

**Cristina do Amaral Gazeta**

**ANTICORPO ANTI-PLA2R NA GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA  
EM SUAS FORMAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo -  
Escola Paulista de Medicina para a  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.**

**São Paulo**

**2023**

**Cristina do Amaral Gazeta**

**ANTICORPO ANTI-PLA2R NA GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA  
EM SUAS FORMAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo -  
Escola Paulista de Medicina para a  
obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.**

**Orientadora:**

**Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn**

**São Paulo**

**2023**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,  
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

do Amaral Gazeta, Cristina  
ANTICORPO ANTI-PLA2R NA GLOMERULOPATIA  
MEMBRANOSA EM SUAS FORMAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA /  
Cristina do Amaral Gazeta. - São Paulo, 2023.  
xviii, 40f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola  
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Nefrologia.

Título em inglês: ANTI-PLA2R ANTIBODY IN PRIMARY AND  
SECONDARY FORMS OF MEMBRANOUS GLOMERULOPATHY .

1. Glomerulonefrite. 2. Glomerulopatia Membranosa . 3. Anti-PLA2R  
. 4. Auto-anticorpo . 5. Síndrome Nefrótica.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEFROLOGIA**

**Chefe do Departamento:** Prof. Dr. Jamil Natour.

**Chefe da Disciplina:** Profa. Dra. Erika Bevilaqua Rangel.

**Coordenadora do Curso de Pós-Graduação:** Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn.

**Cristina do Amaral Gazeta**

**ANTICORPO ANTI-PLA2R NA GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA  
EM SUAS FORMAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ricardo de Castro Cintra Sesso

Prof. Dr. Luiz Antonio Ribeiro de Moura

Prof. Dr. Márcio Dantas

Suplente:

Prof. Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade

Este trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) e recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de





## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pacientes, que sempre foram, e continuarão sendo, a razão de tudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Gazeta e Adriana, que tornaram o sonho da medicina possível. Ao meu irmão, que iniciou a jornada comigo em 2016.

Ao meu companheiro de vida, de residência e de mestrado: meu amor e melhor amigo, Davi.

À minha orientadora, professora Gianna, que desde a entrevista da residência médica, me deu todas as oportunidades de que eu precisava!

À equipe do ambulatório de Glomerulopatias da UNIFESP, em especial Dra. Michelle, que sempre esteve disposta a me ajudar.

## SUMÁRIO

Dedicatória .....	vi
Agradecimentos .....	vii
Lista de tabelas .....	ix
Lista de gráficos .....	x
Lista de abreviações .....	xi
Resumo .....	xiv
Abstract .....	xvii
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1 Primário .....	5
2.1 Secundário .....	5
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>7</b>
3.1 Casuística .....	7
3.1.1 Critérios de inclusão .....	7
3.1.2 Critérios de exclusão .....	7
3.2 Métodos .....	8
3.2.1 Definições operacionais .....	9
3.3 Análise estatística .....	10
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>32</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>
7.1 Referências Bibliográficas .....	34
7.2 Bibliografia Consultada .....	37
<b>8. Anexos .....</b>	
8.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização geral dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa .....	13
Tabela 2. Caracterização geral dos 75 indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo a positividade para antiPLA2R/PLA2R .....	17
Tabela 3. Distribuição dos desfechos (desfechos renais e óbito) e tipos de remissão dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo a etiologia (primária ou secundária) e resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	18
Tabela 4. Distribuição do diagnóstico e imunossuppressores utilizados pelos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	19
Tabela 5. Achados de imunofluorescência sugestivos de glomerulopatia membranosa primária ou secundária, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	20

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição de GNM primária e secundária no que diz respeito à disponibilidade dos testes de anti-PLA2r e sua positividade .....	13
Gráfico 2. Idade ao diagnóstico (em anos) dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa, divididos conforme etiologia (primária e secundária), apresentada em boxplot .....	14
Gráfico 3. Diagrama de dispersão unidimensional do tempo desde o início da manifestação clínica à realização da biópsia renal (em dias) dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa .....	15
Gráfico 4. Distribuição das causas identificadas de glomerulopatia membranosa secundária (n = 60) .....	16
Gráfico 5. Distribuição do sexo dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	19
Gráfico 6. Distribuição dos desfechos (DRC III a V e óbito) dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	20
Gráfico 7. Distribuição dos tipos de resposta a tratamento dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	20
Gráfico 8. Distribuição das causas da glomerulopatia membranosa secundária, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	22
Gráfico 9. Distribuição da presença de neoplasia entre os indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R .....	22

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ANTI-PLA2R	Anticorpo anti-receptor da fosfolipase A2
AZA	Azatioprina
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CKD EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CSA	Ciclosporina
DRC	Doença renal crônica
DRCt	Doença renal crônica terminal
ELISA	<i>Enzyme linked immuno sorbent assay</i>
EPM	Escola Paulista de Medicina
EV	Endovenoso
EXT 1	Exostosina 1
EXT 2	Exostosina 2
FAN	Fator Anti-núcleo
GNM	Glomerulopatia membranosa
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICN	Inibidor da calcineurina
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IF	Imunofluorescência
ISS	Imunossupressão
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
ME	Microscopia eletrônica
MO	Microscopia óptica
MPS	Micofenolato de sódio
NELL 1	<i>Neural epidermal growth factor – like 1 protein</i>
PCDH7	Protocaderina 7
PLA2R	Receptor da fosfolipase A2
PRED	Prednisona
RTX	Rituximabe

SEMA3B	Semaforina 3B
TFG	Taxa de filtração glomerular
THSD7A	Trombospondina tipo 1 com Domínio contendo 7a
TRS	Terapia renal substitutiva
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VO	Via oral

Resumo

---



## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A glomerulopatia membranosa (GNM) é considerada a principal causa de síndrome nefrótica em adultos. A maioria dos casos é considerada primária, mas cerca de 20-30% das GNM são secundárias a uma condição clínica subjacente, como neoplasias malignas, infecção ou autoimunidade. A biópsia renal é vista como o padrão-ouro para diagnóstico da doença, mas desde a descoberta do antígeno receptor tipo M da fosfolipase A2 (PLA2R) e de seu anticorpo (anti-PLA2R), considera-se que é possível estabelecer o diagnóstico da doença sem exame histológico. Segundo alguns estudos, a presença do anticorpo anti-PLA2R tem especificidade de até 99% para o diagnóstico de GNM primária; no entanto, no que diz respeito às formas secundárias e outras glomerulopatias, há resultados conflitantes quanto a sua taxa de sensibilidade e especificidade. Na prática clínica, anticorpos anti-PLA2R têm sido detectados em pacientes com GNM com claros indícios de tratar-se de GNM secundária, originando dúvidas sobre o seu papel como marcador exclusivamente de doença primária. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência da positividade do anti-PLA2R no momento do diagnóstico da GNM. Comparar a presença de anti-PLA2R em GNM consideradas como primárias ou secundárias. Avaliar a relação entre positividade do anti-PLA2R e a presença ou ausência de marcadores laboratoriais, histológicos e/ou clínicos de doença secundária em pacientes com GNM. **RESULTADOS:** No período entre 2012 e 2022, foram identificados 128 casos de GNM, sendo que em 75 deles foi realizada dosagem de anti-PLA2R/PLA2R. Dentre os casos com pesquisa disponível, 44 (58,6%) foram classificados como GNM primária e 31 (41,4%) como GNM secundária. A positividade do anti-PLA2R/PLA2R foi de 61,3% na GNM primária e 32,2% na secundária. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação às características clínicas, laboratoriais, histopatológicas ou desfechos clínicos entre os pacientes com GNM primária e secundária nos grupos anti-PLA2R/PLA2R positivo ou negativo. A maioria dos casos de GNM secundária com anti-PLA2R/PLA2R positivo encontrava-se no grupo de doenças autoimunes e não houve casos positivos secundários a neoplasias. **CONCLUSÕES:** Detectou-se anti-PLA2R/PLA2R em GNM primária e secundária, com maior prevalência do anticorpo em casos de GNM classificada como primária. Dentre os casos de GNM secundária,

as doenças autoimunes foram as mais frequentemente relacionadas à positividade do marcador e nenhuma GNM secundária a neoplasias apresentou anti-PLA2R/PLA2R positivo.

**Palavras-chave:** 1. Glomerulonefrite. 2. Glomerulopatia Membranosa. 3. Anticorpo Anti-PLA2R. 4. Autoanticorpos. 5. Síndrome Nefrótica.

Abstract

---

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Membranous nephropathy (MN) is considered the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Most cases are considered primary, but about 20-30% of MN are classified as secondary to an underlying clinical condition, such as malignancy, infection or autoimmune disease. Kidney biopsy remains the gold standard in diagnosing MN, but since the discovery of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and its antibody (anti-PLA2R) it was possible to make such diagnosis without a kidney biopsy. Some studies suggest that the specificity of anti-PLA2R is 99% for diagnosis of primary MN. With regard to secondary forms and other glomerulopathies, there are conflicting results regarding sensitivity and specificity rates. In clinical practice, anti-PLA2R antibodies have been detected in patients with MN with clear signs of secondary MN, raising doubts about their role as an exclusive marker of primary disease. **OBJECTIVES:** To assess the prevalence of anti-PLA2R positivity at the time of diagnosis of MN. Compare the presence of anti-PLA2R in MN considered as primary or secondary. To evaluate the relationship between anti-PLA2R positivity and the presence or absence of laboratory, histological and/or clinical markers of secondary disease in patients with MN. **RESULTS:** In the period between 2012 and 2022, 128 cases of MN were identified, 75 of which were tested for anti-PLA2R/PLA2R. Among the cases with available test, 44 (58.6%) were classified as primary and 31 (41.4%) as secondary MN. Anti-PLA2R/PLA2R positivity was 61.3% in primary MN and 32.2% in secondary MN. There was no statistically significant difference regarding clinical, laboratory, histopathological characteristics or clinical outcomes between patients with primary and secondary MN in the anti-PLA2R/PLA2R positive or negative groups. Most cases of secondary MN with positive anti-PLA2R/PLA2R were observed in the autoimmune diseases group and there were no positive cases secondary to neoplasia. **CONCLUSION:** There was detection of anti-PLA2R/PLA2R in primary and secondary MN, with a higher prevalence of the antibody in cases classified as primary MN. Among the cases of secondary MN, autoimmune diseases were the most frequently related to the positivity of the marker and no MN secondary to malignancy presented positive anti-PLA2R/PLA2R.

