

Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors

Envolvimento renal na púrpura de Henoch-Schönlein: uma análise multivariada de fatores prognósticos iniciais

José Luiz J. de Almeida¹, Lúcia Maria A. Campos², Luciana B. Paim³, Claudio Leone⁴, Vera Hermínia K. Koch⁵, Clovis Artur A. Silva⁶

Resumo

Objetivos: Identificar fatores preditivos iniciais de envolvimento renal nas crianças e adolescentes com púrpura de Henoch-Schönlein.

Métodos: Por um período de 21 anos, os prontuários de 142 pacientes com diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein admitidos em nosso Hospital Universitário foram revistos. Os fatores preditivos iniciais avaliados nos primeiros 3 meses incluíram: dados demográficos, manifestações clínicas (púrpura palpável persistente, artrite, dor abdominal, dor abdominal intensa, sangramento gastrointestinal, orquite, envolvimento do sistema nervoso central e hemorragia pulmonar), exames laboratoriais (níveis séricos de IgA) e tratamento utilizado (corticosteróides, imunoglobulina endovenosa e medicação imunossupressora). Os pacientes foram divididos em dois grupos (com presença ou ausência de nefrite) e avaliados de acordo com a análise univariada e multivariada.

Resultados: Nefrite foi evidenciada em 70 pacientes (49,3%). A análise univariada revelou que dor abdominal intensa ($p = 0,0049$; OR = 1,6; IC95% 1,18-2,21), sangramento gastrointestinal ($p = 0,004$; OR = 1,6; IC95% 1,10-2,26) e uso dos corticosteróides ($p = 0,0012$; OR = 1,7; IC95% 1,28-2,40) foram associados com uma maior incidência de envolvimento renal. Na análise multivariada, a regressão logística mostrou que a única variável independente na predição da ocorrência de nefrite foi dor abdominal intensa ($p < 0,012$; OR = 2,593; IC95% 1,234-5,452).

Conclusões: Dor abdominal intensa representou um preditor significativo da nefrite na púrpura de Henoch-Schönlein. Conseqüentemente, os pacientes pediátricos com esta manifestação clínica devem ser rigorosamente seguidos, devido ao maior risco de acometimento renal.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):259-266: Púrpura de Henoch-Schönlein, nefrite, crianças, doença renal, prognóstico.

Abstract

Objectives: To identify initial predictive factors of renal involvement in children and adolescents with Henoch-Schönlein purpura.

Methods: We reviewed the medical records of 142 patients admitted to our University Hospital over a 21-year period with a diagnosis of Henoch-Schönlein purpura. The initial predictive factors assessed, observed during the first 3 months, included: demographic data, clinical manifestations (persistent palpable purpura, arthritis, abdominal pain, severe abdominal pain, gastrointestinal bleeding, orchitis, central nervous system involvement and pulmonary hemorrhage), laboratory tests (serum IgA levels) and treatment given (corticosteroids, intravenous immunoglobulin and immunosuppressive drugs). Patients were divided into two groups (presence or absence of nephritis) and assessed by univariate and multivariate analysis.

Results: Evidence of nephritis was detected in 70 patients (49.3%). The univariate analysis revealed that severe abdominal pain ($p = 0.0049$; OR = 1.6; 95%CI 1.18-2.21), gastrointestinal bleeding ($p = 0.004$; OR = 1.6; 95%CI 1.10-2.26) and corticosteroid use ($p = 0.0012$; OR = 1.7; 95%CI 1.28-2.40) were all associated with increased incidence of renal involvement. In the multivariate analysis, logistic regression demonstrated that the only independent variable that predicted nephritis was intense abdominal pain ($p < 0.012$; OR = 2.593; 95%CI 1.234-5.452).

Conclusions: Severe abdominal pain was a significant predictor of nephritis in Henoch-Schönlein purpura. Consequently, pediatric patients exhibiting this clinical manifestation should be rigorously monitored, due to the increased risk of renal involvement.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):259-266: Henoch-Schönlein purpura, nephritis, children, kidney disease, prognosis.

