo prazo (Tabela 3).

Figura 1. Sobrevida renal de acordo com o índice clínico de cronicidade (A); índice agudo de biópsia (B); e índice crônico de biópsia (C).

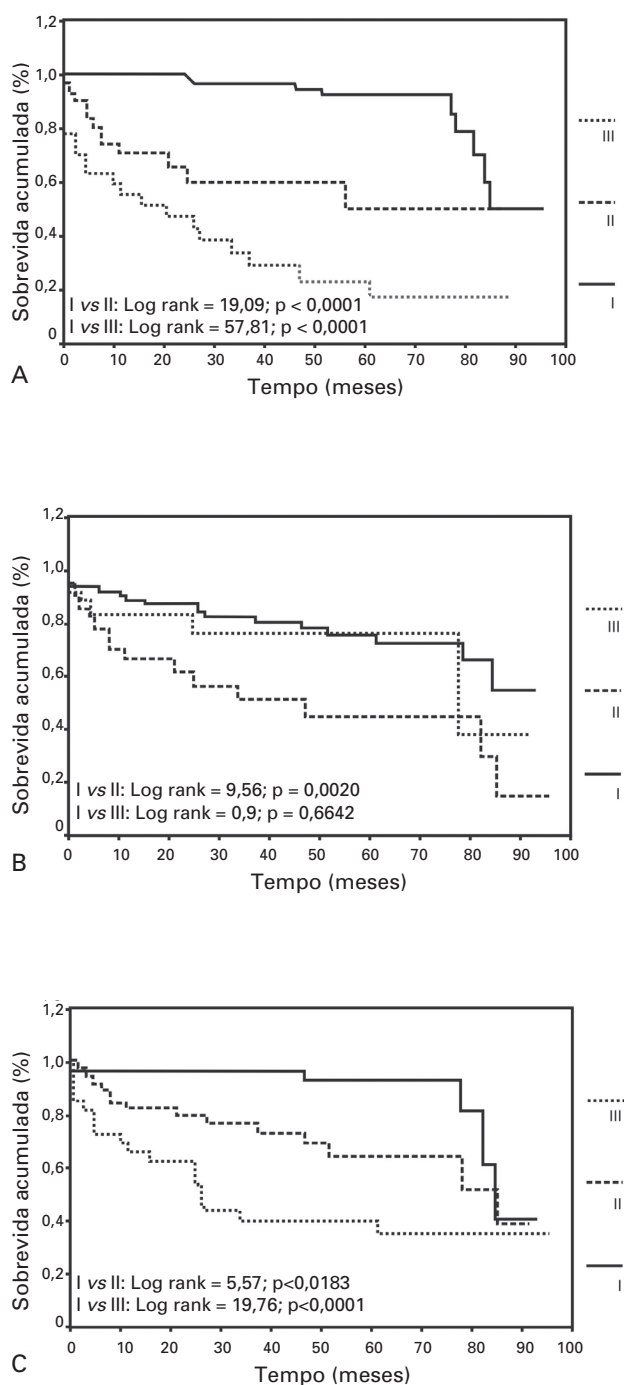


Tabela 3 RISCO DE DESFECHO DE ACORDO COM OS GRAUS DOS ÍNDICES

Índice Clínico de Cronicidade			
Desfecho	I	II	III
Sim	9 (12,2%)	14 (38,7%)	20 (74,1%)
Não	60 (87,8%)	24 (61,3%)	7 (25,9%)
OR	-	5,44	10,60
IC 95%	-	2,21-13,35	4,24-26,54
p	-	<0,001	<0,001
Índice Agudo de Biópsia			
Desfecho	I	II	III
Sim	19 (23,8%)	15 (55,6%)	5 (27,8%)
Não	61 (76,3%)	12 (44,4%)	13 (72,2%)
OR	-	3,18	1,28
IC 95%	-	1,51-6,70	0,42-3,87
p	-	0,002	0,661
Índice Crônico de Biópsia			
Desfecho	I	II	III
Sim	6 (12,2%)	15 (34,1%)	18 (56,3%)
Não	43 (87,8%)	29 (65,9%)	14 (43,8%)
OR	-	2,60	4,89
IC 95%	-	0,98-6,87	1,84-12,94
p	-	0,055	0,001

OR – razão de chance; IC – intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

A inabilidade dos médicos para aferir de maneira adequada a cronicidade de doenças renais tem levado a muitas biópsias renais desnecessárias.¹

Embora a creatinina sérica seja um importante fator de risco para sobrevida renal, ela não responde por todo o risco. Os marcadores clínicos comumente usados para avaliação da doença renal, tais como hipertensão, hematuria, proteinúria, albumina sérica, colesterol sérico e triglicérides séricos, falharam para prever o desfecho clínico. Assim, outros fatores de risco devem ser identificados para que a necessidade de biópsia renal seja melhor avaliada.