**Keywords:** 1. Glomerulonephritis. 2. Membranous nephropathy. 3. Anti-PLA2R antibody. 4. Autoantibodies. 5. Nephrotic syndrome.

# Introdução

---

## 1 INTRODUÇÃO

A glomerulopatia membranosa (GNM) é considerada em muitos estudos como a principal causa de síndrome nefrótica em adultos<sup>(1)</sup>, com incidência estimada de 1 caso para 100 mil pessoas/ano<sup>(2)</sup>. Estudo brasileiro avaliou a prevalência de glomerulopatias em Hospital Universitário durante um período de 15 anos e demonstrou que a GNM representava 20,7% das biópsias realizadas no serviço, figurando como a segunda glomerulopatia mais frequente nessa população. Quando analisados apenas idosos acima de 60 anos, a GNM mostrou-se a mais prevalente (13,1%)<sup>(3)</sup>.

A GNM representa um espectro de doenças que compartilham o achado histopatológico de depósitos subepiteliais de imunocomplexos formados por autoanticorpos circulantes e antígenos da superfície podocitária a que eles são direcionados<sup>(4)</sup>. A história natural da GNM tem curso extremamente variável. Descreve-se que até um terço dos pacientes podem evoluir com remissão espontânea; porém, dados os riscos associados à síndrome nefrótica, muitos desses pacientes precisam ser submetidos a imunossupressão. Estima-se também que um terço dos pacientes diagnosticados com GNM vão evoluir para doença renal crônica em estágio 5 ou terminal (DRCt) a despeito do tratamento. Nesse contexto, mostra-se fundamental estabelecer, já ao diagnóstico, parâmetros que possam ajudar a determinar o prognóstico de cada paciente, para que seja possível minimizar a exposição às drogas imunossupressoras e estabelecer medidas visando a evitar a progressão para DRCt<sup>(5)</sup>.

Historicamente a GNM é subclassificada em primária e secundária, sendo a primeira, uma doença autoimune limitada ao rim e a GNM secundária é entendida como decorrente —de doenças sistêmicas subjacentes, sejam infecções (como hepatites B e C, HIV), doenças autoimunes (como lúpus eritematoso sistêmico) ou neoplasias; neste subtipo, o tratamento e controle da condição de base costumam ser suficientes para controle do quadro renal<sup>(2)</sup>.

Estudo publicado em 2009—<sup>(4)</sup> descreveu a descoberta do antígeno denominado receptor do tipo M da fosfolipase A2 (PLA2R) e seu respectivo anticorpo - anti-receptor da fosfolipase A2 (anti-PLA2R) no soro de pacientes com GNM primária. Este foi o primeiro antígeno podocitário associado a GNM relatado e

apesar do papel do PLA2R na fisiopatologia da doença não estar totalmente estabelecido, é possível afirmar que existe uma relação causal entre a presença do conjunto antígeno - anticorpo e a patogênese da doença.

A partir de sua descoberta, o anti-PLA2r estabeleceu-se como o principal marcador sorológico de GNM primária, entendendo-se que em indivíduos saudáveis e pacientes com GNM secundária, a presença do anti-PLA2r seria rara<sup>(6)-(7)</sup>. Duas metanálises, publicadas em 2014, estudaram a aplicação do anti-PLA2R no diagnóstico da GNM primária<sup>(5),(8)</sup>. Foram comparados os três ensaios disponíveis (imunofluorescência, Western Blot e ELISA), e a positividade para o anticorpo em GNM primária atingiu uma sensibilidade de 78% e especificidade de até 99%<sup>(5)</sup>. Tais índices tornaram possível, em determinadas situações, utilizar a dosagem do anti-PLA2R como método diagnóstico alternativo à biópsia renal para firmar o diagnóstico de GNM primária, fato revolucionário, tendo em vista a possibilidade de poupar alguns pacientes desse procedimento invasivo.

Entretanto, há diversos relatos e séries de casos<sup>(9,-10,11)</sup> que descrevem pacientes portadores de GNM secundária e anti-PLA2R positivo, inclusive um estudo brasileiro publicado em 2021<sup>(12)</sup>. Essas publicações corroboram nossa experiência na prática clínica atual, na qual cada vez mais observamos casos de GNM com PLA2R positivo e claros indícios de “secundarismo”. Um estudo italiano<sup>(9)</sup>, publicado em 2017, comparou a especificidade do anti-PLA2R na diferenciação de GNM primária e secundária. Quando foi feita a comparação, a especificidade do anti-PLA2R caiu consideravelmente – para cerca de 71,9%, gerando como conclusão que apenas a presença do anticorpo não pode ser considerada suficiente para diferenciar a GNM em suas formas primária e secundária.

Além de seu papel diagnóstico, vem-se estudando o valor prognóstico da dosagem do anti-PLA2R, visto que os níveis do anticorpo se relacionam com atividade clínica da doença<sup>(5)</sup>. Em 2014, foi publicado estudo prospectivo que incluiu 133 pacientes com diagnóstico de GNM por biópsia renal seguidos por um período de até 24 meses. Foi determinado que os níveis de anti-PLA2R podem influenciar a resposta clínica: pacientes que não atingiram remissão de doença apresentavam níveis mais altos ao diagnóstico. Observou-se, também, uma tendência de queda dos títulos do anticorpo precedendo a redução da proteinúria e/ou remissão clínica.

Dessa forma, esse anticorpo mostrou seu papel como biomarcador de atividade clínica e imunológica<sup>(1)</sup>.

Além do PLA2R foram identificados outros antígenos-alvo relacionados à GNM. Destacam-se a trombospondina tipo 1 com domínio contendo 7a (THSD7a), semaforina 3B (SEMA3B), *Neural epidermal growth factor – like 1 protein* (NELL-1) e *exostosin 1-exostosin 2* (EXT1-EXT2). Assim como o PLA2R, a presença desses antígenos vem sendo identificada em casos em que a doença não se limita a acometimento renal, como por exemplo, exostosina em GNM secundária a doença autoimune e NELL-1 e trombospondina em neoplasias. Dessa forma, iniciou-se uma discussão a respeito da atual classificação da GNM em primária e secundária, sugerindo-se a classificação da GNM de acordo com seu antígeno-alvo<sup>(13)</sup>.

Por fim, a descoberta do anticorpo anti-PLA2R alterou paradigmas na abordagem da GNM, mas apesar de existirem muitos estudos sobre o tema, seguem pendentes refinamentos a respeito da utilização e interpretação de sua dosagem na prática clínica, especialmente no que diz respeito à sua positividade em casos de GNM com indícios de tratar-se de doença glomerular secundária. Em função disso, justifica-se o desenvolvimento do presente estudo, que foi realizado em um ambulatório de Nefrologia que é referência nacional em glomerulopatias (UNIFESP – EPM), reunindo uma diversidade de casos que retratam situações de vida real, que não raramente tornam a definição da etiologia da doença glomerular um grande desafio.



Objetivos

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Primários

- Avaliar a prevalência de positividade de anticorpos anti-PLA2R no momento do diagnóstico da GNM;
- Comparar presença de anticorpos anti-PLA2R em GNM consideradas como primárias ou secundárias;
- Avaliar a relação entre positividade de anticorpos anti-PLA2R e a presença ou ausência de marcadores laboratoriais, histológicos e/ou clínicos de doença secundária em pacientes com GNM.

### 2.2 Secundários

- Comparar as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos pacientes com GNM primárias e secundárias.

# Casuística e Métodos

---

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1 Casuística**

Trata-se de estudo observacional, analítico, retrospectivo, realizado em centro único, baseado no levantamento de dados de prontuários de pacientes seguidos no Ambulatório de Glomerulopatias da UNIFESP-EPM, no período de 2012 a 2022, com diagnóstico de GNM estabelecido por exame histopatológico renal, classificada como primária ou secundária conforme investigação realizada na rotina de atendimento e com base nos exames complementares disponíveis.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP e aprovado sob o número de parecer 5.168.288.

#### **3.1.1 Critérios de Inclusão**

Foram estabelecidos como critérios de inclusão:

- Diagnóstico histopatológico de GNM (de etiologia primária ou secundária), em biópsia de rim nativo, através das análises por microscopia óptica e de imunofluorescência;
- Disponibilidade de resultado de dosagem de anticorpos anti-PLA2R e/ou de pesquisa de antígeno PLA2R em tecido de biópsia renal.

#### **3.1.2 Critérios de Exclusão**

Foram estabelecidos como critérios de exclusão:

- Ausência de laudo de biópsia renal no prontuário;
- Dados insuficientes para o propósito do estudo.

### 3.2 Métodos

Foram analisados dados dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de GNM em seguimento no Ambulatório de Glomerulopatias da UNIFESP-EPM.

Todos os exames laboratoriais avaliados já haviam sido coletados como parte da rotina do ambulatório e os tratamentos foram instituídos de acordo com a apresentação e evolução de cada caso. Nenhuma intervenção foi realizada como parte deste estudo.

Os pacientes diagnosticados com GNM são rotineiramente avaliados em relação à existência de doenças subjacentes através de sua história clínica e da realização de exames de rotina para classificação etiológica em GNM primária e secundária. Faz parte dessa investigação: pesquisa de fator anti-núcleo (FAN), dosagens de complemento, sorologias para HIV, HCV, HBV e sífilis, exames de imagem de tórax e de abdômen (na maioria dos casos radiografia de tórax e ultrassonografia de abdômen total) e pesquisa de neoplasia recomendada para a idade, através de exames solicitados durante internação e/ou consulta ambulatorial.

Quando toda a triagem foi negativa para doença associada, considerou-se que a GNM era primária. Quando pelo menos um dos marcadores de possível doença subjacente associada à doença glomerular resultou positivo, a GNM foi considerada como secundária.

Para os fins do presente estudo, de acordo com os resultados confirmatórios de doenças associadas à GNM, foram estabelecidos os seguintes grupos: GNM primária e GNM secundária a (1) doença auto-imune, (2) infecção, (3) neoplasia ou gamopatia monoclonal.

Foi também considerada a análise histológica do fragmento renal por imunofluorescência (IF). O resultado da IF gerou substrato para ajudar na diferenciação entre GNM primária e secundária, mas não foi decisivo nessa classificação, que foi estabelecida sobretudo com base nos exames laboratoriais diagnósticos de doenças associadas ou provavelmente associadas com a glomerulopatia. Consideramos como IF sugestiva de GNM primária a presença apenas de IgG e C3 em alça capilar, com padrão granular, em localização

subepitelial. Padrões mais ricos de IF, com reatividade para outras imunoglobulinas e C1q, foram considerados como sugestivos de GNM secundária.