1. Acadêmico de Medicina (5º ano), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Doutora, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
3. Médica, Complementação Especializada, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
4. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Núcleo de Consultoria e Apoio em Metodologia de Pesquisa e Estatística, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
5. Professora colaboradora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Doutora, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Responsável, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.
6. Professor colaborador, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Doutor, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Responsável, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 30.10.06, aceito em 17.01.07.

Como citar este artigo: de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):259-266.

doi 10.2223/JPED.1638

Introdução

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), também conhecida como púrpura anafilactóide, púrpura não-trombocitopênica, púrpura reumática ou púrpura alérgica, é a vasculite mais freqüente na faixa etária pediátrica¹⁻³. É caracterizada por envolvimento cutâneo, articular, gastrointestinal e renal, sendo que orquite, vasculite de sistema nervoso central (SNC) e hemorragia pulmonar são raramente evidenciadas². A manifestação clínica característica e evidenciada em todos os pacientes é a púrpura palpável não-trombocitopênica, de localização simétrica preferencial em membros inferiores e nádegas¹⁻³.

O comprometimento renal é o principal determinante prognóstico da PHS, ocorrendo entre 10 e 50% dos pacientes⁴⁻⁷. As alterações renais mais freqüentes são hematúria e proteinúria transitórias, com durações habitualmente inferiores a 1 mês¹. Por sua vez, após o primeiro mês de doença, cerca de 30% das crianças que persistem com essas alterações do sedimento urinário apresentam recuperação completa até o terceiro mês, raramente evoluindo com hematúria e/ou proteinúria persistentes, síndromes nefrítica ou nefrótica^{1,2}. Embora o prognóstico seja habitualmente favorável, pacientes com nefrite poderão evoluir para insuficiência renal⁸.

Na faixa etária pediátrica, estudos com modelos de análise multivariada avaliando os fatores prognósticos iniciais associados ao envolvimento renal nos pacientes com PHS são escassos⁴⁻⁷ e geralmente com populações orientais^{4,5,7}. Além disso, nesses estudos não há descrição de outros envoltimentos iniciais da doença, tais como orquite, vasculite de SNC e hemorragia pulmonar.

Dessa forma, os objetivos do presente estudo foram avaliar o envolvimento renal nos pacientes com PHS e identificar os fatores iniciais preditores avaliados nos primeiros 3 meses para nefrite, a partir dos dados demográficos, características clínicas, exames laboratoriais e terapias utilizadas nestes pacientes.

Métodos

No período de 21 anos (janeiro de 1983 a dezembro de 2003), os prontuários de todas as 189 crianças e adolescentes que foram atendidos consecutivamente e apresentaram o diagnóstico de PHS foram analisados retrospectivamente por um protocolo clínico e laboratorial. Todos os pacientes preencheram critérios de classificação do American College of Rheumatology para o diagnóstico da PHS: presença de dois ou mais dos quatro critérios em pacientes com púrpura palpável (Tabela 1)⁹. Estes pacientes foram originados, exclusivamente, do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Em nosso Hospital Universitário, independente da gravidade e manifestações da doença, todos os pacientes com PHS atendidos nas enfermarias e pronto-socorro foram prontamente avaliados pelos médicos das Unidades de Reumatologia e/ou Nefrologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP, bem como posteriormente acompanhados nos ambulatorios dessas unidades. O presente estudo foi aprovado pela comissão de pesquisa e ética do HC-FMUSP.