O ultrassom é capaz de delinear características anatômicas macroscópicas dos rins, tais como localização, tamanho, margens e mobilidade, e de detectar tumores, cálculos e hidronefrose. A avaliação da ecogenicidade dos compartimentos renais (córtex e medula) também é importante. Atualmente, a avaliação sonográfica dos rins inclui ecogenicidade cortical, definição corticomedular e proeminência das pirâmides.

Juntamente com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, a ecogenicidade cortical poderia ser útil para a previsão de um cenário clínico no qual uma biópsia renal mostrasse lesão crônica avançada e irreversível. O índice clínico de cronicidade é confiável para a previsão de desfecho em grupos de pacientes e indica a cronicidade da doença renal no momento da internação.

Este estudo mostrou que a progressão para doença renal terminal tem maior probabilidade de ocorrer em pacientes com maior índice clínico de cronicidade. Na verdade, cinco em seis pacientes com níveis séricos de creatinina iguais ou superiores a 2,5 mg/dL, ecogenicidade cortical superior à do fígado e KL/H < 0,60 alcançaram o desfecho. Um paciente teve elevação dos níveis séricos de creatinina para além de 4,0 mg/dL, a despeito do tratamento. Para esse grupo de pacientes, a biópsia renal não melhorou a conduta médica, devendo, portanto, ser evitada.

A forte associação entre os índices crônicos de biópsia e ecográficos e laboratoriais nos permite prever lesões crônicas e evitar a biópsia. Tais resultados indicam

que os pacientes de alto risco podem ser identificados por medidas não invasivas de ecogenicidade cortical e tamanho renal, associadas à creatinina sérica.

O desfecho relativamente melhor dos pacientes com alto índice agudo de biópsia em contraste com aqueles com alto índice crônico de biópsia sugere que lesões agudas, embora em geral graves, frequentemente respondem ao tratamento.

O índice clínico de cronicidade utiliza dados rotineiramente disponíveis e objetivos, é computado de maneira rápida e pode ser útil para evitar a biópsia renal em alguns pacientes. A avaliação preliminar neste estudo demonstrou uma forte correlação entre índice clínico de cronicidade e sobrevida renal. Como um índice de cronicidade de doença para grupos de pacientes com doenças renais, o sistema poderia ser utilizado para comparar desfechos e avaliar a eficácia do tratamento. Antes de o seu uso ser disseminado, no entanto, uma validação multi-institucional se faz necessária.

REFERÊNCIAS

1. Roger SD, Beale AM, Cattell WR, Webb AW. What is the value of measuring renal parenchymal thickness before renal biopsy? *Clin Radiol* 1994; 49:45-9.
2. Di Nardo R, Ianicelli E, Leonardi D, Manganaro L, Mormile F, Pecci G. Aspetti ecografici delle nefropatie mediche e confronti con agobiopsia. *Ann Ital Med Int* 1989; 4:207-12.
3. Jerassi R, Kusteva R, Kiperova B. Indications for renal biopsy in patients with renal failure based on ultrasound investigations. *Int Urol Nephrol* 1991; 23:393-7.
4. Hricak H, Cruz C, Romanski R *et al.* Renal parenchymal disease: sonographic-histologic correlation. *Radiology* 1982; 144:141-7.
5. Stanley JH, Cornella R, Loevinger E, Schabel SI, Curry NS. Sonography of systemic lupus nephritis. *Am J Roentgen* 1984; 142:1165-8.
6. Miletić D, Fuckar Z, Sustić A, Mozetić V, Stimac D, Zauhar G. Sonographic measurement of absolute and relative length in adults. *J Clin Ultrasound* 1998; 26:185-9.
7. Araújo NC, Rioja LS, Rebelo MAP. Doença parenquimatosa renal: correlação histológico-sonográfica. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54:48-54.
8. Brenbridge NA, Chevalier RL, Kaiser DL. Increased renal echogenicity in pediatric renal disease: histopathologic correlations. *J Clin Ultrasound* 1986; 14:595-600.
9. Hayden Jr. CK, Santa-Cruz FR, Amparo EC, Brouhard B, Swischuk LE, Ahrendt DK. Ultrasonographic evaluation of the renal parenchyma in infancy and childhood. *Radiology* 1984; 152:413-7.
10. Patel JP. Renal parenchymal disease: histopathologic-sonographic correlation. *Urol Int* 1986; 41:289-91.
11. Rosenfield AT, Siegel NJ. Renal parenchymal disease: Histopathologic-Sonographic correlation. *Am J Roentgen* 1981; 137:793-8.
12. Page JE, Morgan SH, Eastwood JB *et al.* Ultrasound findings in renal parenchymal disease: comparison with histological appearances. *Clinical Radiology* 1994; 49:867-70.
13. Gershen RS, Brody AS, Duffy LC, Springate JE. Prognostic value of sonography in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:76-8.
14. Choyke PL, Grant EG, Hoffer FA, Tina L, Korec S. Cortical echogenicity in the hemolytic uremic syndrome: clinical correlation. *J Ultrasound Med* 1988; 7:439-42.
15. Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. In: Brenner BM and Rector FC, editors. *The Kidney*. 16 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004, pp. 1079-106.
16. Golbus J. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:213-42.