Alguns pacientes durante a investigação da doença foram submetidos a dosagem sérica do anticorpo anti-PLA2R e/ou pesquisa do antígeno em fragmento de tecido renal por imunofluorescência. A determinação dos níveis de anti-PLA2R com o kit comercial Anti-PLA2R, Euroimmun, cat. EA1254-9601G, foi realizada de acordo com as instruções do fabricante. A leitura da reação foi realizada em espectrofotômetro (Titertek Multiskan, UNISCIENCE) em comprimento de onda 450 nm. Os resultados das dosagens de foram expressos em RU/mL. Quanto ao exame histológico, foi realizada imunofluorescência em duas etapas, utilizando o reagente Anti-PLA2R1 Antibody, clone 1D5, ZooMAb® Rabbit Monoclonal.

Para avaliação dos desfechos, foram analisadas as medicações em geral e as terapias imunossupressoras utilizadas, além de dados relacionados à evolução dos pacientes no que diz respeito à remissão da doença glomerular e à progressão ou não da doença renal crônica para estágios mais avançados.

### **3.2.1 Definições Operacionais**

**Anti-PLA2R positivo:** anticorpo sérico anti-receptor de fosfolipase A2 dosado positivo.

#### **ESTADIAMENTO DA DRC:**

- **DRC I:** TFG igual ou maior a 90mL/min.
- **DRC II:** TFG entre 89 e 60mL/min.
- **DRC III:** TFG entre 59 e 30mL/min.
- **DRC IV:** TFG entre 29 e 15ml/min.
- **DRC V:** TFG menor que 15mL/min.

**PLA2R positivo:** pesquisa positiva do antígeno PLA2R tecidual em material de biópsia renal por imunofluorescência .

**Proteinúria nefrótica:** proteinúria superior a 3,5g/24h.

### **Resposta a tratamento:**

- **Remissão completa:** proteinúria menor ou igual a 0,3g/24h, sem piora da creatinina sérica.
- **Remissão parcial:** redução da proteinúria em 50% em relação à proteinúria inicial, sem piora da creatinina sérica.
- **Ausência de Resposta:** manutenção de proteinúria, aumento ou redução inferior a 50% em relação à inicial, e/ou piora de TFG.
- **Remissão espontânea:** atingir remissão completa sem uso de terapia imunossupressora.
- **Síndrome nefrótica:** concomitância de proteinúria de nível nefrótico, hipoalbuminemia e edema.
- **TFG estimada:** TFG determinada através da fórmula do CKD-EPI utilizando a dosagem sérica de creatinina.

### **3.3 Análise Estatística**

A análise estatística foi inicialmente feita através de algumas medidas-resumo, como média, quartis, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, frequências absoluta e relativa (porcentagem), além de gráficos de barras, setor circular (pizza), diagrama de dispersão unidimensional e *boxplot*.

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram realizadas através dos testes t-Student para amostras independentes (BUSSAB e MORETTIN, 2006), Mann-Whitney (SIEGEL, 2006), Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher ou sua extensão (AGRESTI, 1990).

Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais, foi utilizado o nível de significância alfa igual a 5%. A análise estatística foi realizada com o programa IBM-SPSS Statistics versão 24.

Resultados

---

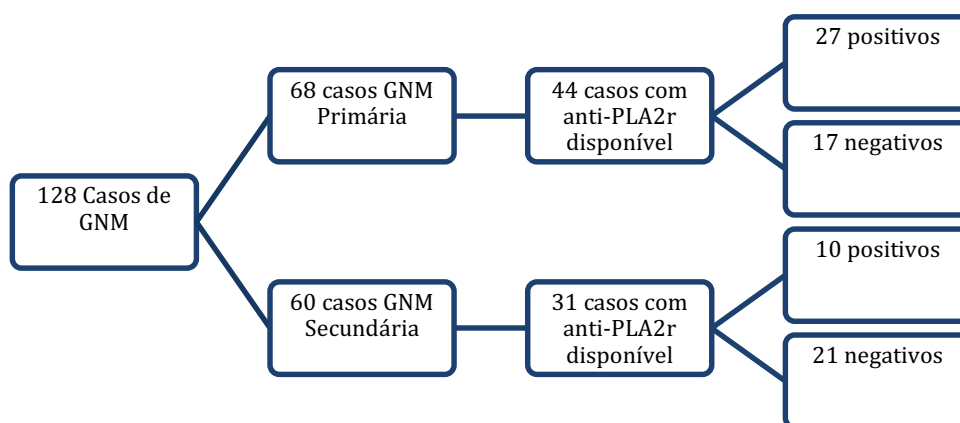


## 4 RESULTADOS

Foram revisados prontuários de pacientes em acompanhamento no serviço de Nefrologia (Ambulatório de Glomerulopatias) no período de 2012 a 2022. Foram encontrados 128 indivíduos com diagnóstico histológico de GNM, sendo 68 (53,1%) com diagnóstico da GNM primária e 60 (46,9%) GNM secundária, como se pode ver no fluxograma 1.

O grupo primário foi formado por 23 (33,8%) mulheres e 45 (66,2%) homens, com idade mediana ao diagnóstico de 53,0 anos, variando de 18 a 78 anos. O tempo mediano entre início da manifestação clínica e realização de biópsia renal para diagnóstico foi de 165 dias, variando de 19 a 900 dias. Dos 68 pacientes, 44 tinham dosagem de anti-PLA2r sérico ou pesquisa de PLA2R em tecido renal, e destes, um pouco mais da metade apresentou anti-PLA2R/PLA2R positivo (27/44=61,4%).

No grupo GNM secundária, havia 39 (65,0%) mulheres e 21 (35,0%) homens, com idade mediana ao diagnóstico de 39,0 anos, variando de 13 a 76 anos. O tempo mediano até a biópsia renal foi de 120 dias, variando de 7 a 1\_080 dias. Tinham pesquisa de anti-PLA2R/PLA2R 31 dos 60 pacientes (51,6%). Quase um terço dos pacientes apresentou anti-PLA2R/PLA2R positivo (~~ver~~ Fluxograma 1, Tabela 1 e Gráficos 1 a 4).

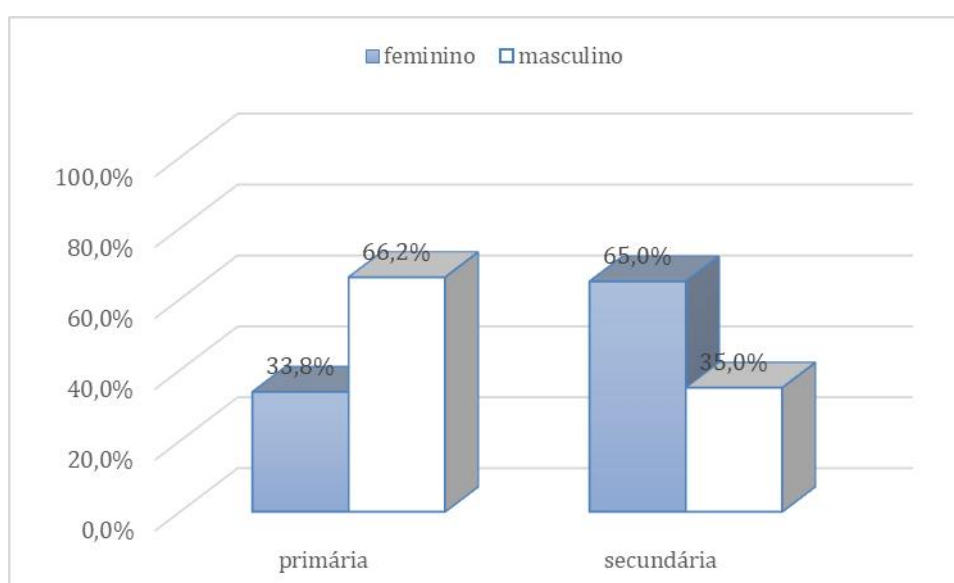


**Fluxograma 1. Distribuição de GNM primária e secundária no que diz respeito à disponibilidade dos testes de anti-PLA2r e sua positividade.**

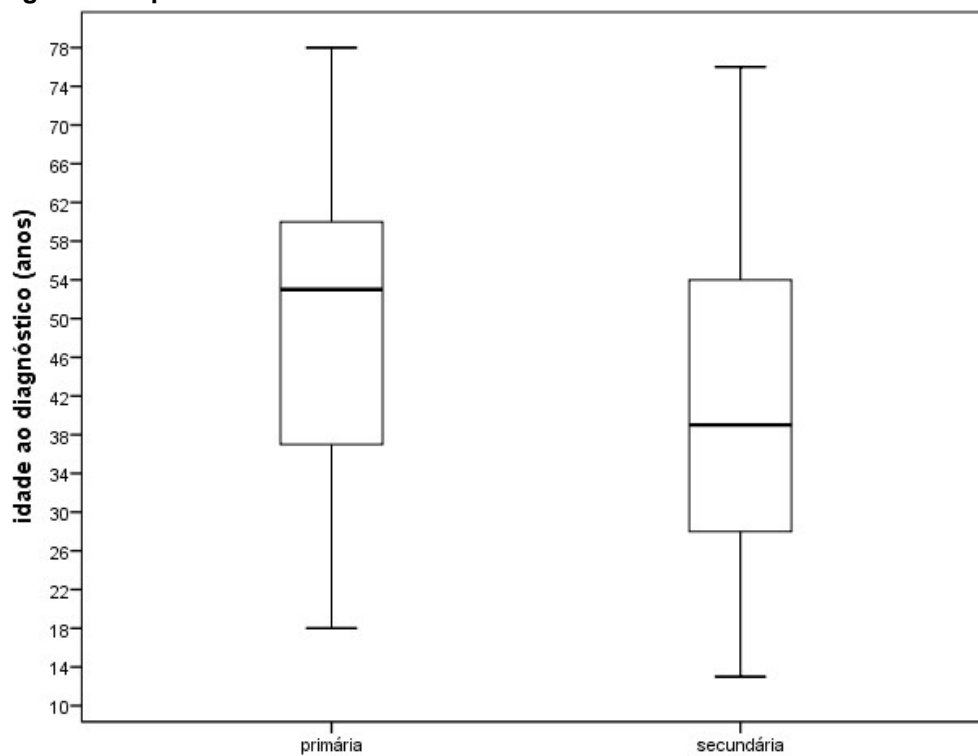
**Tabela 1. Caracterização geral dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa.**

		diagnóstico da GNM						
		Primária		Secundária		Total		
sexo	feminino	23	33,8%	39	65,0%	62	48,4%	<0,001 <sup>a</sup>
	masculino	45	66,2%	21	35,0%	66	51,6%	
	Total	68	100,0%	60	100,0%	128	100,0%	
idade ao diagnóstico (anos)	N	68		60		128		0,005 <sup>b</sup>
	média	48,6		41,0		45,1		
	1º quartil	37,0		28,0		34,0		
	2º quartil (mediana)	53,0		39,0		45,5		
	3º quartil	60,0		54,0		58,0		
	mínimo	18,0		13,0		13,0		
	máximo	78,0		76,0		78,0		
	desvio-padrão	14,0		16,3		15,5		
tempo até biópsia (dias)	N	62		49		111		0,238 <sup>c</sup>
	média	216,0		209,0		212,9		
	1º quartil	90,0		60,0		90,0		
	2º quartil (mediana)	165,0		120,0		150,0		
	3º quartil	300,0		300,0		300,0		
	mínimo	19,0		7,0		7,0		
	máximo	900,0		1080,0		1080,0		
	desvio-padrão	182,9		226,5		202,4		
Anti-PLA2R/PLA2R (sérico/tecido)	negativo	17	38,6%	21	67,7%	38	50,7%	0,013 <sup>a</sup>
	positivo	27	61,4%	10	32,3%	37	49,3%	
	Total	44	100,0%	31	100,0%	75	100,0%	