O protocolo incluiu avaliação dos dados demográficos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais e terapias da PHS, como comprometimentos cutâneo, articular e gastrointestinal, orquite, envolvimento do SNC, hemorragia pulmo-

Tabela 1 - Critérios para classificação de púrpura de Henoch-Schönlein⁹

Critérios	Definições
Púrpura palpável	Púrpuras elevadas, não relacionadas à plaquetopenia
Idade de início inferior a 20 anos	Idade de início dos sintomas inferior a 20 anos
Angina abdominal	Dor abdominal difusa que se intensifica às refeições ou sangramento intestinal
Alterações na biópsia cutânea	Histologia evidenciando granulócitos em paredes de arteríolas ou vênulas

nar, elevação dos níveis séricos de IgA, tratamento com corticosteróides, imunossuppressores e gamaglobulina endovenosa.

De acordo com outros estudos na literatura médica^{4,5,10}, acometimento renal ou nefrite da PHS foi definido pela presença de uma ou mais das seguintes alterações: hematúria (> 5 hemácias por campo microscópico), proteinúria (> 0,1 g/m²/dia)⁵, insuficiência renal (*clearance* de creatinina > 80 mL/min/1,73 m²), síndrome nefrótica (edema, albumina sérica > 2,5 g/L e proteinúria > 1 g/m²/dia)¹⁰. Biópsia renal foi indicada, particularmente, nos pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica. A histologia foi avaliada pela classificação do *International Study of Kidney Disease in Children* em seis subtipos: grau I (normal ou alterações discretas), grau II (glomerulonefrite proliferativa mesangial pura), grau III (glomerulonefrite proliferativa mesangial com crescentes em menos de 50% dos glomérulos), grau IV (glomerulonefrite proliferativa mesangial com crescentes entre 50 e 75% dos glomérulos), grau V (glomerulonefrite proliferativa mesangial com crescentes em mais de 75% dos glomérulos) e grau VI (glomerulonefrite membranoproliferativa)¹⁰.

Para identificação dos fatores prognósticos iniciais (presentes nos primeiros 3 meses da doença) associados ao acometimento renal (inicial ou evolutivo), os pacientes foram divididos em dois grupos: com presença e ausência de nefrite. As seguintes variáveis iniciais foram comparadas nos dois grupos: dados demográficos (sexo e idade de início da doença), características clínicas (púrpura palpável persistente por um período acima de 1 mês do início da doença, presença de artrite, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, orquite, envolvimento do SNC e hemorragia pulmonar), elevação dos níveis séricos de IgA no primeiro mês da doença (> 255 mg/dL), uso de corticosteróides, imunossuppressores e gamaglobulina endovenosa.

A dor abdominal foi diferenciada em leve (com melhora da dor com a utilização do paracetamol) ou intensa (angina abdominal, com dor abdominal difusa que impossibilitava a alimentação⁷ e/ou presença de sangramento gastrointestinal^{4,9}). Os pacientes com dor abdominal intensa foram intolerantes ou não responderam ao paracetamol. A ultra-sonografia abdominal ou testicular com Doppler foi utilizada para confirmação do diagnóstico de invaginação intestinal ou orquite, respectivamente. Este método é importante para diferenciar a orquite da vasculite do cordão espermático, que é raramente evidenciada na PHS².

Os corticosteróides, utilizados nos primeiros 3 meses da PHS, foram indicados para tratamento do envolvimento gastrointestinal grave (dor abdominal intensa e/ou sangramento intestinal), orquite ou nefrite (síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal). Prednisona ou prednisolona foi administrada na dose de 2 mg/kg/dia por 1 semana e após redução entre 3

e 4 semanas ou pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia (máximo de 1 g/dia por 3 dias), seguida por prednisona ou prednisolona como citado anteriormente. O uso de imunossuppressores, particularmente pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m²/mês) nos primeiros 3 meses da PHS, foi indicado nos pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica que não responderam a pulsoterapia com metilprednisolona. A gamaglobulina endovenosa (2 g/kg/dose única) foi administrada nos primeiros 3 meses da PHS em pacientes com envolvimento gastrointestinal grave (dor abdominal intensa e/ou sangramento intestinal) que não responderam a pulsoterapia com metilprednisolona^{2,3}.