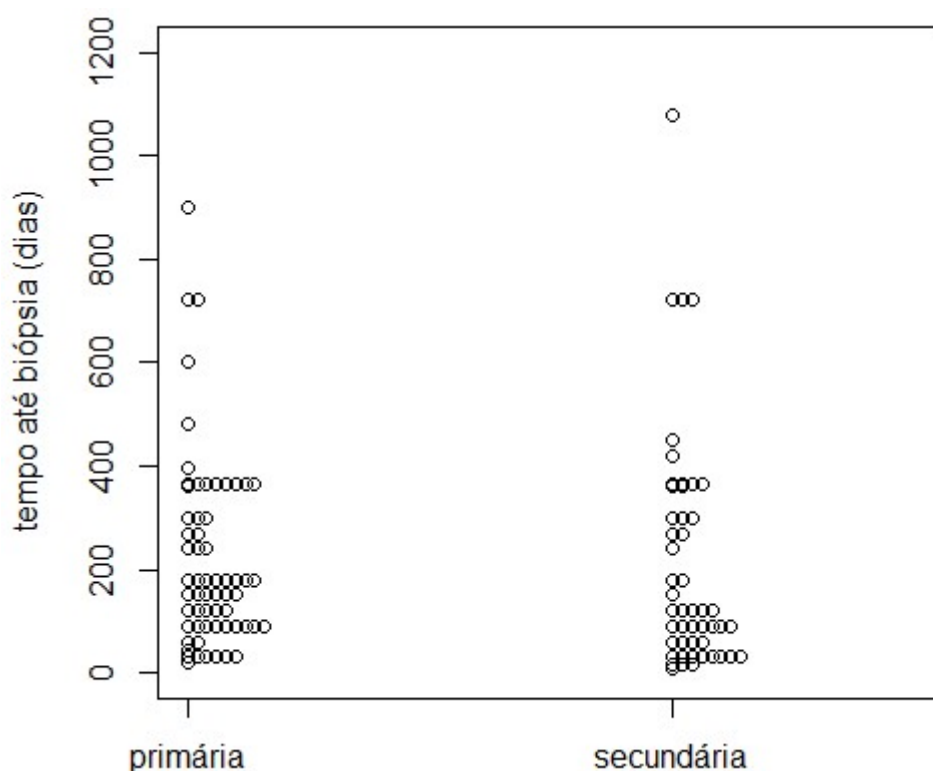
<sup>a</sup>Qui-quadrado, <sup>b</sup>t-Student para amostras independentes, <sup>c</sup>Mann-Whitney



**Gráfico 1. Distribuição por sexo dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa.**



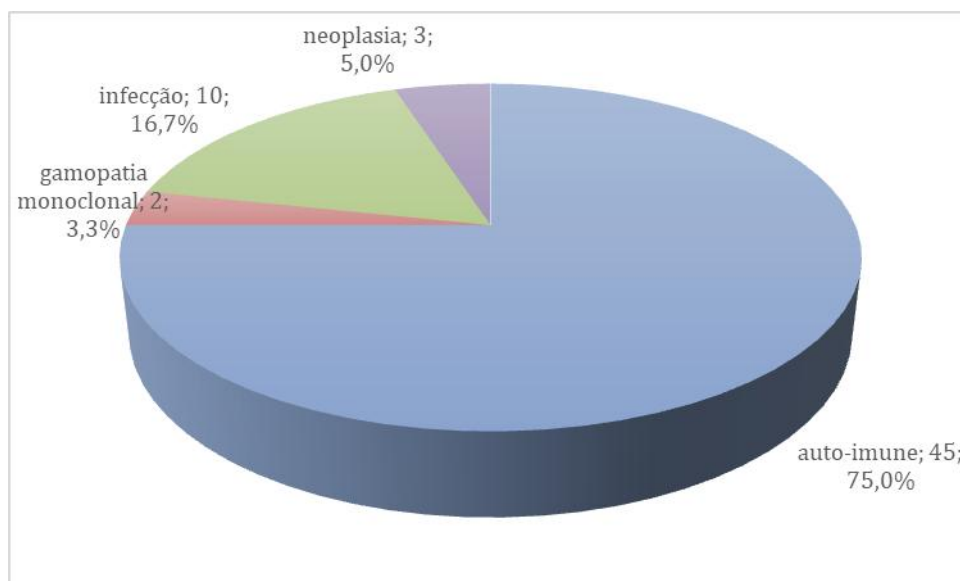
**Gráfico 2. Idade ao diagnóstico (em anos) dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa, divididos conforme etiologia (primária e secundária), apresentada em *boxplot*.**



**Gráfico 3. Diagrama de dispersão unidimensional do tempo desde o início da manifestação clínica à realização da biópsia renal (em dias) dos 128 indivíduos com diagnóstico de glomerulopatia membranosa.**

Ainda na população total com GNM secundária, as causas mais frequentes foram: autoimunes (45/60=75%), infecciosas (10/60=16,7%), neoplasias (3/60=5,0%) e gamopatias monoclonais (2/60=3,3%) (ver Gráfico 4).

O grupo autoimune foi composto por: 41 casos de lúpus eritematoso sistêmico (LES), 1 caso de cada um dos seguintes diagnósticos: síndrome anti-sintetase, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e encefalite autoimune. Dentre as causas infecciosas, identificaram-se: hanseníase (2), hepatite B (2), tuberculose (1), anti-HCV positivo (3), anti-HIV positivo (1) e sífilis (1). Dentre as neoplasias diagnosticadas, houve 1 caso de carcinoma espinocelular (CEC) de orofaringe, 1 de neoplasia hepática e 1 de neoplasia de próstata.



**Gráfico 4. Distribuição das causas identificadas de glomerulopatia membranosa secundária (n = 60).**

A partir dessa amostragem inicial de 128 pacientes com GNM, foram identificados os pacientes com pesquisa de anti-PLA2R no soro e/ou PLA2R no tecido, e que constituirão o grupo de pacientes de maior interesse do presente estudo.

Desse ponto em diante, serão avaliados apenas os pacientes com dosagem de anti-PLA2R disponível no soro e/ou PLA2R no tecido, correspondendo a um total de 75 pacientes distribuídos em quatro grupos distintos, a saber:

- GNM primária com anti-PLA2R/PLA2R positivo
- GNM primária com anti-PLA2R/PLA2R negativo
- GNM secundária com anti-PLA2R/PLA2R positivo
- GNM secundária com anti-PLA2R/PLA2R negativo

Conforme trazem a Tabela 2 e o Gráfico 5, o perfil dos quatro grupos descritos acima foi estatisticamente o mesmo em relação ao sexo ( $p=0,309$ ), idade ao diagnóstico ( $p=0,184$ ) e tempo até a biópsia renal ( $p=0,294$ ).

**Tabela 2. Caracterização geral dos 75 indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo a positividade para antiPLA2R/PLA2R.**

	Primária		secundária		Total		P				
	anti-Pla2R		anti-Pla2R		Total						
	+	-	+	-							
<b>Sexo</b>											
feminino	10	37,0%	5	29,4%	5	50,0%	12	57,1%	32	42,7%	0,309 <sub>a</sub>
Masculino	17	63,0%	12	70,6%	5	50,0%	9	42,9%	43	57,3%	
Total	27	100,0%	17	100,0%	10	100,0%	21	100,0%	75	100,0%	
<b>idade ao diagnóstico (em anos)</b>											
N	27		17		10		21		75		0,184 <sub>e</sub>
Média	49,7		45,5		51,1		41,1		46,5		
1º quartil	42,0		34,0		44,0		30,0		35,0		
2º quartil (mediana)	53,0		42,0		52,5		39,0		47,0		
3º quartil	60,0		57,0		59,0		55,0		58,0		
Mínimo	18,0		24,0		27,0		13,0		13,0		
Máximo	68,0		78,0		71,0		72,0		78,0		
desvio-padrão	12,8		15,2		11,9		17,7		15,0		
<b>tempo até biópsia (em dias)</b>											
N	27		17		10		21		75		0,294 <sub>e</sub>
Média	160,2		216,3		300,5		184,1		200,4		
1º quartil	90,0		90,0		120,0		30,0		90,0		
2º quartil (mediana)	135,0		150,0		225,0		90,0		120,0		
3º quartil	210,0		365,0		365,0		360,0		300,0		
Mínimo	19,0		20,0		30,0		15,0		15,0		
Máximo	365,0		720,0		1080,0		720,0		1080,0		
desvio-padrão	104,9		185,9		300,4		205,3		191,0		

<sup>a</sup>Qui-quadrado, <sup>e</sup>Kruskal-Wallis

As distribuições dos tipos de desfechos ( $p=0,952$ ) e resposta a tratamento ( $p=0,111$ ) também não foram diferentes entre os grupos quando comparamos os quatro grupos (ver Tabela 3 e Gráficos 6 e 7).