A análise estatística univariada foi realizada com os testes exato de Fisher e qui-quadrado para comparar dados demográficos, características clínicas, níveis séricos de IgA e terapias nos dois grupos estudados (com presença e ausência de nefrite). O teste *t* de Student não-pareado foi utilizado para comparar as médias de idade de início nos dois grupos avaliados. A análise multivariada foi realizada pela regressão logística tipo *backward stepwise*. As variáveis independentes escolhidas para entrar no modelo de análise multivariada foram aquelas que apresentaram um nível de significância estatística ≤ a 5%, ou próximo a esse valor, nas análises univariadas. Portanto, neste modelo, a variável dependente foi a presença de nefrite, e as variáveis independentes foram presença de púrpura persistente, dor abdominal, dor abdominal intensa e sangramento gastrointestinal. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados

Dos 189 pacientes com PHS acompanhados consecutivamente nestes 21 anos, 142 pacientes foram estudados por apresentarem dados completos nos prontuários.

As principais características clínicas, exames laboratoriais e terapias destes pacientes com PHS estão na Tabela 2. Dos 142 pacientes, 46% eram do sexo masculino, 100% tinham púrpura palpável, 28% púrpura palpável persistente no primeiro mês da doença, 69% apresentavam artrite, 62% dor abdominal, 49% nefrite, 32% dor abdominal intensa, 10% sangramento gastrointestinal, 9% orquite (edema escrotal agudo doloroso acompanhado das lesões purpúricas palpáveis) e um paciente (0,7%) apresentou acidente vascular cerebral por vasculite de SNC. Nenhum dos pacientes apresentou hemorragia pulmonar. Elevação dos níveis séricos de IgA ocorreu em 43% (Tabela 2).

Quarenta e seis pacientes (32%) receberam corticosteróides nos primeiros 3 meses da PHS, sendo indicados para envolvimento gastrointestinal grave isolado em 38 (31%), envolvimento gastrointestinal grave associado a orquite em seis (9%), invaginação abdominal, síndrome nefrótica, insu-

ficiência renal aguda e acidente vascular cerebral por vasculite de SNC em um (0,7%) ou síndrome nefrótica com insuficiência renal aguda em outro (0,7%). Estes dois pacientes (1,4%) com síndrome nefrótica e insuficiência renal (biópsia renal com glomerulonefrite grau IV) necessitaram de pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa, e dois (1,4%) com sangramento intestinal receberam gamaglobulina endovenosa.

Todos os 70 pacientes com nefrite tinham hematuria e proteinúria isoladas (31 e 7%, respectivamente) ou associadas (11%), dois apresentaram síndrome nefrótica (1%) e dois insuficiência renal (1%) (Tabela 2). Destes 70 pacientes, a nefrite ocorreu nos primeiros 3 meses da doença em 69,98%, e apenas uma paciente (2%) desenvolveu nefrite

tardia (insuficiência renal aguda, hematuria e proteinúria, com biópsia renal evidenciando glomerulonefrite grau III) após 3 anos de seguimento.

A Tabela 3 evidencia a análise univariável dos fatores prognósticos associados com envolvimento renal na PHS. Pacientes com nefrite apresentaram significativamente maior frequência de dor abdominal intensa, sangramento gastrointestinal e uso de corticosteróides em relação aos pacientes que não tiveram envolvimento renal (43 *versus* 21%, $p = 0,004$, OR = 1,62, IC95% 1,18-2,21; 16 *versus* 5%, $p = 0,049$, OR = 1,57, IC95% 1,10-2,26; e 44 *versus* 21%, $p = 0,0012$, OR = 1,75, IC95% 1,28-2,40, respectivamente) (Tabela 3). Por sua vez, houve uma maior tendência de paci-

Tabela 2 - Características clínicas, exames laboratoriais e terapêutica de 142 pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein

Características (n = 142)	n (%)
Sexo masculino	66 (46)
Púrpura palpável	142 (100)
Púrpura palpável persistente	40 (28)
Artrite	98 (69)
Dor abdominal	88 (62)
Dor abdominal intensa	45 (32)
Sangramento gastrointestinal	15 (10)
Envolvimento renal	70 (49)
Hematuria isolada	44 (31)
Proteinúria isolada > 0,1 g/m ² /dia	10 (7)
Hematuria associada a proteinúria > 0,1 g/m ² /dia	16 (11)
Síndrome nefrótica	2 (1)
Insuficiência renal aguda	2 (1)
Orquite	6 (9,1)
Acidente vascular cerebral	1 (0,7)
Hemorragia pulmonar	0
Elevação de IgA sérica (> 255 mg/dL, n = 69)	30 (43)
Uso de corticosteróides	46 (32)
Uso de imunossupressores	2 (1,4)
Uso de gamaglobulina endovenosa	2 (1,4)

entes com dor abdominal apresentarem nefrite *versus* pacientes sem esta manifestação (70 *versus* 54%, $p = 0,059$).

Entretanto, não houve diferença estatística entre os pacientes com presença e ausência de nefrite em relação a sexo masculino (50 *versus* 43%, $p = 0,5$), idade de início da PHS acima de 4 e 7 anos (83 *versus* 71%, $p = 0,311$; 43 *versus* 36%, $p = 0,6$, respectivamente), média \pm desvio padrão da idade de início da doença (6,7 \pm 2,9 *versus* 6,1 \pm 3,0 anos, $p = 0,247$), presença de púrpura persistente no primeiro mês da doença, artrite, orquite e vasculite de SNC (33 *versus* 24%, $p = 0,2$; 66 *versus* 72%, $p = 0,469$; 11 *versus* 6%, $p = 0,676$; 1 *versus* 0%, $p = 0,493$, respectivamente), elevação dos níveis séricos de IgA (14 *versus* 29%, $p = 0,809$) e terapia com imunossupressores e gamaglobulina endovenosa (1 *versus* 0%, $p = 0,493$; 1 *versus* 0%, $p = 0,493$, respectivamente) (Tabela 3).

Com relação ao modelo de análise multivariada por regressão logística, a única variável independente associada com a nefrite foi a presença de dor abdominal intensa ($p < 0,012$; OR = 2,593; IC95% 1,234-5,452; R^2 de Nagelkerke = 0,061) (Tabela 4).

Discussão

O comprometimento renal é o principal determinante prognóstico da PHS e ocorre entre 10 e 50%, predominantemente em pré-escolares e escolares com média de idade de início da doença de 6 anos¹⁻⁷, à semelhança do nosso estudo. A maioria das crianças desenvolve nefrite nas primeiras 3 semanas da doença², não sendo freqüente a lesão renal iniciar após o desaparecimento das outras manifestações clínicas, conforme ocorreu em 98% de nossos pacientes.

Tabela 3 - Análise univariável dos fatores prognósticos associados com envolvimento renal na púrpura de Henoch-Schönlein

Fatores prognósticos, n = 142 (%)	Com nefrite (n = 70)	Sem nefrite (n = 72)	p, OR (IC95%)
Sexo masculino	35 (50)	31 (43)	0,500
Idade de início > 4 anos	58 (83)	51 (71)	0,311
Idade de início > 7 anos	30 (43)	26 (36)	0,600
Idade de início, média em anos \pm DP (variação)	6,7 \pm 2,9 (2-14,3)	6,1 \pm 3,0 (1,1-12,8)	0,247
Púrpura persistente	23 (33)	17 (24)	0,200
Artrite	46 (66)	52 (72)	0,469
Dor abdominal	49 (70)	39 (54)	0,0589
Dor abdominal intensa	30 (43)	15 (21)	0,0048, 1,62 (1,18-2,21)
Sangramento gastrointestinal	11 (16)	4 (5)	0,049, 1,57 (1,10-2,26)
Orquite	4 (11)	2 (6)	0,676
Vasculite de SNC	1 (1)	0	0,493
Elevação de IgA sérica (> 255 mg/dL, n = 69)	10 (14)	20 (29)	0,089
Uso de corticosteróides	31 (44)	15 (21)	0,0012-1,75 (1,28-2,40)
Uso de imunossupressores	2 (1)	0	0,241
Uso de GGEV	2 (1)	0	0,241

DP = desvio padrão; GGEV = gamaglobulina endovenosa; IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = odds ratio; SNC = sistema nervoso central.