**Tabela 3. Distribuição dos desfechos (desfechos renais e óbito) e tipos de remissão dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo a etiologia (primária ou secundária) e resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

	primária				secundária				Total	P	
	anti-Pla2R +		anti-Pla2R -		anti-Pla2R+		anti-Pla2R -				
<b>Desfecho</b>											
DRC III	1	25,0%	-	-	1	33,3%	-	-	2	13,3%	0,952 <sup>d</sup>
DRC IV	1	25,0%	-	-	-	-	1	16,7%	2	13,3%	
DRC V	2	50,0%	2	100,0%	2	66,7%	4	66,7%	10	66,7%	
Óbito	-	-	-	-	-	-	1	16,7%	1	6,7%	
Total	4	100,0%	2	100,0%	3	100,0%	6	100,0%	15	100,0%	
<b>Resposta a tratamento</b>											
remissão espontânea	-	-	1	6,3%	-	-	-	-	1	1,5%	0,111 <sup>d</sup>
remissão parcial	5	20,0%	3	18,8%	5	55,6%	7	38,9%	20	29,4%	
remissão completa	14	56,0%	8	50,0%	1	11,1%	6	33,3%	29	42,6%	
sem resposta	3	12,0%	2	12,5%	3	33,3%	5	27,8%	13	19,1%	
em tratamento	3	12,0%	2	12,5%	-	-	-	-	5	7,4%	
Total	25	100,0%	16	100,0%	9	100,0%	18	100,0%	68	100,0%	

<sup>d</sup>Extensão do teste Exato de Fisher

Quando considerados os tratamentos realizados para os pacientes com GNM, notamos que (Tabela 4):

- há mais uso de MPS no grupo GNM secundária como um todo, agrupando os pacientes com resultados de anti-PLA2R/ PLA2R positivo e negativo (p=0,003)
- há mais uso do esquema de Ponticelli no grupo GNM primária, agrupando os pacientes com resultados de anti-PLA2R/ PLA2R positivo e negativo (p=0,001)

Ressaltamos também, que entre os casos de GNM secundária com anti-PLA2R/PLA2R positivo, a grande maioria dos casos se deve a doenças autoimunes. (Tabela 4 e Gráfico 8).

Para as demais características clínicas avaliadas, não foi possível evidenciar diferença significativa entre os quatro grupos investigados (ver Tabela 4 e Gráfico 9).

**Tabela 4. Distribuição do diagnóstico e imunossupressores utilizados pelos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

	Primária				Secundária				Total	P	
	anti-Pla2r +		anti-Pla2r -		anti-Pla2r +		anti-Pla2r -				
<b>Diagnóstico de GNM</b>											
Sec. auto-imune	-	-	-	-	6	60,0%	14	66,7%	20	26,7%	0,287 <sup>d</sup>
Sec. gamopatia monoclonal	-	-	-	-	1	10,0%	-	-	1	1,3%	
Primária	27	100,0%	17	100,0%	-	-	-	-	44	58,7%	
Sec. infecção	-	-	-	-	3	30,0%	4	19,0%	7	9,3%	
Sec. neoplasia	-	-	-	-	-	-	3	14,3%	3	4,0%	
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>10</b>	<b>100,0%</b>	<b>21</b>	<b>100,0%</b>	<b>75</b>	<b>100,0%</b>	
<b>nº total de imunossupressores</b>											
um	9	52,9%	5	62,5%	5	55,6%	5	35,7%	24	50,0%	0,812 <sup>e</sup>
dois	4	23,5%	2	25,0%	3	33,3%	8	57,1%	17	35,4%	
três	2	11,8%	1	12,5%	1	11,1%	1	7,1%	5	10,4%	
quatro	2	11,8%	-	-	-	-	-	-	2	4,2%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de prednisona</b>											
não	10	58,8%	6	75,0%	5	55,6%	4	28,6%	25	52,1%	0,172 <sup>d</sup>
sim	7	41,2%	2	25,0%	4	44,4%	10	71,4%	23	47,9%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de MPS</b>											
não	16	94,1%	8	100,0%	4	44,4%	8	57,1%	36	75,0%	0,003 <sup>d</sup>
sim	1	5,9%	-	-	5	55,6%	6	42,9%	12	25,0%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de AZA</b>											
não	15	88,2%	7	87,5%	8	88,9%	11	78,6%	41	85,4%	0,939 <sup>d</sup>
sim	2	11,8%	1	12,5%	1	11,1%	3	21,4%	7	14,6%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de esquema de Ponticelli</b>											
não	6	35,3%	1	12,5%	8	88,9%	11	78,6%	26	54,2%	0,001 <sup>d</sup>
sim	11	64,7%	7	87,5%	1	11,1%	3	21,4%	22	45,8%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de RTX</b>											
não	12	70,6%	7	87,5%	8	88,9%	13	92,9%	40	83,3%	0,479 <sup>d</sup>
sim	5	29,4%	1	12,5%	1	11,1%	1	7,1%	8	16,7%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>uso de ICN</b>											
não	12	70,6%	7	87,5%	7	77,8%	13	92,9%	39	81,3%	0,530 <sup>d</sup>
sim	5	29,4%	1	12,5%	2	22,2%	1	7,1%	9	18,8%	
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>	<b>48</b>	<b>100,0%</b>	
<b>Renoproteção</b>											
não	1	3,8%	1	5,9%	1	10,0%	4	19,0%	7	9,5%	0,357 <sup>d</sup>
sim	25	96,2%	16	94,1%	9	90,0%	17	81,0%	67	90,5%	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0%</b>	<b>17</b>	<b>100,0%</b>	<b>10</b>	<b>100,0%</b>	<b>21</b>	<b>100,0%</b>	<b>74</b>	<b>100,0%</b>	

comparação feita apenas no grupo secundária

<sup>d</sup>Extensão do teste Exato de Fisher, <sup>e</sup>Kruskal-Wallis

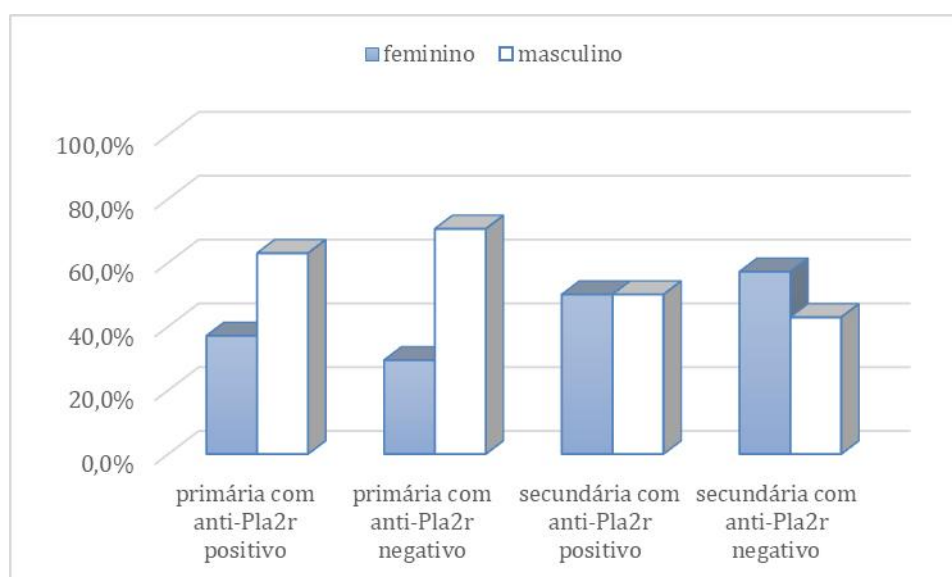
AZA = azatioprina, MPS = Micofenolato de Sódio, RTX = Rituximabe, ICN=inibidor de calcineurina, Sec=secundária



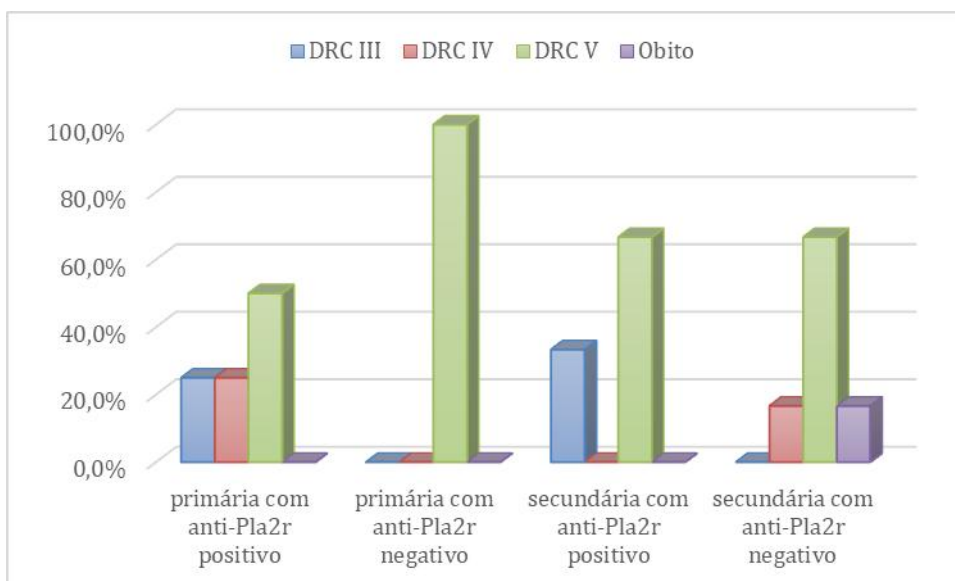
No que diz respeito aos achados de IF na biópsia renal, destaca-se que a ocorrência de IF sugestiva de doença secundária foi rara entre os casos de GNM primária. Já quando analisamos as GNM secundárias, 70% dos casos com anti-PLA2R/PLA2R positivo e 57,1% dos casos com anti-PLA2R/PLA2R negativo tinham IF sugestiva de doença glomerular “secundária” (Tabela 5).

**Tabela 5. Achados de imunofluorescência sugestivos de glomerulopatia membranosa primária ou secundária, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

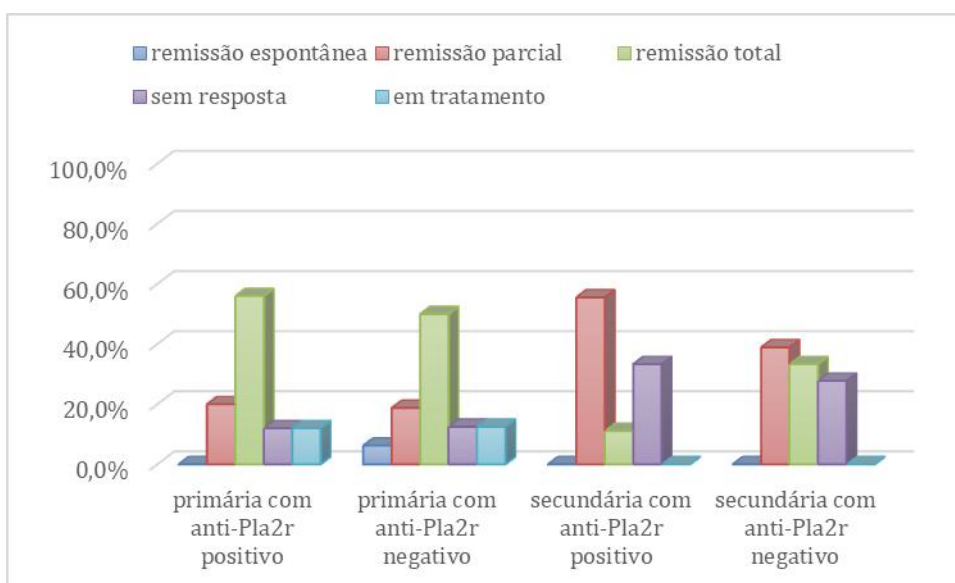
		primária com anti- Pla2r positivo		primária com anti- Pla2r negativo		secundária com anti- Pla2r positivo		secundária com anti- Pla2r negativo		Total	
Achados de imunofluorescência	Sugestivos de primária	24	88,9%	16	94,1%	3	30,0%	9	42,9%	52	69,3%
	Sugestivos de secundária	3	11,1%	1	5,9%	7	70,0%	12	57,1%	23	30,7%
	Total	27	100,0%	17	100,0%	10	100,0%	21	100,0%	75	100,0%



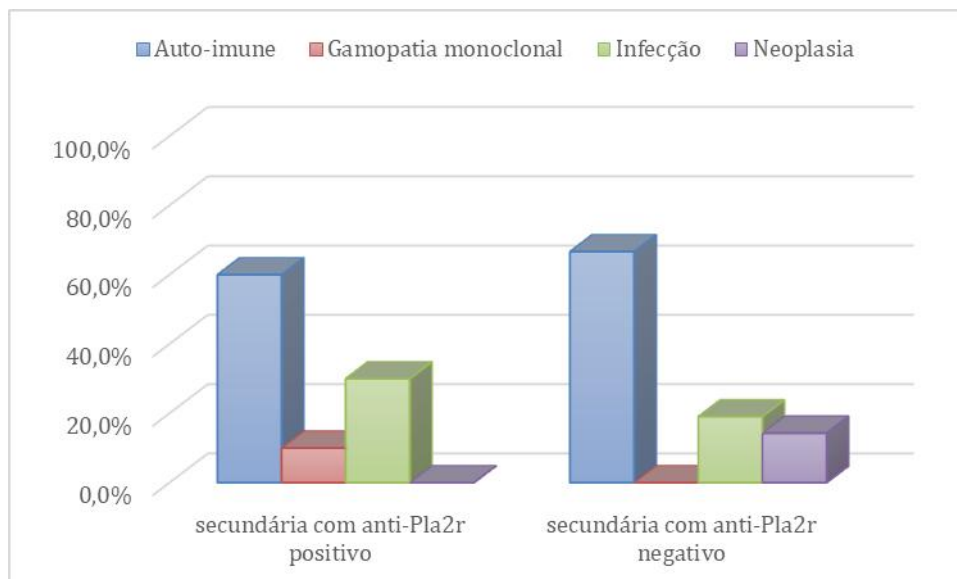
**Gráfico 5. Distribuição do sexo dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**



**Gráfico 6. Distribuição dos desfechos (DRC III a V e óbito) dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

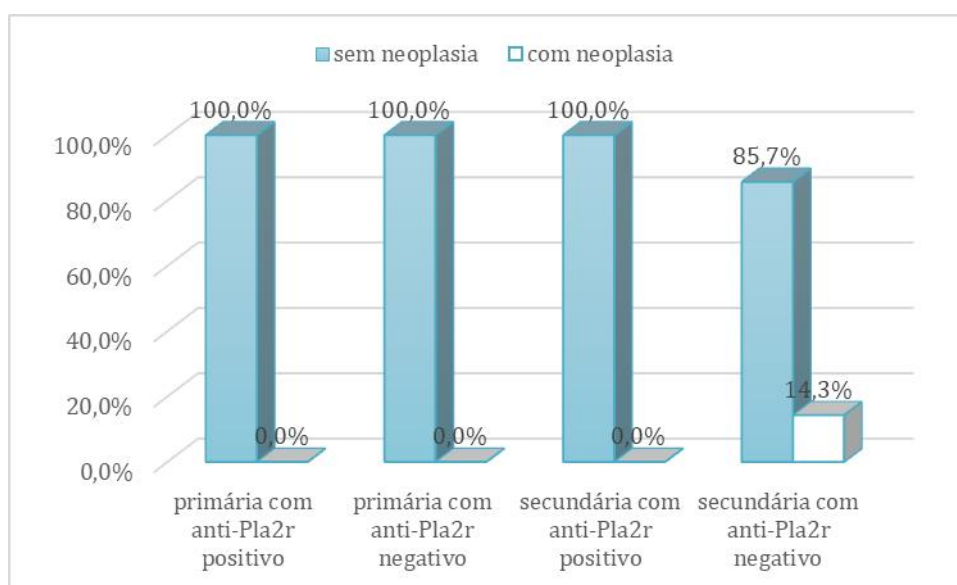


**Gráfico 7. Distribuição dos tipos de resposta a tratamento dos indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**



**Gráfico 8. Distribuição das causas da glomerulopatia membranosa secundária, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

Quando analisamos o subgrupo GNM secundária a neoplasia, observamos uma tendência à ocorrência de anti-PLA2R/PLA2R negativo neste subgrupo ( $p=0,075$ ), conforme ilustra o Gráfico 09.



**Gráfico 9. Distribuição da presença de neoplasia entre os indivíduos com glomerulopatia membranosa, segundo os resultados de anti-PLA2R/PLA2R.**

Discussão

---

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos os prontuários de 128 pacientes com diagnóstico de glomerulopatia membranosa atendidos no Ambulatório de Glomerulopatias da UNIFESP no período de 2012 a 2022. No que se refere à etiologia da GNM, 70% são de um modo geral consideradas primárias e 30% são secundárias a outra doença subjacente<sup>(2)</sup>. Na nossa amostra populacional, esse percentual foi bastante distinto, possivelmente por termos incluído pacientes com nefrite lúpica classe V como GNM secundária, tendo em vista que pacientes com LES representam um grande contingente dos pacientes atendidos em nosso ambulatório. Também deve ter contribuído o fato de que a pesquisa de anti-PLA2R/PLA2R ainda não é rotineira em nosso serviço, por não estar plenamente disponível, sendo indicada muitas vezes em casos em que há dúvida quanto à etiologia da GNM em oposição àqueles casos com causa bem definida. Assim, dos 128 casos iniciais, a porcentagem de GNM primária foi de 53,25% e secundária 46,87% e dos 75 casos com a pesquisa disponível de anti-PLA2R/PLA2R, 58,6% eram GNM primária e 41,4% secundária. A composição final da população estudada foi similar à de casos de GNM acompanhados no ambulatório no período, independentemente de ter realizado ou não a determinação do marcador.

Um estudo que utilizou metodologia similar, realizado em três centros na Mayo Clinic<sup>(13)</sup> recrutou, no período de 5 anos, 320 adultos com diagnóstico histológico de GNM e constatou que a pesquisa, seja de anti-PLA2R sérica ou PLA2R tecidual, havia sido realizada em 270 (84,37%) indivíduos. No presente estudo, foram considerados GNM com positividade para o marcador anti-PLA2R/PLA2R, os casos que tivessem pelo menos um dos exames com resultado positivo. A mesma lógica foi seguida para os casos negativos, ou seja, se não houvesse positividade em um dos testes realizados em caso de exame único ou nos dois, o paciente era alocado no grupo GNM anti-PLA2R/PLA2R negativo. Vale ressaltar que, no estudo realizado na Mayo Clinic, para que o paciente fosse considerado GNM com pesquisa negativa de anti-PLA2R, era necessária a confirmação da negatividade tanto em tecido quanto em amostra sérica no momento do diagnóstico.

No que se refere à epidemiologia, sabemos que a GNM é uma das principais causas de síndrome nefrótica em adultos não-diabéticos<sup>(2)</sup> e que se apresenta sem preferência por raça ou etnia. Tem-se evidenciado um predomínio do sexo masculino nos casos de GNM anti-PLA2R positivo. No nosso estudo, o perfil de distribuição por sexo não foi diferente estatisticamente. Quando avaliamos o subgrupo GNM secundária com anti-PLA2R positivo, observamos exatamente 50% de indivíduos de cada sexo.

Dentre as etiologias descritas para GNM secundária, destacam-se as doenças autoimunes, infecções, uso de drogas e neoplasias. Na nossa amostra, havia 31 casos de GNM secundária, sendo 20 relacionados a doença autoimune (64,51%), sete casos de infecção, três casos de neoplasia e um associado a gamopatia monoclonal. A nefrite lúpica é a causa mais frequentemente encontrada em glomerulopatias secundárias submetidas a biópsia renal no Brasil, com uma frequência da ordem de 45,5%<sup>(3)</sup> justificando sua alta prevalência no grupo de GNM secundária aqui avaliado.

Chama a atenção que, entre as GNM secundárias analisadas por nós, 32,2% apresentaram positividade para anti-PLA2R/PLA-2R, um resultado que contraria descrições iniciais com esse marcador, mas que vem sendo cada vez mais relatado por grupos de pesquisa<sup>(2,4,9)</sup>. A interpretação deste achado como marcador diagnóstico e etiológico é, portanto, mais complexa do que inicialmente proposto.

Na nossa população, uma possibilidade aventada por nós seria de que alguns desses casos fossem na verdade de GNM primária e as infecções ou doenças associadas seriam apenas condições coexistentes, sem um papel patogênico no desenvolvimento da GNM. O acompanhamento da evolução e resposta aos tratamentos poderá ajudar a esclarecer o papel dos marcadores nesses casos.

Observamos também que este subgrupo de GNM secundária com positividade para anti-PLA2R/PLA-2R apresentou menor percentual de resposta aos tratamentos instituídos ou maior frequência de remissão parcial (vs. completa) em comparação com os demais subgrupos. Estaria nesses casos, que são predominantemente de nefrite lúpica, atuando como um marcador de pior resposta a tratamento? Essa hipótese ainda precisa ser testada.

Um estudo italiano<sup>(11)</sup> comparou a prevalência do anti-PLA2R com diversos grupos controle, incluindo GNM secundária; foi detectada a presença desse auto anticorpo em 28% das GNM secundárias e em um caso de outra glomerulopatia

primária. Esses autores destacaram a importância de pesquisar causas secundárias mesmo em casos de GNM com anti-PLA2R positivo. Os resultados do presente estudo reforçam essa recomendação.