As outras manifestações da PHS encontradas no presente estudo foram semelhantes à literatura médica: púrpura palpável (100%), púrpura palpável persistente no primeiro mês da doença (22 a 62%), artrite (50 a 74%), dor abdominal (55 a 72%), dor abdominal intensa (15 a 60%), sangramento gastrointestinal (8,8 a 24%) e orquite (2 a 32%)¹⁻⁷. Por sua vez, o envolvimento de SNC com vasculite cerebral tem sido raramente descrito¹¹, conforme observamos em um de nossos pacientes.

Um aspecto da população estudada é que todos os pacientes com PHS do nosso Hospital Universitário, mesmo os que apresentaram manifestações leves da doença, foram sempre avaliados e acompanhados pelas Unidades de Reumatologia e/ou Nefrologia Pediátrica. Estes pacientes foram vistos nas diversas enfermarias e pronto-socorro concomitantemente por pediatras gerais e especialistas (reumatologistas e/ou nefrologistas pediátricos).

Apenas quatro estudos avaliaram os fatores de risco iniciais para ocorrência de nefrite na PHS com modelos de análises univariada e multivariada, sendo que três destes foram realizados em países orientais (Japão e Coreia). Nesses estudos, nefrite ocorreu entre 21 e 49%⁴⁻⁷, à semelhança de nosso estudo.

Kaku et al.⁴ evidenciaram que dor abdominal de grave intensidade, púrpura persistente, idade maior que 7 anos e níveis séricos reduzidos de fator de coagulação XIII foram fatores de risco iniciais associados a nefrite da PHS. Por sua vez, Sano et al.⁵ avaliaram 134 pacientes com PHS e determinaram, através de uma análise univariável, que dor abdominal importante, púrpura persistente e tratamento com corticosteróides estiveram mais associados com a nefrite da PHS. O terceiro estudo, realizado por Rigante et al.⁶, mostrou que presença de púrpura persistente (> 1 mês) e dor abdominal intensa no início do quadro de PHS também estiveram

associadas a maior comprometimento renal na análise univariada. Uma segunda análise, realizada por meio de regressão logística, revelou que a púrpura persistente era o único fator que continuava associado à nefrite na PHS e, além disso, também aumentava a chance de doença renal recorrente. Em um recente estudo, Shin. et al.⁷ avaliaram 94 pacientes com PHS e evidenciaram também que as presenças de púrpura persistente e dor abdominal intensa no início da doença estiveram significativamente relacionadas com o envolvimento renal.

No presente trabalho, foi demonstrado, em uma análise univariada, que as presenças de dor abdominal intensa, sangramento gastrointestinal e uso de corticosteróides foram os fatores associados com nefrite. Entretanto, a utilização do modelo de regressão logística revelou que apenas a dor abdominal grave foi a única variável independente com importância na predição da nefrite. No entanto, vale ressaltar que a presença de dor abdominal importante foi praticamente o único fator em comum associado à nefrite em todos os outros trabalhos⁴⁻⁷. A definição de dor abdominal intensa do presente trabalho foi semelhante a outros estudos da literatura^{4,7}, e todos os pacientes com esta manifestação necessitaram do uso de corticosteróides, reforçando a gravidade deste envolvimento.

Em relação à introdução precoce dos corticosteróides e redução da frequência da nefrite na PHS, há bastante controvérsia na literatura^{4,5,12,13}. Mollica et al.¹² evidenciaram, em um estudo prospectivo e randomizado, que a introdução precoce de 1 mg/kg/dia de prednisona por 2 semanas reduziu a incidência de nefrite. Similarmente, Kaku et al.⁴ demonstraram que o tratamento com corticosteróide reduziu o risco de nefrite, com um baixo risco relativo de 0,36. Porém, outros autores não mostraram redução no curso da nefrite da PHS com introdução precoce dos corticosteróides^{5,13}. Outros estudos randomizados e placebo-controlados também evidenciaram que o uso de prednisona no início da PHS não evita o

Tabela 4 - Modelo de análise multivariada por regressão logística associada a nefrite em 142 pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein

Variável dependente	Variável independente	OR (IC95%)	R ² Nagelkerke	p
Nefrite	Dor abdominal intensa	2,593 (1,234-5,452)	0,061	< 0,012

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

comprometimento renal^{14,15}. Na presente casuística, foi demonstrado que o uso de corticosteróides esteve associado a maior envolvimento renal, pois estes apresentaram uma maior freqüência de envolvimento gastrointestinal grave e necessitaram destas medicações. Esta introdução ocorreu habitualmente no primeiro mês da doença e foi indicada, predominantemente, para controle das manifestações gastrointestinais importantes, como dor abdominal em cólica, intermitente e intensa, e sangramento e invaginação intestinal.

Estudos com marcadores laboratoriais precoces associados com a nefrite da PHS também foram realizados. Os níveis elevados de IgA podem ser encontrados em 20 a 50% dos pacientes com PHS, durante os 3 primeiros meses da doença, tendendo a se normalizar posteriormente¹⁻³. Fator reumatóide da classe IgA (FR-IgA) pôde ser detectado em cerca de 50% dos casos, sem correlação com gravidade ou duração da doença¹⁶. Da mesma forma, as presenças de imunocomplexos IgA circulantes¹⁷ e anticorpos isótipos IgG padrão perinuclear e IgA anticitoplasma de neutrófilos (IgG P-ANCA e IgA ANCA, respectivamente) têm sido referidas por alguns autores^{18,19} como associadas a maior acometimento renal na fase aguda da doença. No entanto, nossos resultados não demonstraram associação entre os níveis séricos de IgA e a ocorrência de nefrite. Da mesma forma, segundo outros autores, os níveis séricos de IgD estão elevados nos pacientes com PHS que não apresentam nefrites e baixos nos pacientes com nefrites, não havendo correlação com níveis séricos de IgA²⁰.

A etiopatogenia da PHS permanece desconhecida. No entanto, sabe-se que a combinação de vários fatores, em pacientes geneticamente predispostos, propicia as alterações nos mecanismos imunorreguladores responsáveis pelas manifestações da doença², devendo ter diferenças populacionais, o que possivelmente explica a maior prevalência em países orientais. Mais recentemente, tentou-se prever a ocorrência de nefrite por meio de estudo de polimorfismos genéticos^{21,22}. No trabalho realizado por Yi et al.²¹, a presença de polimorfismo no gene PAX2 (gene envolvido na maturação renal) não esteve associada à ocorrência de PHS, porém aumentava a susceptibilidade genética para nefrite. Da mesma forma, o estudo de Ozkaya et al.²² demonstrou que o polimorfismo do gene do sistema renina-angiotensina esteve associado em 3,5 vezes com um maior risco de nefrite.

Futuros estudos são necessários para identificação de marcadores genéticos na PHS, a fim de prever os pacientes que desenvolverão nefrite grave e se beneficiarão de terapias imunossupressoras, com menor freqüência de eventos adversos (farmocogenética).

Além disto, o seguimento dos pacientes com PHS, particularmente com envolvimento renal, deve ser realizado indefinidamente com função renal e sedimento urinário.

Ronkainen et al.²³ estudaram adultos após 26 anos de seguimento da PHS e evidenciaram desenvolvimento de nefrite tardia da doença na gravidez, mesmo naquelas que não apresentaram nefrite inicial ou evolutiva na faixa etária pediátrica.

Em conclusão, o envolvimento renal ocorreu em 70 (49%) dos pacientes, sendo 69 98% nos primeiros 3 meses da doença. A presença de dor abdominal intensa, sangramento gastrointestinal e uso de corticosteróides estiveram associados com envolvimento renal na PHS, através de uma análise estatística univariável. Entretanto, na análise multivariada, apenas a dor abdominal intensa manteve-se como único fator inicial associado à ocorrência de nefrite na PHS. Assim sendo, os pacientes com PHS que apresentarem sintomas gastrointestinais nos primeiros 3 meses devem ser rigorosamente acompanhados, devido ao maior risco de desenvolverem acometimento renal.

Agradecimento

Este estudo foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (número 302469/2005-2 para CAAS).

Referências

1. Kiss MH, de Sa EG, Lotufo SA, Sogabe T, Moretto PA. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 46 crianças com púrpura de Henoch-Schönlein. *J Pediatr (Rio J)*. 1994;70:234-9.
2. Silva CA, Campos LM, Liphaut BL, Kiss MH. Púrpura de Henoch-Schönlein na criança e adolescente. *Rev Bras Reumatol*. 2000;40:128-36.
3. Silva CAA. Púrpura de Henoch-Schönlein: revisão e atualização. *Rev Paul Pediatr*. 2000;18:181-5.
4. Kaku Y, Nokara K, Honda S. [Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors](#). *Kidney Int*. 1998;53:1755-9.
5. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. [Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura](#). *Eur J Pediatr*. 2002;161:196-201.
6. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. [Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura](#). *Rheumatol Int*. 2005;25:45-8.
7. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. [Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura](#). *Scand J Rheumatol*. 2006;35:56-60.
8. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Viiska J. [Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients](#). *Arch Dis Child*. 1981;56:482-4.
9. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. [The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura](#). *Arthritis Rheum*. 1990;33:1114-21.
10. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. [Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children](#). *Pediatr Nephrol*. 1998;12:244-8.

11. Montaner J, Molina C, Alvarez-Sabin J, Ordi J. [Neurological manifestations of Schönlein-Henoch purpura: cerebral vasculitis or reversible posterior leukoencephalopathy syndrome?] *Med Clin (Barc)*. 2000;115:677.
12. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:131.
13. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1993;7:69-71.
14. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med*. 2004;2:7.
15. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006;149:241-7.
16. Saulsbury FT. IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 1986;108:71-6.
17. Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ, Daha MR, Van Es LA. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am J Med*. 1980;69:859-66.
18. O'Donoghue DJ, Jewkes F, Postlethwaite RJ, Ballardie FW. Autoimmunity to glomerular antigens in Henoch-Schoenlein nephritis. *Clin Sci (Lond)*. 1992;83:281-7.
19. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Noel LH, Halbwachs-Mecarelli L, Lesavre P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7:534-8.
20. Saulsbury FT. Increased serum IgD concentrations in children with Henoch-Schönlein purpura. *Br J Rheumatol*. 1998;37:570-2.
21. Yi ZW, Fang XL, Wu XC, He XJ, He QN, Dang XQ, et al. Role of PAX2 gene polymorphisms in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11:42-8.
22. Ozkaya O, Soylemezoglu O, Gonen S, Misirlioglu M, Tuncer S, Kalman S, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: association with susceptibility to Henoch-Schönlein purpura and renal involvement. *Clin Rheumatol*. 2006;25:861-5.
23. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;360:666-70.

Correspondência:

Clovis Artur Almeida Silva
Rua Senador César Lacerda Vergueiro, 494/82, Vila Madalena
CEP 05435-010 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3069.8675
Fax: (11) 3069.8503
E-mail: clovisaas@icr.hcnet.usp.br