Nossos achados associados aos de outros autores tornam, portanto, questionável a utilização de anti-PLA2R/PLA2R em substituição à biópsia renal diagnóstica inicial, excetuando-se casos em que estejam presentes contra-indicações formais ao procedimento<sup>(14)</sup>. Além disso, fazem pensar em outros papéis para esses marcadores em GNM secundária, uma vez que não podem mais ser considerados como indicadores diagnósticos irrefutáveis, mas certamente eles são marcadores laboratoriais relevantes. Poderiam eles ser úteis na avaliação de tratamento e prognóstico? Ou determinadas combinações de painéis de auto-anticorpos relacionados à GNM teriam significados mais precisos e com aplicabilidade clínica?

A descoberta do PLA2R e o reconhecimento de sua positividade em cerca de 70% das GNM primárias nos estudos iniciais desencadeou uma busca por novos antígenos-alvo que pudessem ser responsáveis pelos 30% restantes. Atualmente, já foram descritos pelo menos sete biomarcadores correlacionados com a GNM (PLA2R, EXT1/2, NELL-1, PCDH7, THSD7A e semaforina 3B) e tem-se evidenciado a positividade desses antígenos sobretudo em casos de GNM secundária, exceto no caso do PLA2R que é relacionado sobretudo à GNM primária. Alguns autores passaram a advogar uma mudança na classificação atual das GNM: ao invés de usarmos a classificação em primária ou secundária, classificar a GNM de acordo com o antígeno alvo-envolvido na sua fisiopatologia<sup>(15)</sup>. Com base em nossa experiência, consideramos a iniciativa promissora, mas ainda pouco factível na prática clínica brasileira, dada a pouca disponibilidade desses testes no país. Além disso, como já discutido, há indícios de que não bastará fazer apenas a determinação de mais um autoanticorpo relacionado, mas sim de um painel, com vários marcadores. Destacamos, no estágio atual, a importância de excluir as possíveis etiologias subjacentes com os recursos disponíveis e buscar, sempre que possível, pesquisar a presença do anti-PLA2R até que o papel de outros recursos laboratoriais esteja bem estabelecido, com indicações inquestionáveis e ao alcance de nossos pacientes.

Existem diversos outros relatos de casos de GNM secundária a doença autoimune com anti-PLA2R positivo e, no nosso estudo, a maior parte dos casos de GNM secundária com a presença de tal marcador concentrou-se nesse grupo de

doenças. Além do PLA2R, estudos revelam a associação da presença de imunodepósitos das proteínas EXT1/EXT2 e GNM secundária a doenças autoimunes, especialmente ao LES. Assim, como comentado antes, para valorizar os marcadores anti-PLA2R/PLA2R seria preciso compor um painel com esses outros autoanticorpos, EXT1/EXT2.

Também destacamos no nosso estudo a associação da presença de neoplasia à ausência de positividade do anti-PLA2R/PLA2R, dado que também tem sido relatado por outros grupos de pesquisa no mundo<sup>(2)</sup>. As GNM secundárias a neoplasias têm sido relacionadas à detecção de NELL-1 e THSD7A em outros estudos<sup>(2)</sup>.

No que diz respeito à GNM secundária a infecção, chama a atenção o número reduzido de poucos casos ~~poucos~~ e a heterogeneidade de etiologias; dos três casos com pesquisa de anti-PLA2R/PLA2R positivos, as causas foram hanseníase, hepatite B e coinfeção HIV + hepatite C. Nos quatro casos com pesquisa de anti-PLA2R/PLA2R negativa, as etiologias foram hepatite C, tuberculose, hepatite B e coinfeção sífilis + hepatite C. Dois artigos chineses<sup>(10,11)</sup> descreveram séries de casos de GNM associada a infecção por hepatite B e a presença de anti-PLA2R positivo, inclusive considerando-o como marcador de bom prognóstico. Por sua vez, um grupo japonês descreveu um relato de caso de paciente com GNM e diagnóstico concomitante de neoplasia de pulmão e tuberculose pulmonar, com imunohistoquímica positiva para PLA2R e remissão da doença glomerular após início do tratamento das duas comorbidades<sup>(16)</sup>.— Não encontramos relatos de GNM secundária a hanseníase com anti-PLA2R/PLA2R positivo.

A utilização da pesquisa do PLA2R tecidual através da técnica de IF aparentemente foi menos utilizada do que a pesquisa sérica do anticorpo em publicações prévias. Uma das maiores séries de casos pesquisando este marcador<sup>(17)</sup> recrutou 165 pacientes com GNM, incluindo 85 casos com GNM primária e 80 com GNM secundária. Os resultados mostraram uma especificidade de 83% e sensibilidade de 75% para GNM primária. Dentre os casos de GNM secundária com pesquisa de PLA2R positiva, a hepatite C foi a etiologia mais frequentemente associada à positividade (64%) e, diferentemente do que ocorreu no nosso estudo, a ocorrência de positividade do PLA2R em casos relacionados a autoimunidade foi rara (2%).



Com relação à pesquisa e dosagem dos anticorpos anti-PLA2R ainda há muitas nuances que precisam ser esclarecidas quanto à sua aplicabilidade no manejo clínico dos pacientes. É descrito que o título de anti-PLA2R é um fator de risco independente associado à ausência de resposta ou remissão da proteinúria<sup>(1)</sup>. Nosso estudo não comparou títulos do anticorpo, porém quando analisada a positividade ou a negatividade do anti-PLA2R/PLA2R, na etapa basal, o resultado não se associou de forma estatisticamente significativa com os desfechos clínicos. Um estudo chinês<sup>(18)</sup> descreveu as particularidades de um subgrupo de pacientes com GNM e anti-PLA2R positivo no soro, mas com IF negativa para a pesquisa do PLA2R. Esses pacientes apresentaram pior prognóstico, com menor chance de resposta ao tratamento imunossupressor e maior chance de evolução para DRC estágio 5. Esses dados reforçam a importância de avaliar em pacientes com GNM a evolução de perfis discordantes de anti-PLA2R sérico e PLA2R tecidual, interpretados no estudo atual como tendo o mesmo significado; mas, esse aspecto pode exigir maior cuidado na interpretação, como destacado no estudo acima referido<sup>(19)</sup>.

Avaliamos no período de realização deste estudo 75 pacientes com GNM com pesquisa de anti-PLA2R/PLA2R, após análise de 128 prontuários de pacientes com tal diagnóstico histológico. Por vezes nos deparamos com situações cuja interpretação do resultado positivo para o marcador em estudo gerou dúvidas com relação à etiologia da doença; destacamos aqui o caso de um paciente do sexo masculino de 61 anos, com anti-HIV e anti-HCV positivos, em acompanhamento de longa data com o setor de infectologia e com cargas virais negativas para ambos os vírus. Ele apresentava edema em membros inferiores e proteinúria há um ano, quando os exames comprovaram síndrome nefrótica e ele foi submetido a biópsia renal com diagnóstico de GNM com anti-PLA2R sérico e PLA2R tecidual positivos. Permaneceu 6 meses em uso de renoproteção, sem remissão de doença, sendo optado por início de ciclosporina após esse período por tratar-se de doença de risco moderado<sup>(20)</sup> para evolução para DRC estágio 5 e que apresentava riscos associados à imunossupressão adicional. Não houve remissão de doença com o uso do inibidor de calcineurina e, atualmente, paciente está em tratamento com pulsoterapias mensais com metilprednisolona endovenosa e uso diário de corticoide VO, evoluindo com remissão parcial da doença. O curso agressivo de sua doença, associado a suas comorbidades e a detecção de doenças infecciosas que poderiam

ser causa de GNM engrandece a discussão a respeito da positividade do autoanticorpo como elemento decisivo na definição de GNM como primária, bem como suas particularidades em pacientes com glomerulopatia associada a infecção subjacente. Teria esse marcador outro papel em GNM secundária a infecção? Ou ele estaria aqui demonstrando que a GNM é primária, mas por coincidência o paciente tem duas outras doenças infecciosas, já tratadas e controladas, que não têm qualquer relação com o desenvolvimento dessa glomerulopatia? Nesse segundo caso, o papel do marcador como indicador de doença primária seria reforçado. A evolução atual parece apontar para a segunda interpretação. De qualquer forma, a detecção de anti-PLA2R em situações de infecção e de doenças autoimunes bem caracterizadas ainda necessita de mais evidências para fortalecer o real papel e confiabilidade do marcador em análise.

Neste ponto, é preciso citar que, entre as limitações do nosso estudo, está o fato de não termos separado para fins de análise dos dados os resultados do marcador conforme as técnicas de detecção, ou seja, níveis séricos de anti-PLA2R e detecção tecidual do antígeno PLA2R. Nossa coleta de dados envolveu pacientes em seguimento desde 2012, quando os primeiros ensaios tornaram-se disponíveis no nosso centro. Mais recentemente, foi incorporada ao serviço a pesquisa tecidual via IF direta no tecido renal, conforme demanda, caso o médico assistente ou o patologista considere necessária. Ainda em relação à determinação sérica, em nossa amostra populacional, foram usadas diferentes técnicas ao longo dos anos, entre as quais a pesquisa do anticorpo sérico por IF indireta, *Western blot* e ELISA. A ausência de padronização dos testes utilizados para este estudo, somada ao fato de termos considerado também como marcador presente a positividade em tecido renal, pode ter sido um fator que contribuiu para os nossos achados nesta amostragem e para algumas diferenças em relação a outros estudos. Levando em conta que a sensibilidade e a especificidade das técnicas são diferentes, esse aspecto pode ter sido limitante, ainda mais pelo fato de que nem todos os pacientes tiveram os dois tipos de exames realizados. Vale ressaltar que a classificação em GNM primária ou secundária pode ter sido realizada inadequadamente, caso alguma doença subjacente não tenha sido identificada até o final deste estudo, interferindo nas associações de positividade dos marcadores. Outros fatores limitantes são o caráter retrospectivo do estudo e o número relativamente pequeno de casos por

grupo etiológico, dada a indisponibilidade dos exames em avaliação neste estudo de maneira universal no nosso centro.

Entre os pontos fortes do nosso estudo, destacamos a importância de avaliar tais marcadores na população brasileira, na qual essas informações e experiência clínica com tais marcadores laboratoriais e histológicos ainda são escassas. Ainda que tenhamos descrito que o número de casos pode ter sido pequeno para algumas análises, não é inferior ao da grande maioria dos estudos de centro único que abordaram esse tema, e a experiência adquirida com os marcadores em estudo certamente tem contribuído para melhorar a investigação de GNM no nosso serviço. Por fim, aqui, procuramos dar especial destaque às dificuldades de interpretação da positividade dos marcadores anti-PLA2R/PLA2R em casos de GNM secundária, aspecto que ainda é pouco discutido e que exige maior entendimento mundialmente.

**Conclusões**

---

## 6 CONCLUSÕES

Na avaliação retrospectiva de 75 pacientes com GNM primária ou secundária com dosagens de anticorpos anti-PLA2R e/ou pesquisa de PLA2R em tecido de biópsia renal, observamos que:

- A prevalência de positividade do marcador anti-PLA2R/PLA2R foi de 27/44 (61,4%) na GNM primária e 10/31 (32,3%) na GNM secundária.
- A prevalência de positividade do marcador anti-PLA2R/PLA2R foi maior no grupo de GNM primária.
- A positividade para anti-PLA2R/PLA2R esteve presente tanto em casos de GNM primária como secundária.
- Nos casos de GNM secundária, a positividade para anti-PLA2R/PLA2R predominou em casos de doença autoimune.
- Não se detectou positividade para anti-PLA2R/PLA2R em GNM secundária a neoplasias.
- O subgrupo GNM secundária a infecções mostrou-se muito heterogêneo no que diz respeito às etiologias identificadas e à positividade do marcador em estudo.
- Não houve diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a características clínicas, laboratoriais ou desfechos entre os casos de GNM primária e secundária com ou sem o marcador anti-PLA2R/PLA2R positivo.

## Referências

---



## 7.1 REFERÊNCIAS

1. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1357-66. doi: 10.1681/ASN.2013040430. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24610926; PMCID: PMC4033365.
2. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):440-453. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33487481
3. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):490-6. doi: 10.1093/ndt/gfp355. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19633091.
4. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457. PMID: 19571279; PMCID: PMC2762083.
5. Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W. Corrigendum: Autoantibodies in renal diseases - clinical significance and recent developments in serological detection. *Front Immunol*. 2020 Mar 11;11:424. doi: 10.3389/fimmu.2020.00424. Erratum for: *Front Immunol*. 2015 May 11;6:221. PMID: 32218788; PMCID: PMC7079631.
6. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, Huang J, Wei S, Gao H. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Aug 19;9(8):e104936. doi: 10.1371/journal.pone.0104936. PMID: 25136841; PMCID: PMC4138154.
7. Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, Imai H. Circulating antibodies to  $\alpha$ -enolase and phospholipase A<sub>2</sub> receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Feb;21(1):117-126. doi: 10.1007/s10157-016-1235-2. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26830547; PMCID: PMC5283514.
8. Behnert A, Schiffer M, Müller-Deile J, Beck LH Jr, Mahler M, Fritzler MJ. Antiphospholipase A<sub>2</sub> receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res*. 2014;2014:143274. doi: 10.1155/2014/143274. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24812637; PMCID: PMC4000632.
9. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, Ghiggeri G, Napodano P, D'Amico M, Stellato T, Brugnano R, Ravera F, Rolla D, Pesce G, Giovenzana ME, Londrino F, Cantaluppi V, Pregnolato F, Volpi A, Rombolà G, Moroni G, Ortisi G, Sinico RA.



Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol.* 2018 Apr;31(2):271-278. doi: 10.1007/s40620-017-0451-5. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29081027

10. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, Ren Y, Zhu X, Hao CM. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;41(4-5):345-53. doi: 10.1159/000431331. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26087695.
11. Chen R, Wang J, Xie Q, Zheng J, Liu S, Xue J, Hao C. Favorable outcome in PLA2R positive HBV-associated membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2022 Jul 11;23(1):246. doi: 10.1186/s12882-022-02871-y. PMID: 35818032; PMCID: PMC9275132.
12. Santos Neto CO, Passos MT, Fernandes DE, Nishida SK, Andrade LEC, Mastroianni Kirsztajn G. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Brazilian patients with glomerular diseases. *Int Urol Nephrol.* 2021 Apr;53(4):733-738. doi: 10.1007/s11255-020-02682-w. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33130930.
13. Bobart SA, Tehranian S, Sethi S, Alexander MP, Nasr SH, Moura Marta C, Vrana JA, Said S, Giesen CD, Lieske JC, Fervenza FC, De Vriese AS. A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar;96(3):577-591. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.028. PMID: 33673911. Alok A, Yadav A. Membranous Nephropathy. 2022 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644595.
14. Bobart SA, Han H, Tehranian S, De Vriese AS, Roman JCL, Sethi S, Zand L, Andrades Gomez C, Giesen CD, Soler MJ, Bomback AS, Fervenza FC. Noninvasive Diagnosis of PLA2R-Associated Membranous Nephropathy: A Validation Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Dec;16(12):1833-1839. doi: 10.2215/CJN.05480421. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34782349; PMCID: PMC8729491.
15. Alok A, Yadav A. Membranous Nephropathy. 2022 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644595.
16. Morimoto N, Nagahama K, Tsuura Y, Terai A, Tanabe M, Otani M, Shioji S, Hirasawa S, Aki S, Aoyagi M, Tanaka H. Membranous nephropathy in a patient with pulmonary tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: a case report. *CEN Case Rep.* 2022 Feb;11(1):126-133. doi: 10.1007/s13730-021-00641-7. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34455551; PMCID: PMC8810998.
17. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase

A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*. 2013 May;26(5):709-15. doi: 10.1038/modpathol.2012.207. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23196797.

18. Basu K, Sengupta M, Mukherjee S, Karmakar S, Roychowdhury A, Bandopadhyay M. Role of light and immunofluorescence microscopy to differentiate primary and secondary membranous nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol*. 2022 Oct-Dec;65(4):821-827. doi: 10.4103/ijpm.ijpm\_22\_21. PMID: 36308187.
19. Luo J, Yuan Y, Tian J, Zhou Z, Su C, Yang F, Wang G. Clinicopathological Characteristics and Outcomes of PLA2R-Associated Membranous Nephropathy in Seropositive Patients Without PLA2R Staining on Kidney Biopsy. *Am J Kidney Dis*. 2022 Sep;80(3):364-372. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.426. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35288217.
20. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.

## 7.2 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Agresti A. Categorical data analysis. New York: Wiley Interscience, 1990, 558p.
- Bussab WO, Morettin PA., P.A. Estatística Básica. 5ed. São Paulo: Saraiva, 2006, 526p.
- Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4. ed. Boston: Irwin, 1996, 1408p.
- Siegel S. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 448p.

|

|

Anexos:  
Aprovação do Comitê de Ética  
em Pesquisa

---

Anexos:  
Termo de Consentimento Livre e  
Esclarecido

---



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### **TÍTULO: O papel do Anticorpo anti-PLA2R no Diagnóstico e Tratamento da Glomerulopatia Membranosa**

**Desenho do estudo e objetivo(s):** Essas informações estão sendo fornecidas ao Sr. (Sra.) para convidá-lo a participar voluntariamente deste estudo. O Sr. (Sra.) foi convidado, pois é portador de doença renal. Nosso objetivo principal é definir exames que nos ajude a diagnosticar e/ou detectar a atividade da Glomerulopatia Membranosa, uma doença que atinge a função dos rins. Para isso, os indivíduos serão submetidos à avaliação médica e à coleta de sangue para determinação dos valores de anti-PLA2R, um exame através do qual podemos identificar no momento de sua consulta de rotina. Dados laboratoriais referente à função renal, tais como creatinina, sódio, potássio, hemograma, dosagens de C3, C4, urina I, proteinúria em urina de 24 horas, relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina disponíveis no prontuário do paciente serão analisados.

**Coleta de sangue:** A coleta de sangue será realizada por profissional experiente que integra a equipe multiprofissional do Ambulatório de Glomerulopatias. O procedimento de coleta será realizado no próprio ambulatório, na sala de procedimentos. Será coletado um tubo de sangue (cerca de 3mL), preferencialmente da veia mediana cubital, no entanto, não sendo possível a coleta através dessa veia, a punção poderá ser realizada em outra veia dos membros superiores. Como informado acima, será feita a determinação dos valores de anti-PLA2R e tanto essa análise quanto o armazenamento desse material será realizado pelo Laboratório de Imunopatologia Renal. Após a publicação dos resultados obtidos através deste estudo o material será descartado de acordo com as normas de biossegurança.

**Desconfortos e riscos esperados:** O paciente poderá sentir um desconforto no local da picada da agulha para retirada de sangue ou mesmo aparecimento de algum hematoma no local. O desconforto ou aparecimento eventual de um hematoma ocorre na mesma frequência de qualquer coleta feita para realização de exames de sangue.

**Benefícios para o participante:** Todos os pacientes manterão seu acompanhamento de rotina no Ambulatório de Glomerulopatias. Os indivíduos que aceitarem a participação no estudo realizarão exame adicional (dosagem de anti-

PLA2R) ao protocolo já instituído na nossa prática diária, que podem contribuir para o seu tratamento.

**Garantia de acesso:** em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Cristina do Amaral Gazeta e sua orientadora é Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn, que podem ser encontradas no endereço Rua Botucatu, 740 - 2º andar (Setor de Nefrologia), Telefone: (11) 5576-4848 VoIP: 2471 e no e-mail: unifesp.nefrite@gmail.com.

**Liberdade da retirada:** É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

**Direito de confidencialidade:** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

**Direito a informação:** O indivíduo tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

**Despesas e compensações:** Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

“Este estudo clínico foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O CEP é um órgão que tem por objetivo proteger o bem-estar dos indivíduos pesquisados. É responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do sujeito da pesquisa. Se você tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, ou se estiver insatisfeito com a maneira como o estudo está sendo realizado, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo pelo endereço e telefone caso o material seja armazenado, após a aprovação do projeto, será necessário fazer o cadastro do biorrepositório no site do CEP Unifesp (<https://cep.unifesp.br/>) e anexar na que segue. Rua Botucatu, n: 740, Vila



Clementino, 04023-062, São Paulo – SP. Tel.: (11) 5571-1062. Esse termo foi feito em duas vias e uma ficará com você.

### DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Acredito ter recebido informações suficientes a respeito do estudo “**O papel do Anticorpo anti-PLA2R no Diagnóstico e Tratamento da Glomerulopatia Membranosa**” ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome completo do indivíduo

---

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

---

Assinatura da testemunha

Data / /

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

### DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO PROJETO

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /