



SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA

Departamento de Nefrologia da AMB, Fundada em 1960

Biênio 2005 / 2006



Órgão Oficial trimestral da Sociedade Brasileira de Nefrologia

DIRETORIA NACIONAL

Presidente: Pedro A. Gordan
Vice-Presidente: Jocemir Ronaldo Lugon
Secretária Geral: Patrícia Ferreira Abreu
1º Secretário: Waldir Eduardo Garcia
Tesoureiro: Hugo Abensur

CONSELHO FISCAL

Altair Jacob Mocelin (Presidente)
José Roberto Coelho da Rocha (Titular)
Antonio Américo Alves (Titular)
Daniel Rinaldi dos Santos
João Milton Martins O. Penido
Natalino Salgado Filho

DEPARTAMENTO DE DEFESA PROFISSIONAL

Maria Ermecilia A. Melo (Coordenadora)
Alan Castro Azevedo e Silva
Antonio Américo Alves
Carlos Antonio do Nascimento
Carmen Tzanno Branco Martins
Roberto Gomes Serpa
Sergio Wyton Lima Pinto

DEPARTAMENTO DE DIÁLISE

Sergio Antonio Draibe (Coordenador)
Arthur Ferreira Tavares Neto
Elias Assad Warrak
Luiz José Cardoso Pereira
Mario Antonio Mafra Macedo
Roberto Pecoits Filho
Ronaldo Roberto Bergamo

DEPARTAMENTO DE TRANSPLANTE

Irene de Lourdes Noronha (Coordenadora)
Álvaro Pacheco e Silva Filho
Euler Pace Lasmar
Horácio José Ramalho
Margarida Maria Dantas Dutra
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Valter Duro Garcia

DEPARTAMENTO DE ENSINO, RECICLAGEM E TITULAÇÃO - DERT

Nestor Schor (Coordenador)
Emmanuel de Almeida Burdmann
Henry de Holanda Campos
João Cezar Mendes Moreira
João Egidio Romão Junior
José Osmar Medina Pestana
Luis Yu

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA RENAL

Roberto Zatz (Coordenador)
Antonio Carlos Seguro
Claudia Maria de Barros Helou
Elvino José Guardão Barros
Mauricio Younes Ibrahim
Mirian Aparecida Boim
Terezila Machado Coimbra

DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

José Nery Praxedes (Coordenador)
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo
Cibele Isaac Saad Rodrigues
José Luis Santello
Maria Eliete Pinheiro
Pedro Jabur
Sérgio Fabiano V. Ferreira

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE

Yoshimi Watanabe (Coordenador)
Paulo Sergio Luconi

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA CLÍNICA

Gianna M. Kirsztajn (Coordenadora)
Elizabeth de Francesco Daher
Ita Pfeferman Heilberg
Jenner Cruz
José Augusto Meneses da Silva
José Hermogenes R. Suassuna
José Roberto Coelho da Rocha

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

Noemia Perli Goldraich (Coordenadora)
Alberto Zagury
Clotilde Druck Garcia
Maria de Fátima Santos Bandeira
Maria Goretti Moreira G. Penido
Paulo Cesar Koch Nogueira
Vera Hermina Koch

DELEGADO DA SBN NA SLANH

João Egidio Romão Junior

ESCRITÓRIO

Sociedade Brasileira de Nefrologia
Rosalina Soares
Secretária

Rua Machado Bittencourt, 205
Conjunto 53, Vila Clementino
CEP 04044-000, São Paulo, SP
Tel: (0xx11)5579-1242
Fax: (0xx11)5573-6000
E-mail: secret@sbn.org.br

Portal: www.sbn.org.br

JORNAL BRASILEIRO DE NEFROLOGIA

Órgão Oficial trimestral da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Editor	Ex-Editores	Editores Adjuntos	Editores Associados
Jocemir Ronaldo Lugon	Prof. Dr. José Augusto Barbosa de Aguiar	Roberto Zatz	Henry de H. Campos
Editor Assistente	Prof. Dr. César Costa	Walter Duro Garcia	Univ. Federal do Ceará – Fortaleza, CE
Waldir Eduardo Garcia	Prof. Dr. Emil Sabbaga	Casa de Porto Alegre – P. A., RS	José H. R. Suassuna
	Prof. Dr. José Francisco Figueiredo	Sérgio F.F.Santos	UERJ – Rio de Janeiro, RJ
	Prof. Dr. Horácio Ajzen	UFRJ – Rio de Janeiro, RJ	Maria Goretti M. Penido
	Prof. Dr. Décio Mion Jr	Noêmia Perli Goldraich	Univ. Federal de MG – Belo Horizonte, MG
	Prof. Dr. João Egídio Romão Junior	Frederico Ruzany	Maurilo Nazare Leite Jr
		UERJ – Rio de Janeiro, RJ	UFRRJ – Rio de Janeiro, RJ
			Oscar Pavão dos Santos
			UNIFESP – São Paulo, SP
			Roberto Flávio S. Pécoits Filho
			PUC – Curitiba, PR
			Sebastião R. Ferreira Filho
			UFU – Uberlândia, MG

COMISSÃO EDITORIAL

Agostinho Tavares	Frida Liane Plavnik	Luiz Antonio Miorin	Paulo Benigno Pena Batista
UNIFESP – São Paulo, SP	UNIFESP – São Paulo, SP	Santa Casa de São Paulo – São Paulo, SP	UFBA – Salvador, BA
Alberto Zagury	Gehard Malnic	Luiz Estevam Ianhez	Paulo César Koch Nogueira
Hospital Geral de Bonsucesso – Rio de Janeiro, RJ	USP – São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP	UNIFESP – São Paulo, SP
Aldo J. Peixoto	Gianna Mastroianni Kirsztajn	Luiz Sergio Azevedo	Pedro Alejandro Gordan
Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA.	UNIFESP – São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP	UEL – Londrina, PR
Álvaro Pacheco e Silva	Hugo Abensur	Margarida M. Dantas	Rachel Bregman
UNIFESP – São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP	UFBA – Salvador, BA	UFF – Niterói, RJ
Antonio Carlos Duarte Cardoso	Irene L. Noronha	Maria Almerinda V.F.R. Alves	Regina Célia Abdulkader
Univ. Federal do Amazonas – Manaus, AM	USP – São Paulo, SP	UNICAMP – Campinas, SP	USP – São Paulo, SP
Antonio Carlos Seguro	Istênio F. Pascoal	Maria de Fátima Bandeira	Reinaldo Martinelli
USP – São Paulo, SP	Centro Brasiliense de Nefrologia – Brasília, DF	CDR Botafogo – Rio de Janeiro, RJ	UFBA – Salvador, BA
Antonio José B. Magaldi	Ita Pfefermann Heilberg	Maria Eliete Pinheiro Lessa	Roberto Ceratti Manfro
USP – São Paulo, SP	UNIFESP – São Paulo, SP	UFAL – Maceió, AL	UFRGS – Porto Alegre, RS
Cláudia M.B. Helou	Jenner Cruz	Maria Ermecília A. Melo	Rogério Mulinari
USP – São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP	UFBA – Salvador, BA	UFPR – Curitiba, PR
Clotilde Druck Garcia	João Tomas Abreu Carvalhaes	Mário Abbud Filho	Sandra Tereza Neiva Coelho
Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre, RS	UNIFESP – São Paulo, SP	FAMERP – S. J. Rio Preto – SP	UFPE – Recife, PE
Deise de B. Monteiro de Carvalho	Jorge P. Strogoff de Mattos	Maurício Younes-Ibrahim	Sérgio Antonio Draibe
Hosp. Geral de Bonsucesso – Rio de Janeiro, RJ	CDR Niterói – Niterói, RJ	UERJ – Rio de Janeiro, RJ	UNIFESP – São Paulo, SP
Domingos O. L. D'Ávila	José Antonio Arruda	Miguel Cendoroglo Neto	Sérgio Wyton Lima Pinto
PUCRGS – Porto Alegre, RS	University of Illinois Medical Center – Illinois, Chigago, USA	UNIFESP – São Paulo, SP	Hospital São João de Deus em Divinópolis – Divinópolis, MG
Eduardo Homs	José Bruno de Almeida	Miguel Luis Graciano	Sônia Leite da Silva
UNICAMP, Campinas, SP	UFRGN – Natal, RN	UFF – Niterói, RJ	UFCE – Fortaleza, CE
Elias David Neto	José Gastão Rocha de Carvalho	Miriam A Boim- UNIFESP	Vanda Jorgetti
USP – São Paulo, SP	UFPR – Curitiba, PR	São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP
Elisa de A. Sampaio da Cruz	José Luiz Santello	Nestor Schor	Vera Hermina K. Koch
UFF – Niterói - RJ	USP – São Paulo, SP	UNIFESP – São Paulo, SP	USP – São Paulo, SP
Elisabeth de Francesco Daher	José Nery Praxedes	Omar da Rosa Santos	Yvoty Alves dos Santos Sens
UFCE – Fortaleza, CE	USP – São Paulo, SP	UNI-Rio – Rio de Janeiro, RJ	Santa Casa de São Paulo – São Paulo, SP
Elvino Barros	José Osmar Medina Pestana	Pasqual Barretti	
UFRGS – Porto Alegre - RS	UNIFESP – São Paulo, SP	USP – Ribeirão Preto, SP	
Emil Sabbaga	José Pacheco Martins Ribeiro Neto		
USP – São Paulo, SP	Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – Recife, PE		
Emmanuel de Almeida Burdmann	José R. Coelho da Rocha		
USP – São José do Rio Preto - SP	Hospital da Beneficência Portuguesa do RJ – Rio de Janeiro, RJ		
Euler Pace Lasmar	José Silvério Santos Diniz		
Fundação Educacional Lucas Machado-Belo Horizonte, MG.	UFMG – Belo Horizonte, MG		
Fernando A de Almeida	Júlio Toporovski		
PUC – Sorocaba, SP	Santa Casa de São Paulo – São Paulo, SP		
Fernando C. Fervenza	Lauro Monteiro Vasconcelos Filho		
Mayo Clinic – Rochester, MN, USA	UFES- Vitória, ES		
	Luis Yu		
	USP – São Paulo, SP		

ESCRITÓRIO EDITORIAL

Jornal Brasileiro de Nefrologia

Adriana Paladini
Secretária

Rua Machado Bittencout, 205 Conjunto 53
Vila Clementino CEP 04044-000, São Paulo, SP
Tel: (0xx11) 5579-1242
Fax: (0xx11) 5573-6000
E-mail: jbn@sbn.org.br

PRODUÇÃO

Tec-Art Editora
(11) 5542-6897

TECART

SUMÁRIO

Volume XXVI Número 1 Suplemento 1 Maio 2005

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	2
CONSIDERAÇÕES SOBRE DEFINIÇÕES	3
DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO	4
INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL EM GLOMERULOPATIAS	6
INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL BÁSICA	7
Investigação de Síndrome Nefrítica	7
Investigação de Síndrome Nefrótica	7
Investigação de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva	8
Investigação de Hematúria	9
Investigação de Proteinúria	9
TRATAMENTO DAS GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS	10
Síndrome Nefrítica	10
Síndrome Nefrótica	11
Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva	15
NEFROPATIA POR IgA	19
GLOMERULOPATIAS SECUNDÁRIAS	22
Nefrite Lúpica	22
Glomerulopatias Associadas a Infecções Virais	27
Glomerulopatias Associadas a Doenças Parasitárias	30
Nefropatia Diabética	32
Glomerulopatia e Amiloidose	34
RENOPROTEÇÃO	36
CONSIDERAÇÕES FINAIS	38

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

REALIZAÇÃO:

Diretoria da Sociedade Brasileira de Nefrologia
(gestão 2003-2004)

PUBLICAÇÃO:

Diretoria da Sociedade Brasileira de Nefrologia
(gestão 2005-2006)

COMISSÃO ORGANIZADORA:

Coordenadora

Prof^ª. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn (UNIFESP/SP)

Consultor

Prof. Dr. Rui Toledo Barros (USP/SP)

Autores

Prof^ª. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn (UNIFESP/SP)

Prof. Dr. Osvaldo Merege Vieira Neto (USP/Ribeirão Preto)

Prof^ª. Dra. Patrícia Ferreira Abreu (UNIFESP/SP)

Prof^ª. Dra. Viktoria Woronick (USP/SP)

Prof^ª. Dra. Yvoty Alves Santos Sens (FM Santa Casa/SP)

Na área de Glomerulopatias, é difícil chegar-se a um consenso em termos de conduta, especialmente no que se refere aos tratamentos com fins curativos, que em geral correspondem a drogas imunossupressoras. Também escassos são os estudos envolvendo grande número de indivíduos, o que em parte se deve ao fato de que as doenças glomerulares são de um modo geral pouco comuns, destacando-se em termos de frequência apenas como causa de insuficiência renal crônica terminal, por encontrarem-se entre as suas três principais causas.

Poucas são as publicações que apresentam orientações referentes à tomada de conduta em glomerulopatias e menos ainda no âmbito nacional. Assim, surgiu a necessidade de serem desenvolvidas as atuais Recomendações da SBN, ainda que deixem muito a dever quanto ao nível de evidências dos estudos até o momento realizados em glomerulopatias.

Gostaríamos de deixar claro que não consideramos recomendável que as orientações aqui relatadas sejam usadas para fins de tratamento dos pacientes na ausência de treinamento adequado e experiência com este tipo de doenças renais. Os esquemas terapêuticos, ainda que expostos de forma detalhada, podem conter sutilezas não percebidas pelo leitor. É sempre aconselhável manter contato direto com um especialista particularmente dedicado ao estudo das doenças glomerulares e que tenha experiência prática confirmada nesta área, quando necessário.

Nesta publicação, avaliaremos as diversas glome-

rulopatias tomando por base a sua apresentação síndrome. As informações deste texto serão apresentadas da forma mais simples e esquemática possível, pois não é nossa intenção redigir um livro sobre glomerulopatias e sim relatar de forma objetiva orientações gerais sobre investigação e tratamento das glomerulopatias, sem nos determos em patogênese, fisiopatologia, epidemiologia e outras peculiaridades.

Por fim, as recomendações sobre a investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos, aqui apresentadas, foram elaboradas em resposta a uma solicitação da Diretoria da SBN (gestão 2003-2004). Foram convidados para este trabalho nefrologistas com reconhecida experiência na área de Glomerulopatias e, durante o processo, contamos com o Prof. Dr. Rui Toledo Barros como consultor. Toda a equipe participou da redação final e revisão do estudo, mas cada membro contribuiu de forma mais expressiva na redação de determinados temas, quais sejam: nefropatia por IgA (Dra. Yvoty Alves Santos Sens), nefrite lúpica (Dra. Viktoria Woronick), classificação, glomerulonefrites secundárias a hepatites virais e HIV (Dr. Osvaldo Merege Vieira Neto), nefropatia diabética e nefropatia secundária a esquistossomose (Dra. Patrícia Ferreira Abreu) e demais aspectos (Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn).

Após a conclusão da redação, as recomendações foram disponibilizadas para consulta pública no *site* da SBN. As sugestões encaminhadas aos autores foram introduzidas no texto final.

Prof^ª. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn
Coordenadora

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Estas orientações foram fundamentadas na medida do possível em Graus de Recomendação (citados abaixo), baseados em níveis de evidências.

SISTEMA DE GRADUAÇÃO PARA RECOMENDAÇÕES

- A- As recomendações foram baseadas em 1 ou mais estudos de nível 1;
- B- O melhor nível disponível de evidências foi de nível 2;
- C- O melhor nível disponível de evidências foi de nível 3;
- D- O melhor nível disponível de evidências foi inferior ao 3 e incluiu opinião de um *expert*.

Níveis de evidências para estudos de tratamento:

1. Estudo randomizado controlado (RCT) que demonstrou diferença estatisticamente significativa em pelo menos um desfecho importante;
2. Um RCT que não preenche os critérios nível 1;
3. Um estudo não-randomizado com controles contemporâneos selecionados por um método sistemático OU Análise de subgrupo de um estudo randomizado;
4. Um estudo antes-depois ou série de casos (de pelo menos 10 pacientes) com controles históricos ou controles retirados de outros estudos;
5. Série de casos (de pelo menos 10 pacientes) sem controles;
6. Relatos de casos (menos do que 10 pacientes).

CONSIDERAÇÕES SOBRE DEFINIÇÕES

Vale lembrar que algumas definições variam bastante de um estudo para outro, o que se constitui em uma das razões pelas quais é bastante difícil tirar conclusões sobre os resultados, especialmente no que se refere à resposta aos tratamentos instituídos.

Neste item, a intenção não é estabelecer quais as definições que foram utilizadas neste texto, mas sim demonstrar a diversidade de definições eventualmente utilizadas nas publicações consultadas.

É preciso estar alerta para esses detalhes, para não referir como comparáveis resultados de fato diferentes. Vale salientar que, para alguns grupos de glomerulopatias, apesar dessas variações, em geral se observa consistência entre as conclusões de diferentes artigos; além disso, os estudos de metanálise procuram levar em consideração essas diferenças.

A título de exemplo, as seguintes definições podem ser encontradas para os mesmos itens em diferentes estudos:

- *Síndrome nefrótica*

- Proteinúria de nível $> 3,5 \text{ g/m}^2$ de superfície corpórea/dia (ou $> 3,0 \text{ g/dia}$), associada a hipoalbuminemia e edema

- Proteinúria $> 50 \text{ mg/kg/dia}$ em crianças, associada a hipoalbuminemia e edema

- Em ambas as situações, podem ou não ser citadas as elevações de colesterol e triglicérides, como integrantes das definições

- *Remissão completa de síndrome nefrótica*

- Negativação da proteinúria

- Redução da proteinúria para níveis inferiores a $0,3 \text{ g/dia}$

- *Remissão parcial de síndrome nefrótica*

- Redução da proteinúria para níveis entre $0,3\text{-}2,0 \text{ g/dia}$

- Redução da proteinúria para níveis não-nefróticos

- *Outras*

- Definições extremamente variadas são utilizadas para insuficiência renal, desde valores acima da faixa da normalidade, passando pela definição de dobrar a creatinina sérica, às definições de insuficiência renal terminal.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico de certeza das doenças glomerulares é obtido através da biópsia renal. Uma orientação geral para que se chegue ao diagnóstico é dada, a seguir, nos itens referentes à investigação das diversas síndromes de apresentação dessas doenças.

No que se refere à Classificação das Doenças Glomerulares, diferentes propostas foram utilizadas nas últimas décadas, mas certamente nenhuma é completamente satisfatória. Apresentamos a seguir uma Classificação das Doenças Glomerulares ⁽¹⁾, que pode ser útil para o leitor.

Vale salientar que, mais recentemente, diversas glomerulopatias vêm sendo reconhecidas como de natureza familiar (exs.: GESF familiar, Nefropatia por IgA familiar, entre outras) e esta característica não é contemplada nas classificações mais antigas.

Além de uma classificação geral envolvendo diversos tipos histológicos, é de grande aplicação prática a classificação sindrômica dessas doenças, a qual será a base da apresentação das doenças nesse texto.

CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS GLOMERULARES (Adaptado de BRENNER e RECTOR, 2000)

Doenças glomerulares primárias

Doença de lesões mínimas

Glomerulosclerose segmentar e focal

Glomerulonefrite proliferativa mesangial

- com depósitos de IgA (Doença de Berger)

- com depósitos de IgM ou outros

Glomerulonefrite membranosa

Glomerulonefrite membranoproliferativa

- tipo I (depósitos subendoteliais)

- tipo II (doença de depósitos densos)

- outros tipos

Glomerulonefrite crescênica

Glomerulonefrite fibrilar

Glomerulonefrite imunotactóide

Glomerulopatia do colágeno III

Glomerulonefrites das doenças sistêmicas

Lúpus eritematoso sistêmico

Doença mista do tecido conjuntivo

Dermatomiosite

Púrpura de Henoch-Schönlein (púrpura anafilactóide)

Artrite reumatóide

Granulomatose de Wegener

Vasculite sistêmica

Síndrome de Sjögren

Amiloidose (primária ou secundária)

Doença de cadeia leve ou pesada

Sarcoidose

Glomerulonefrite antimembrana basal glomerular

- sem lesão alveolar

- com lesão alveolar (Síndrome de Goodpasture)

Crioglobulinemia mista

Epidermólise tóxica

Dermatite herpetiforme

Arterite de Takayasu

Lesões glomerulares das doenças infecciosas

Bactérias

- Glomerulonefrite pós-estreptocócica

- Endocardite infecciosa

- Nefrite por "shunt"

- Sífilis, Tuberculose, Hanseníase

- Rickettsia, Clamídea, Micoplasma

Vírus

- Síndrome da imunodeficiência humana (HIV)

- Hepatites B e C (com ou sem crioglobulinemia)

- Citomegalovírus

- Epstein Barr (Mononucleose infecciosa)

- Herpes zoster

Protozoários

- Malária (malária *falciparum*, malária quartã)

- Toxoplasmose

Helmintos

- Esquistossomose

- Leishmaniose visceral

- Filariose

- Triquinose

- Strongiloidíase

- Opistorquíase

- Tripanossomíase

Lesões glomerulares nas neoplasias

Carcinoma de cólon, pulmão, estômago, mama, rim, tireóide, ovário, colo uterino, próstata, pâncreas

Tumor de Wilms

Melanoma
Mesotelioma
Leucemia
Doença de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin
Macroglobulinemia de Waldenström

Lesões glomerulares nas doenças metabólicas

Glomerulopatia diabética
Doença de Graves, Mixedema

Lesões glomerulares nas doenças heredofamiliares

Doença de Alport
Doença da membrana fina (hematúria familiar benigna)
Síndrome "nail-patella" (osteonicodisplasia)
Doença de Fabry e outras lipoidoses
Anemia falciforme
Síndrome nefrótica congênita (tipo finlandês)
Deficiência de -1 antitripsina
Síndrome de Jeune (Distrofia torácica asfixiante)
Cistinose (adulto)
Síndrome nefrótica infantil (esclerose mesangial difusa e síndrome de Drash)
Doença de Von Gierke
Síndrome de Marie-Charcot-Tooth
Síndrome de Hurler
Síndrome de Galloway-Mowat
Disautonomia familiar

Drogas, toxinas, alergenicos

Probenecid
Paradiona, trimetadiona
Mercúrio orgânico ou inorgânico
Ouro orgânico
Penicilamina, bucilamina
Captopril
Picada de abelha
Pólen
Antitoxinas (doença do soro)
Vacinas
Lítio
Anti-inflamatórios não-esteróides
Tolbutamida
Heroína
Rifampicina
Repelente de insetos

Difteria, pertussis, toxóide tetânico
Prata
-Interferon
Clonidina
Warfarin
Veneno de cobra
Anti-inflamatório não-esteróide
Fenindiona
Mefenitoína
Tricloroetileno
Bismuto
Meio de contraste
Perclorato

Miscelânea

Toxemia gravídica
Refluxo vésico-ureteral
Retocolite ulcerativa
Nefroesclerose acelerada ou maligna
Rejeição crônica de transplante renal
Estenose de artéria renal
Obesidade
Doença cardíaca congênita (cianótica)
Doença pulmonar hipoxemiante
Radiação
Síndrome de Allagile (displasia artério-hepática)
Lipodistrofia parcial com glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo II
Linfangectasia intestinal
Jejunoleite crônica
Esferocitose
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constrictiva
Insuficiência tricúspide
Necrose papilar
Síndrome de Gardner-Diamond
Doença de Castleman
Síndrome de Kartagener
Síndrome de Buckley
Doença de Kimura
Exposição a sílica
Oligomeganeftonia
Pós-necrose cortical
Pós-nefrectomia
Agenesia renal unilateral

INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL EM GLOMERULOPATIAS

Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico-laboratorial de glomerulopatia, são indicações de realização de biópsia renal, desde que os rins apresentem dimensões normais (ou aumentadas) ao exame ultra-sonográfico e que sejam levadas em conta contra-indicações absolutas à sua realização:

- (1) Síndrome nefrótica em pacientes adultos;
- (2) Insuficiência renal de causa não-esclarecida;
- (3) Glomerulonefrite rapidamente progressiva;

São situações em que não há consenso quanto à indicação de biópsia renal em todos os casos, porém cuja realização é defensável:

- (1) hematúria isolada de origem glomerular;
- (2) hematúria associada a proteinúria de pequena monta;
- (3) proteinúria isolada de pequena monta.

Não se recomenda a realização de biópsia renal em casos de nefropatia diabética com apresentação e evolução típicas.

Por fim, não se justifica biópsia renal em caso de glomerulopatia, quando os rins estão contraídos, pois dificilmente se chega ao diagnóstico da doença original nessas condições, havendo mais riscos que benefícios.

Deve-se deixar claro que ao indicar biópsia renal em glomerulopatias, deve-se programar o envio de material para análise pelo menos pelas técnicas de microscopia óptica e de imunofluorescência. Salientando-se que, em caso de hematúria isolada, além dessas é essencial que se disponha também de microscopia eletrônica. Em qualquer situação, consideramos boa prática, sempre que possível, colher material adequado para a análise pelas três técnicas e lançar mão da microscopia eletrônica (ME) quando necessário para dirimir dúvidas eventuais.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL BÁSICA

Em todos os casos, a obtenção de história clínica de forma minuciosa é essencial para que se chegue ao diagnóstico. A pesquisa de antecedentes pessoais e familiares, assim como exame físico cuidadoso completam esta primeira etapa.

De acordo com o quadro sintomático, a abordagem em termos de investigação deve ser diversificada.

INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME NEFRÍTICA

Definição: caracteriza-se por início súbito de hematúria, proteinúria, oligúria, hipertensão arterial sistêmica e déficit de função renal, embora não seja essencial que todas essas alterações ocorram simultaneamente; está sempre presente a hematúria, associada a pelo menos uma das outras anormalidades. Edema pode estar presente em grau variável. Trata-se de síndrome de expansão do volume extracelular, incluindo-se o compartimento intravascular.

Investigação proposta em caso de suspeita de síndrome nefrítica aguda e possíveis achados:

- Urina I: hematúria macro ou microscópica com dismorfismo eritrocitário; se proteinúria presente, fazer determinação em 24h: proteinúria pode estar presente, mas geralmente é menor do que 3,0 g/dia.
- Creatinina sérica: pode ou não estar aumentada.
- Complemento: diminuição de CH50 e C3.
- Pesquisa de doenças de base – vide investigação de glomerulonefrite rapidamente progressiva ⁽²⁾.

INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME NEFRÓTICA

Definição: síndrome caracterizada pela presença de edema devido a hipoalbuminemia secundária a proteinúria. Na prática, a albuminemia costuma ser inferior a 3,0 g/dL e a proteinúria superior a 3,0 g/24h; não são constituintes essenciais da definição hiperlipidemia (aumento de colesterol e triglicérides) e lipidúria, embora em geral também estejam presentes.

Deve-se avaliar a presença e extensão do edema, assim como caracterizá-lo (locais e horários de surgimento ou agravamento, tempo de instalação, outras). Uma vez constatadas as alterações urinárias que levam à suspeita do quadro, a investigação deve ser completada com a determinação de creatinina sérica, das proteínas séricas (proteínas totais e frações ou eletroforese) e proteinúria de 24 horas, assim como pela realização de um exame ultra-sonográfico renal.

Uma vez feito o diagnóstico da síndrome nefrótica em si, deve-se proceder à investigação etiológica, que terá implicações na conduta terapêutica.

Os exames a serem feitos com esse objetivo incluem:

- 1 - hemograma
- 2 - glicemia
- 3 - exame de fezes: pacientes com esquistossomose podem apresentar lesão glomerular com síndrome nefrótica; se os antecedentes para esquistossomose forem positivos e o exame de fezes não demonstrar a presença de ovos de *S. mansoni*, deve-se fazer biópsia de valva retal na tentativa de estabelecer esse diagnóstico
- 4 - pesquisa de anticorpos antinucleares
- 5 - sorologia para hepatites B e C;
- 6 - reação sorológica para sífilis, não só para diagnóstico de sífilis em si, mas ressaltando-se a aplicação do VDRL (falso-positivo) como indício de lúpus eritematoso sistêmico;
- 7 - pesquisa de anticorpos anti-HIV, em pacientes pertencentes a grupo de risco para síndrome de imunodeficiência adquirida;
- 8 - exames específicos para outras doenças infecciosas com base na suspeita clínica.
- 9 - avaliação dirigida a neoplasias: neoplasia é uma possibilidade a ser aventada, particularmente em pacientes idosos, mas a extensão da investigação deve ser julgada criteriosamente.

Aspectos histológicos das glomerulopatias primárias.

	Microscopia óptica	Imunofluorescência	Microscopia eletrônica
DLM	Normal	Negativa	fusão dos processos podais
GESF	hialinose e/ou esclerose segmentar e focal	Negativa ou IgM e C3	esclerose focal, fusão de processos podais
GNM	parede capilar espessada; espículas na MBG (prata)	IgG e C3, granular, nas alças capilares	depósitos subepiteliais
GNMP I	celularidade mesangial; aumentada duplicação das alças capilares	C3, imunoglobulinas variadas	depósitos subendoteliais; interposição mesangial
GNMP II	igual ao tipo I	C3	depósitos densos intramembranosos
GNMP III	igual ao tipo I	igual ao tipo I	igual ao tipo I + depósitos subepiteliais

Medidas gerais em caso de síndrome nefrótica

1 - Dieta

Muitos pacientes com síndrome nefrótica voltam a apresentar uma diurese satisfatória após repouso no leito e restrição leve de sódio.

A dieta do paciente com síndrome nefrótica que mantém função renal normal deve ser hipossódica e normoprotéica. A ingestão de líquidos deve ser controlada.

2 - Restauração do volume extracelular

Já que o volume plasmático pode estar contraído, os diuréticos devem ser usados com cautela para evitar hipotensão e insuficiência renal aguda. São mais efetivos, nessa condição, os diuréticos de alça. Eventualmente é necessário usar uma combinação de diuréticos para obter o efeito desejado (por exemplo, diuréticos que atuem em dois sítios diferentes, como clortalidona e furosemida). Pacientes em anasarca podem requerer a administração endovenosa de diuréticos de alça, às vezes associada ao uso de expansores plasmáticos.

Infusões de albumina permitem aumentar a pressão oncótica do plasma transitoriamente e, podem, dessa maneira, expandir o volume plasmático, aumentando a eficácia dos diuréticos utilizados. Pelo fato de a maior parte da albumina ser excretada para a urina nas 24 a 48 horas que se sucedem à sua administração, esse tratamento deve ser reservado para aqueles pacientes com evidências clínicas de depleção profunda do volume intravascular.

3 - Prevenir complicações imediatas e tardias**4 - Controle rigoroso da pressão arterial****5 - Limitar progressão para insuficiência renal crônica (IRC): medidas de renoproteção.**

6 - Avaliar o risco do uso de drogas imunossupressoras no caso em questão *versus* medidas preventivas que podem ser instituídas⁽³⁾.

INVESTIGAÇÃO DE GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA (GNRP)

Definição: é uma síndrome que se caracteriza por declínio rápido da função renal (ao longo de dias ou semanas) associado a uma glomerulonefrite, geralmente em presença de achados sugestivos de síndrome nefrítica aguda. As glomerulonefrites que, clinicamente, têm um comportamento rapidamente progressivo manifestam-se freqüentemente, à histopatologia, como glomerulonefrites crescênticas.

A classificação dessas glomerulonefrites baseia-se no resultado do exame de imunofluorescência, cujos achados caracterizariam três diferentes mecanismos de injúria glomerular; portanto, é essencial que o material de biópsia renal seja avaliado por esta técnica.

Classificação de acordo com a imunofluorescência:**I - Presença de depósitos lineares**

Glomerulonefrite por anticorpos anti-membrana basal glomerular (com ou sem síndrome de Goodpasture)

II - Presença de depósitos granulares de imuno-complexos

Glomerulonefrites pós-infecciosas: infecções bacterianas, virais e outras

Doença de Berger - Púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefrite lúpica

Glomerulonefrite da crioglobulinemia mista

Glomerulonefrites idiopáticas

III - Ausência de depósitos significativos (*pauci-imune*) - em geral associadas com ANCA

Glomerulonefrite da poliangeíte microscópica

Glomerulonefrite da granulomatose de Wegener

Glomerulonefrites idiopáticas (com crescentes e/ou necrotizantes, sem evidências clínicas de vasculite sistêmica)

Além da investigação básica que envolve exame de urina (Urina I), proteinúria de 24 horas, creatinina sérica, ultra-sonografia renal, a escolha dos exames a serem realizados depende da suspeita diagnóstica. Segue-se uma apresentação simplificada dos exames laboratoriais utilizados para investigação de cada tipo de GNRP:

- por anticorpo (Ac) anti-membrana basal glomerular (MBG): Pesquisa de Ac anti-MBG.

- por imunocomplexos: Pesquisa de FAN, anti-DNA, crioglobulinas, ASLO, determinação do perfil de complemento, sorologias para hepatites B e C, anti-HIV, hemoculturas e, por vezes, ecocardiografia, conforme as suspeitas clínicas mais relevantes em cada caso; outros.

- *pauci-imune*: Pesquisa de ANCA.

No que se refere às manifestações clínicas, as três formas de GNRP compartilham hematúria, proteinúria, diminuição do volume urinário, edema e hipertensão arterial. Os pacientes com doença por Ac anti-MBG podem apresentar também hemorragia pulmonar com hemoptise devido aos anticorpos dirigidos contra a membrana basal alveolar. Achados clínicos similares podem também ser observados em poliangeíte microscópica e granulomatose de Wegener⁽⁴⁾ e lúpus eritematoso sistêmico⁽⁵⁾ em decorrência do envolvimento dos vasos por processo de vasculite.

Vale salientar que, em caso de suspeita de GNRP, é essencial um rápido diagnóstico, o que implica em distinguir esta condição de outras causas de insuficiência renal de início agudo e com achados urinários semelhantes. Assim, a biópsia renal está indicada e deve ser feita o quanto antes; porém, diferente do que se observa em outras glomerulonefrites, o tratamento “específico” (pulsoterapia endovenosa) deve ser instituído independente de sua realização e da disponibilidade do resultado, a menos que se constate uma contraindicação, como infecção relevante e ativa.

INVESTIGAÇÃO DE HEMATÚRIA

Em caso de hematúria de origem glomerular provável (presença de dismorfismo é um indício favorável),

deve-se avaliar a função renal (creatinina sérica e/ou sua depuração) e fazer uma exame ultra-sonográfico dos rins e vias urinárias. Além disso, possíveis doenças de base responsáveis por tal alteração devem ser investigadas, incluindo a pesquisa de consumo de complemento, exames dirigidos a investigação de colagenoses e infecções virais, por exemplo.

Havendo história familiar de doença renal, insuficiência renal crônica ou transplante renal, a realização de uma audiometria e avaliação oftalmológica podem ser bastante úteis na busca de evidências que favoreçam o diagnóstico de doença de Alport.

Após esta avaliação inicial, se houver suspeita de doença de Berger, doença de Alport ou doença de membrana fina, deve-se considerar a indicação de biópsia renal. Lembrar, contudo, que tais doenças, enquanto se manifestarem apenas como hematúria isolada, não têm tratamento específico e que a biópsia trará informações importantes; porém, neste primeiro momento, mais utilizáveis para aconselhamento genético ou planejamento futuro, o que sem dúvida é relevante (sobretudo para aquele paciente que seja candidato a um transplante renal). De qualquer forma, essas biópsias só devem ser feitas se houver disponibilidade das técnicas de imunofluorescência e de microscopia eletrônica, sem as quais os diagnósticos acima não podem ser feitos ⁽⁶⁾.

INVESTIGAÇÃO DE PROTEINÚRIA

Pacientes com qualquer nível de proteinúria devem ser submetidos à mesma sistemática de investigação dos pacientes com síndrome nefrótica ⁽⁷⁾.

REFERÊNCIAS

1. Brenner BM, Rector FC: **The Kidney**. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p. 1267.
2. Mastroianni Kirsztajn G, Pereira AB: Síndrome Nefrítica. *In*: Prado FC, Ramos JA, Valle JR. **Atualização Terapêutica 2003**. São Paulo, Artes Médicas, 2003, pp. 814-6.
3. Mastroianni Kirsztajn G, Pereira AB: Síndrome Nefrítica. *In*: Prado FC, Ramos JA, Valle JR. **Atualização Terapêutica 2003**. São Paulo, Artes Médicas, 2003, pp. 816-8.
4. Jindal KK: Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55(Suppl. 70): S56-62, 1999.
5. Calamia KT, Balabanova M: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. **Clin Dermatol** 22(2): 148-56, 2004.
6. Mastroianni Kirsztajn G. Hematúria: Aspectos Clínicos. *In*: Schor N, Srougi M. **Nefrologia-Urologia Clínica**. São Paulo, Sarvier, 1998, pp. 133-8.
7. Burgess E: Conservative treatment to slow deterioration of renal function: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55(Suppl. 70): S17-25, 1999.

TRATAMENTO DAS GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

Vale salientar que são poucas as situações em que existem tratamentos consensuais em caso de glomerulopatias. A heterogeneidade dos desenhos dos estudos, dos esquemas de tratamento empregados, dos critérios de inclusão, dos desfechos estudados e as informações de seguimento disponíveis são fatores que dificultam a interpretação dos resultados dos estudos realizados sobre tratamento em glomerulopatias.

Mesmo estudos prospectivos e randomizados ainda revelam resultados bastante variáveis em relação às opções terapêuticas mais adequadas para algumas doenças glomerulares. Em sendo assim, a seguir, serão expostas as medidas mais consistentes em cada caso, sempre que possível, acompanhadas de uma avaliação do grau das evidências para uma determinada recomendação.

É preciso lembrar antes de iniciar qualquer tratamento com medicamentos imunossupressores os riscos decorrentes do uso dessas drogas (infecções, osteoporose, infertilidade, entre outros), particularmente em pacientes com propensão a determinadas complicações.

Faz-se também rotineiramente o tratamento profilático para estreptocócica, face à gravidade dos quadros observados diante desta infecção na vigência de imunossupressão.

Na seqüência, o tratamento será apresentado em função das seguintes subdivisões:

- Síndrome Nefrítica
- Síndrome Nefrótica (DLM, GESF, GNM, GNMP)
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva
- Nefropatia por IgA
- Glomerulopatias Secundárias a lúpus eritematoso sistêmico, doenças virais e parasitárias, diabetes e amiloidose
- Renoproteção

SÍNDROME NEFRÍTICA

O protótipo desta síndrome é a glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Tratamento de síndrome nefrítica sem complicações (em caso de diagnóstico presuntivo de glomerulonefrite pós-estreptocócica)

- Dieta hiposódica e repouso enquanto houver expansão do volume hídrico corporal.
- Sintomáticos: diuréticos, anti-hipertensivos.

- Imunossupressão: na maioria das vezes não é necessário; apenas nos raros casos com oligúria prolongada, proteinúria nefrótica com hipoalbuminemia ou insuficiência renal rapidamente progressiva, com crescentes glomerulares à biópsia renal, pode haver indicação (que não é formal) de uso de imunossupressores.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Tratamento Específico das Glomerulopatias que se apresentam predominantemente com síndrome nefrótica de acordo com os tipos histológicos

Tratamento de Doença de Lesões Mínimas (DLM)

(Recomendações baseadas sobretudo em estudos feitos em crianças)

Tratamento de escolha: corticoterapia

Recomendação 1: Tratamento inicial

O tratamento de primeira escolha para DLM é prednisona VO (**Grau A**), na dose de 1mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia), por até 16 semanas em adultos (**Grau C**).

Comentários - Rec. 1: A DLM é responsável por mais de 90% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em crianças pequenas. Devido à sua elevada freqüência, a realização de numerosos estudos clínicos tornou-se possível, gerando evidências suficientes para o tratamento adequado. As doses e duração de tratamento são (para crianças) de 60mg/m²/dia (até um máximo de 80 mg/dia) por 4 a 6 semanas e, depois, 40mg/m²/dia de prednisona em dias alternados por 4 a 6 semanas.

Os primeiros estudos não-controlados na década de cinquenta já revelavam que mais de 90% das crianças com essa condição respondiam a corticoterapia. Esquemas de tratamento bem aceitos foram propostos pelo *International Study of Kidney Diseases in Children* (ISKDC) e pelo Grupo Colaborativo Europeu *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie* (APN), que são a base desta primeira recomendação^(1,2). Terapias mais curtas que esta implicaram em recidivas mais freqüentes e mais precoces⁽³⁾.

A análise retrospectiva de aproximadamente 400

crianças com DLM mostrou que aquelas que respondiam às primeiras 8 semanas de terapia com remissão completa e mantinham remissão ao longo dos próximos 6 meses tinham um prognóstico excelente, com recidivas muito raras ou ausentes. Já recidiva nos primeiros 6 meses previa recidivas posteriores nos próximos 3 anos. Não alcançar remissão nas primeiras 8 semanas também se associou com o desenvolvimento de insuficiência renal⁽⁴⁾.

Recomendação 2: Tratamento de recidiva

Pacientes que apresentam recidiva após o tratamento inicial, devem ser tratados com prednisona VO (**Grau A**).

Comentários - Rec. 2: Em crianças, utiliza-se a dose de 60mg/m²/dia (máximo de 80 mg/dia) até negatificação da proteinúria (mantida por 3 dias) e, depois, 40mg/m² de prednisona em dias alternados por 4 semanas. A maior parte das crianças apresenta recidivas e o esquema descrito é bem sucedido, sem implicar em doses cumulativas maiores de corticóide, pois a redução é iniciada com base na negatificação da proteinúria e não no tempo decorrido de tratamento⁽²⁾.

Recomendação 3: Recidivas freqüentes

Pacientes que recidivam freqüentemente deveriam ser tratados com um dos seguintes esquemas

- (1) ciclofosfamida – 2 mg/kg/dia, 8 semanas (**Grau A**) ou
- (2) clorambucil – 0,1-0,2 mg/kg/dia, 8 semanas (**Grau A**) ou
- (3) prednisona (novamente) (**Grau D**) ou
- (4) prednisona em dias alternados por tempo prolongado (**Grau D**)

Comentários - Rec. 3: Define-se como recidivante freqüente o indivíduo que responde a corticóide, mas apresenta 2 recidivas nos primeiros 6 meses após a resposta inicial ou tem 4 recidivas ao longo de um ano qualquer. Há relatos de que até 1/4 das recidivas em recidivantes freqüentes podem apresentar remissão espontânea. A aplicabilidade das recomendações descritas em caso de recidivas múltiplas está claramente definida com base na sua graduação⁽³⁾.

Recomendação 4: Córdico-dependência

Pacientes com DLM córtico-dependentes deveriam ser tratados com

- (1) ciclofosfamida - 2 mg/kg/dia – 12 semanas (**Grau A**) ou
- (1) CsA – 4-5 mg/kg/dia para adultos (**Grau A**), por tempo não-definido

Comentários - Rec. 4: Dez a 20% das crianças terão 3 ou 4 recidivas córtico-sensíveis e metade delas tornar-se-ão recidivantes freqüentes ou córtico-dependentes. Diante da toxicidade implícita no tratamento prolon-

gado com corticóide, outras drogas tendem a ser utilizadas nessa situação (citotóxicos, CsA).

Córtico-dependência é definida como 2 recidivas consecutivas que ocorrem durante o tratamento ou nos 14 dias que se seguem à conclusão da corticoterapia.

O uso repetido ou prolongado de corticóide nos recidivantes freqüentes ou córtico-dependentes associa-se ao risco de efeitos colaterais como retardo de crescimento, osteoporose, obesidade e catarata.

Agentes alquilantes e CsA são efetivos em situações de córtico-dependência e produzem remissão mais prolongada⁽³⁾.

Recomendação 5: Córdico-resistência

As seguintes opções podem ser consideradas:

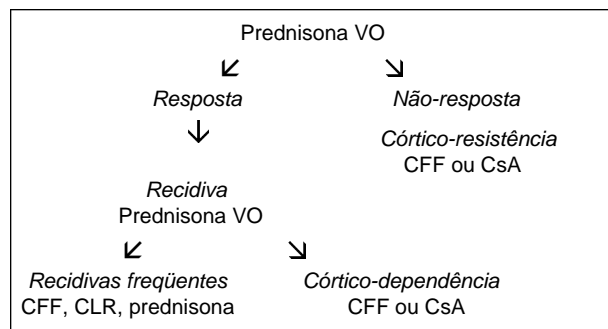
- (1) Ciclofosfamida – 2 mg/kg/dia – 12 semanas (**Grau D**);
- (2) CsA – 4-5 mg/kg/dia para adultos, por tempo não definido (**Grau D**)

Comentários - Rec. 5: As alternativas atualmente estudadas em córtico-resistência têm baixo nível de evidências favorecendo o seu uso, mas podem ser justificáveis diante da tendência a progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica.

Em indivíduos adultos com DLM, fala-se em córtico-resistência com 16 semanas de uso da droga em dose plena^(5, 6).

Proposta de algoritmo de tratamento de DLM

(Confirmada por biópsia renal em adultos)



Abreviações: CFF = ciclofosfamida; CLR = clorambucil; CsA = ciclosporina.

Tratamento de Glomerulosclerose Segmentar e Focal (GESF)

O curso da doença é variável. Os pacientes que não respondem a tratamento tendem a evoluir para insuficiência renal crônica, num percentual de casos que varia de 30 a 63%. Os pacientes não-tratados apresentam uma evolução semelhante à dos que não respondem a tratamento.

São considerados como fatores de mau prognóstico:

- Creatinina sérica inicial aumentada;
- Fibrose intersticial;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Proteinúria de nível nefrótico;
- Ausência de resposta a tratamento.

Não há achados clínicos ou histológicos definitivos capazes de prever a resposta a tratamento.

Recomendação 1

Tratamento com prednisona na dose de aprox. 1 mg/kg/dia.

Manter tratamento por 6 meses antes de concluir que o paciente é córtico-resistente.

Remissões associam-se a doses de pelo menos 60 mg/dia; se necessário, reduzir para 0,5 mg/kg/dia, mas apenas após 3 meses (**Grau D**).

Comentários - Rec.1: Não têm sido desenvolvidos estudos randomizados em síndrome nefrótica por GESF, utilizando corticóide VO. Relatos de séries de casos dão suporte ao uso de prednisona numa dose de 1 mg/kg/dia, em adultos, em um tratamento inicial, por pelo menos 4 meses, não se podendo falar em córtico-resistência antes de 6 meses de corticoterapia ⁽⁷⁾.

Essas recomendações não se referem ao tratamento da forma colapsante da GESF.

Recomendação 2

O uso de CsA em doses de aproximadamente 4-5 mg/kg/dia pode ser efetivo com o objetivo de reduzir proteinúria.

Comentários - Rec.2: O esquema proposto para tratamento com CsA tem sido de 4-5 mg/kg/dia (adultos), em 2 tomadas. Em não-responsivos, é aconselhável suspender com 6 meses; nos responsivos, uma possibilidade é retirar 25% da dose a cada 2 meses, com suspensão em 12 meses. Entretanto, recidiva após redução da dose ou suspensão da CsA é muito comum (**Grau B**) e o uso prolongado de CsA pode ser necessário para manter remissão (**Grau D**) ⁽⁷⁾.

Esse tipo de esquema tem sido proposto em situações de córtico-resistência e de córtico-dependência.

A CsA é uma droga nefrotóxica e que também pode levar ao desenvolvimento de hipertensão arterial, dentre outros efeitos indesejáveis. Diante disso, ao indicar o seu uso em glomerulopatias, é importante considerar a lesão túbulo-intersticial preexistente, assim como monitorizar a função renal do paciente, os níveis sanguíneos da medicação e seus efeitos colaterais.

Recomendação 3

Terapia citotóxica (ciclofosfamida e clorambucil) pode ser considerada como tratamento de segunda linha (**Grau D**), mas as evidências não são conclusivas.

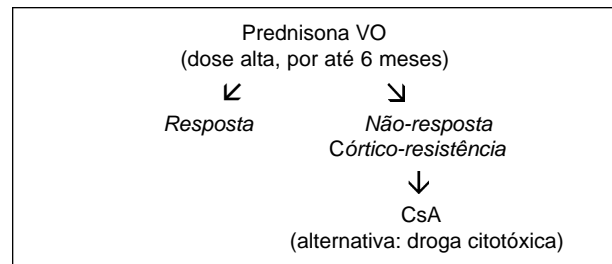
Comentários - Rec.3: Os estudos mais frequentemente utilizaram agentes citotóxicos em conjunção com prednisona em doses variáveis, o que dificulta a avaliação dos resultados obtidos.

Recomendação 4

Plasmaferese ou adsorção de proteínas podem ser recomendadas para pacientes submetidos a transplante renal com GESF recorrente (**Grau D**).

Comentários - Rec.4: Esta recomendação baseia-se na possibilidade de que a recorrência da GESF pós-transplante, em geral, esteja associada com a existência de um fator circulante de permeabilidade glomerular. Os resultados alcançados com essas medidas têm sido variáveis e a plasmaferese tem sido utilizada, tanto antes quanto após o transplante.

Proposta de algoritmo de tratamento de GESF



Estudos mais recentes têm sugerido o uso de micofenolato mofetil (MMF) em DLM e GESF, especialmente em situações de síndrome nefrótica multirrecidivante, mas os estudos realizados incluem poucos pacientes e ainda carecem de consistência^(8,9).

Finalmente, em casos de GESF secundária a condições associadas com hiperfiltração e/ou massa reduzida de nefrons, a abordagem terapêutica para todos os pacientes com proteinúria deveria incluir um bom controle da pressão arterial através de drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, devido à sua ação no sentido de reduzir proteinúria e diminuir a velocidade de progressão para insuficiência renal⁽¹⁰⁾.

Tratamento de Glomerulopatia Membranosa (GNM)

A GNM pode ser secundária a diversas condições, como hepatite B e outras infecções, terapia com diversas drogas (por exemplo, ouro, penicilamina), lúpus eri-

tematoso sistêmico e neoplasias; entretanto, em adultos, na maior parte dos casos, a GNM é idiopática. Apresenta-se mais freqüentemente como síndrome nefrótica, mas por vezes também como proteinúria assintomática, com ou sem hipertensão arterial.

Tem sido difícil estabelecer o papel de estratégias de tratamento para GNM idiopática, devido ao curso variável da doença e, particularmente por causa do desenvolvimento de remissão espontânea, considerado como alto, e que pode vir a ocorrer meses ou anos após o início da síndrome nefrótica. A questão do tratamento da GNM pode ser abordada por duas vertentes: tratamento sintomático (controle de edema e dislipidemia) e terapias dirigidas a induzir remissão da proteinúria e prevenir progressão⁽¹⁾.

Utilizando um modelo preditivo, Cattran *et al.*⁽¹²⁾ demonstraram que o fator mais importante no sentido de determinar a evolução a longo prazo em GNM foi o período de 6 meses de proteinúria sustentada mais elevada. O modelo foi capaz de prever pacientes de alto risco para progressão com uma acurácia de mais de 85%, independente das diferenças que apresentavam no período basal.

São considerados como fatores de bom prognóstico em GNM:

- (1) Ser do sexo feminino, criança ou adulto jovem;
- (2) Doença secundária ao uso de drogas;
- (3) Proteinúria inferior a 3,5 g/dia;
- (4) Manutenção de função renal normal nos primeiros 3 anos de doença⁽¹²⁾.

As recomendações para tratamento imunossupressor em GNM referem-se até a presente data apenas às situações em que se observa proteinúria nefrótica.

A posição mais aceita atualmente é a de que os esquemas terapêuticos que incluem drogas citotóxicas não devem ser prescritos para todos os pacientes nefróticos com GNM, mas estão indicados em caso de alto risco de progressão, com base em idade, sexo, função renal, pressão arterial, severidade e persistência da síndrome nefrótica, assim como grau de severidade da lesão túbulo-intersticial.

Vale lembrar, ainda, que o uso de imunossuppressores até o momento não é justificável em pacientes com proteinúria não-nefrótica⁽¹¹⁾.

Recomendação 1

Corticosteróides VO não devem ser usados como tratamento isolado (**Grau A**).

Comentários - Rec.1: Não há benefícios com curso prolongado ou curto de corticóide VO, em dias alternados, quer para induzir remissão de síndrome

nefrótica, quer para preservar a função renal em pacientes com GNM. Vale salientar que, no *U.S. Collaborative Study of Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome* (CSAINS), visto abaixo, o curto período de seguimento e a evolução pior do que seria esperado no grupo placebo foram motivo de críticas ao estudo⁽¹¹⁾.

Tabela. RCTs (3 estudos com nível de evidência 1) sobre corticoterapia VO em GNM.

Estudo	Data	N	Esquema	Comentários
CSAINS	1979	72	Prednisona 100-150mg VO dias alternados 8-12 semanas x placebo	Queda rápida da função renal em controles; prednisona associou-se com mais remissões.
Cattran*	1989	158	Prednisona 45 mg/m ² VO dias alternados 6 meses x placebo	Sem diferença nas taxas de remissão a curto ou longo prazo ou de progressão para IRC
Cameron**	1990	107	Prednisona 125-150mg VO dias alternados 8 semanas x placebo	Discreto e precoce (3-6 me) benefício na proteinúria; mas, sem diferença na função renal ou proteinúria em 36 meses.

* *Toronto Glomerulonephritis Study Group*

** *British Medical Research Trial*

Recomendação 2

Azatioprina não deve ser usada no tratamento de GNM (**Grau C**). Azatioprina é ineficaz em induzir remissão de SN ou prevenir IR, isolada ou combinada com corticóide.

Comentários - Rec.2: Os poucos estudos com azatioprina sugerem que ela é inadequada para tratar GNM, embora haja exceções⁽¹³⁾.

Recomendação 3

Tratamento com agentes alquilantes induz remissão prolongada em GNM (**Grau A**).

Comentários - Rec.3: A maioria dos estudos controlados usou a combinação de corticóide com agentes alquilantes e, por isso, recomenda-se o uso conjunto de tais drogas. Face à toxicidade potencial desse tipo de tratamento, muitos consideram que deve ser reservado para pacientes com alto risco de progressão para insuficiência renal (**Grau A**).

Diferentes estudos com GNM apresentam resultados conflitantes e uma das explicações para isso seria a heterogeneidade das populações estudadas, algumas envolvem pacientes com síndrome nefrótica bem definida e com elevada proporção de pacientes com proteinúria maciça; outras correspondem a pacientes com proteinúria nefrótica e não-nefrótica analisados de forma conjunta⁽¹¹⁾,

assim como a inclusão ou não de indivíduos que já apresentam insuficiência renal, fatores com prováveis implicações prognósticas. Os estudos também diferem quanto às doses das medicações e tempo de uso, duração de seguimento, definições de remissão, entre outros aspectos.

Ponticelli tem publicado os resultados do tratamento de GNM com esquema de pulsoterapia com metilprednisolona EV (associado a prednisona VO) alternado, a intervalos mensais, com o uso oral de clorambucil (a pulso com metilprednisolona nos meses 1, 3 e 5 e o clorambucil nos meses 2, 4 e 6). Em publicação de 1984, em que tal esquema foi comparado com terapia sintomática ao longo de seis meses, em um RCT envolvendo pacientes com síndrome nefrótica por GNM⁽¹⁴⁾, observou-se remissão (parcial ou completa) em 23/32 tratados *versus* 9/30 controles. O estudo publicado em 1992 comparou o esquema combinado já citado com corticóide usado de forma isolada em 92 pacientes adicionais, favorecendo o primeiro esquema (66% em remissão após 3 anos vs. 40% dos controles)⁽¹⁵⁾. A avaliação da sobrevida renal, com 10 anos de seguimento, revelou uma probabilidade de sobrevida de 0,92 para os pacientes tratados com o chamado “esquema de Ponticelli” *versus* 0,60 para aqueles submetidos a tratamento sintomático⁽¹⁶⁾.

Quando comparado o uso de ciclofosfamida com o de clorambucil em metanálises de RCTs, não foram encontradas diferenças entre os resultados obtidos com essas drogas. Mais recentemente, Perna *et al.*, em metanálise envolvendo pacientes com GNM, constatou apenas um menor número de efeitos colaterais com ciclofosfamida⁽¹⁷⁾.

O esquema de Ponticelli corresponde ao uso de pulsoterapia com metilprednisolona no 1º, 3º e 5º meses de tratamento (e manutenção com prednisona 0,5 mg/kg/dia VO) alternado com a droga citotóxica escolhida (clorambucil ou ciclofosfamida VO) no 2º, 4º e 6º meses, num total de 6 meses de tratamento. Para maiores detalhes quanto às doses recomendadas, consultar as publicações do grupo de Ponticelli^(11, 14, 15).

Recomendação 4

CsA é uma opção de tratamento para pacientes com GNM que têm risco elevado de IR progressiva (**Grau B**).

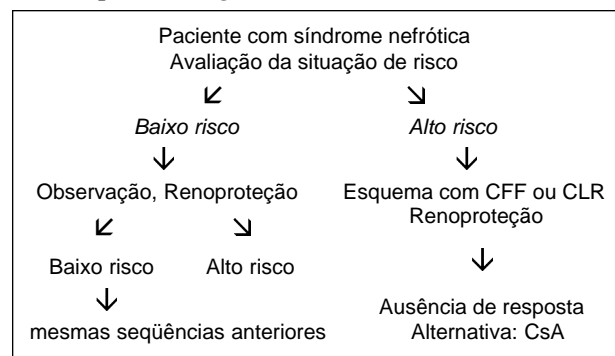
Comentários - Rec.4: O esquema de CsA preferencialmente utilizado nesta condição é o de 4-5 mg/kg/dia por 12 meses. Frequentemente a CsA é usada em conjunção com corticóide nas séries relatadas, com resultados promissores em termos de remissão da SN, preservação da função renal e nefrotoxicidade. A dose deve ser ajustada de acordo com o nível sanguíneo⁽¹¹⁾.

ANTICOAGULAÇÃO

As complicações tromboembólicas, especialmente trombose de veia renal, são frequentes em síndrome nefrótica em geral e mais ainda em GNM. As incidências descritas são extremamente variáveis, indo de 5 a 60%, possivelmente pelo grande número de casos subclínicos que vêm a ser identificados em estudos que envolvem pacientes assintomáticos. Independente destes achados, não é usual fazer-se anticoagulação profilática nesta condição, em todo o mundo.

Um estudo de modelo de decisão⁽¹⁸⁾ mostrou que os benefícios da anticoagulação profilática sobrepujariam os riscos em síndrome nefrótica por GNM, mas não há RCTs a esse respeito. Por isso, em geral, tal conduta é recomendada apenas em casos de alto risco para trombose venosa, como aqueles com proteinúria de nível nefrótico severa ou prolongada.

Proposta de algoritmo de tratamento de GNM



Há uma tendência mundial a não se tratar todos os pacientes com síndrome nefrótica por GNM (face à boa evolução espontânea em considerável número de casos), mas a indicar o tratamento com drogas citotóxicas para todos os que tiverem indícios de mau prognóstico, já que estudos randomizados controlados têm demonstrado benéficos, a longo prazo, com o uso dessas drogas, tanto em relação à remissão da síndrome nefrótica, como à taxa de progressão para insuficiência renal.

Tratamento de Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP)

A GNMP pode ser subdividida do ponto de vista histológico, classicamente em tipo I, tipo II e tipo III, embora variações dessa classificação já tenham sido propostas.

Para falar-se em GNMP primária é muito importante afastar como causas da doença as hepatites B e C, particularmente esta última, HIV e outras infecções, além

de doenças do colágeno; em nosso meio, não podemos esquecer da associação com esquistossomose.

A sobrevida renal da forma idiopática em 10 anos é de aproximadamente 60%, com base sobretudo em estudos europeus.

Síndrome nefrótica, hipertensão arterial e acometimento túbulo-intersticial são considerados fatores prognósticos desfavoráveis relevantes nesta glomerulopatia.

Recomendação 1

Tratamento em GNMP idiopática é reservado para aqueles pacientes com proteinúria nefrótica, doença intersticial na biópsia renal ou função renal reduzida (**Graus B e C**).

Comentários - Rec.1: Os estudos de tratamento em GNMP são por demais heterogêneos, variando em relação aos tipos de GNMP incluídos, idade dos pacientes, definições de tratamentos bem sucedidos, duração de tratamento e de seguimento, entre outros pontos. A dificuldade é ainda maior devido ao pequeno número de pacientes incluídos, pois esta doença glomerular é pouco freqüente. Há inclusive relatos documentando uma redução progressiva da incidência da GNMP em vários locais do mundo.

Recomendação 2

Crianças com GNMP idiopática, proteinúria nefrótica ou função renal diminuída podem responder a corticoterapia em altas doses, que poderia ser mantida por 6-12 meses (**Grau A**).

Comentários - Rec.2: Estudo RCT⁽¹⁹⁾ comparando prednisona com placebo demonstrou que 61% das crianças tratadas tinham função renal estável vs. 12% das que receberam placebo, considerando um tempo médio de tratamento de 130 meses. Outros estudos (níveis de evidências 3 e 4) confirmaram esses benefícios⁽²⁰⁾.

Recomendação 3

Adultos com GNMP idiopática, proteinúria nefrótica ou função renal diminuída deveriam submeter-se a uma tentativa de tratamento com dipiridamol ou aspirina (**Grau B**).

Comentários - Rec.3: Apesar de ser uma recomendação baseada em estudos RCT, há algumas reservas sobre os achados. Num dos estudos⁽²¹⁾, o tratamento determinou uma melhor evolução da função renal, mas se questiona a representatividade do grupo controle, por ter apresentado uma perda de função particularmente rápida. Noutros, houve melhora da proteinúria, mas nenhum ou pouco impacto sobre a função renal. Vale salientar também a ocorrência de uma incidência aumentada de sangramento entre os indivíduos tratados.

Não foram observados benefícios do uso de drogas imunossupressoras em estudos randomizados controlados realizados em adultos.

Além das condições expostas acima, que correspondem à maior parte dos estudos, nos quais as principais preocupações são a evolução da função renal em indivíduos com proteinúria nefrótica, é preciso lembrar dos indivíduos cuja doença apresenta-se com proteinúria de nível não-nefrótico. Neste caso, há uma tendência a optar por medidas gerais de renoproteção. Por outro lado, quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, em geral é tratada segundo as orientações para este tipo de apresentação. Na seqüência, é apresentado um resumo das situações de apresentação da doença e das alternativas terapêuticas em cada caso.

Orientação geral para tomada de decisão terapêutica em GNMP

(adaptado de Glasscock)⁽²²⁾

1 - Taxa de filtração glomerular normal/ proteinúria não-nefrótica:

Crianças e adultos: controle cuidadoso da pressão arterial, preferencialmente com inibidor de enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueador de receptor de angiotensina;

2 - Taxa de filtração glomerular normal ou próxima do normal/ proteinúria nefrótica:

Crianças: prednisona em dias alternados por período prolongado;

3 - Taxa de filtração glomerular diminuída/ proteinúria nefrótica:

Crianças: prednisona;

Adultos: aspirina e dipiridamol;

4 - Glomerulonefrite rapidamente progressiva:

Crianças e adultos: considerar pulsoterapia com metilprednisolona; agentes citotóxicos/ outras alternativas devem ser consideradas caso a caso.

Em todas as 4 situações, devem ser instituídas medidas de renoproteção.

Tratamento das Glomerulonefrites Rapidamente Progressivas (GNRP)

Tendo em vista que as GNRP representam uma condição rara e de mau prognóstico, é incomum o desenvolvimento de estudos controlados envolvendo um número adequado de pacientes acometidos por estas doenças.

O diagnóstico precoce e manuseio das conseqüências fisiopatológicas da doença glomerular (retenção de líquidos, hipertensão arterial, hipercalemia, uremia) são essenciais para o sucesso do tratamento. As medidas dirigidas ao tratamento "específico" da injúria inflamatória renal serão citadas na seqüência e baseiam-se em um nível de evidência 3.

1. GN crescêntica por Ac anti-MBG

A doença por Ac anti-MBG não-tratada tem de um modo geral um mau prognóstico, com morte por insuficiência renal ou hemorragia pulmonar. A abordagem terapêutica tem o racional (aqui exposto de forma bastante simplista) de associar a rápida remoção de auto-anticorpos patogênicos pela plasmaferese, prevenção da síntese de novos anticorpos com CFF e ação antiinflamatória do corticóide⁽²³⁾.

Recomendações (Graus B e C)

Recomendação 1: Administração de metilprednisolona 7-15 mg/kg/dia até um máximo de 1g/dia por 3 dias, seguindo-se prednisona 60 mg/dia com redução progressiva.

Recomendação 2: Troca de 4 L de plasma/dia por albumina por 14 dias ou até que Acs anti-MBG desapareçam. Plasmaferese não deveria ser utilizada em caso de pacientes com anúria e crescentes envolvendo mais de 85% dos glomérulos, exceto se houver hemorragia pulmonar.

Recomendação 3: Associar ciclofosfamida (corrigida com base na função renal), por via oral, por 8 semanas.

Recomendação 4: O tratamento pode ser prolongado se anticorpos anti-MBG ainda forem detectáveis.

Protocolo de tratamento detalhado pode ser encontrado no Fórum do Kidney International de 2003 sobre o tema⁽²³⁾.

O uso de plasmaferese vem sendo justificado face ao mau prognóstico dos casos não-tratados, supondo-se que a seu uso em associação com imunossupressores aceleraria o desaparecimento dos Acs anti-MBG a partir da circulação; mas, a maior parte das evidências são de níveis 3 a 5; apenas um estudo revela evidências de nível 2⁽²⁴⁾ apoiando este tipo de intervenção. Alguns pacientes com perda avançada de função renal podem vir a responder a plasmaferese, mas não é recomendada a sua utilização em indivíduos anúricos a menos que eles apresentem hemorragia pulmonar⁽²⁵⁾.

Os pacientes que apresentam simultaneamente anticorpos anti-MBG e ANCA devem receber o mesmo tratamento inicial que aqueles apenas com doença por anti-MBG, mas os primeiros devem ficar com o esquema de manutenção como nos casos de vasculite ANCA-positiva.

A recuperação renal dos pacientes com doença por anti-MBG de um modo geral depende da função renal por ocasião do início do tratamento. Várias séries revelam que a maior parte dos pacientes que começa o tratamento com creatinina sérica <6,6 mg/dL recuperará a função renal, mas quando superior a este número, a recuperação é rara.

A presença de hemorragia pulmonar constitui-se em uma indicação separada de tratamento intensivo, independente da severidade da doença renal.

2. GN crescêntica por imunocomplexos

Como nos outros grupos de GNRP, deve-se proceder, num primeiro momento, à pulsoterapia com metilprednisolona, desde que não existam contraindicações, como uma infecção ativa relevante.

Na seqüência, o tratamento deve dirigir-se à condição específica subjacente. Na maior parte dos casos, as GN crescênticas por imunocomplexos são secundárias; em sendo assim, num caso de nefrite lúpica, por exemplo, lança-se mão do protocolo mais adequado para esta condição. Tem sido sugerido que os poucos pacientes com formas verdadeiramente idiopáticas sejam tratados como os portadores de GNRP *pauci-imune*⁽²⁵⁾.

3. GN crescêntica *pauci-imune*

Neste grupo destacam-se as vasculites ANCA-associadas, que compartilham similaridades histológicas na biópsia renal, ausência ou escassez de depósitos imunes, a potencial contribuição do ANCA em sua patogênese e respostas similares a agentes imunossupressores. O envolvimento renal é comum e manifesta-se tipicamente como GNRP, levando a morte ou insuficiência renal dentro de 2 anos em mais de 40 por cento dos pacientes. A terapia-padrão para as vasculites ANCA-associadas generalizadas envolve o uso prolongado de corticóide e ciclofosfamida⁽²⁶⁾.

Os casos ANCA-negativos que se apresentam como GNRP *pauci-imune* acabam sendo tratados da mesma forma.

Recomendações (Grau B)

Recomendação 1: Administração de metilprednisolona 7-15 mg/kg/dia até um máximo de 1g/dia por 3 dias, seguindo-se prednisona 1 mg/kg/dia por 1 mês, reduzindo-se gradualmente nos próximos 6-12 meses.

Recomendação 2: Ciclofosfamida deve ser dada por 6-12 meses:

- Por via oral, numa dose de 2 mg/kg/dia, ajustada para manter contagem de leucócitos entre 3000-5000/mL ou

- Por via endovenosa 0,5 g/m²/mês, aumentando mensalmente 0,25 g até um máximo de 1 g/m² por mês; a dose deve ser ajustada para manter o nadir da contagem de leucócitos (2 semanas após tratamento) entre 3000 e 5000/mL.

O tratamento deve ser feito mesmo em casos avançados.

Recomendação 3: Deve-se considerar plasmaferese em pacientes com hemorragia pulmonar e naqueles com doença severa, sem resposta a tratamento convencional.

Recomendação 4: Deve-se monitorizar recidiva com seguimento clínico, testes de função renal e pesquisa de ANCA.

Recomendação 5: O tratamento das recidivas deve ser semelhante ao tratamento original.

Nachman *et al.* avaliaram 97 pacientes com GN *pauci-imune* associada ao ANCA tratados com pulsoterapia com metilprednisolona seguida por prednisona por via oral versus pulsoterapia seguida por prednisona associada a ciclofosfamida por via oral, alcançando remissão em 77% dos casos, sendo que 32 dos 75 pacientes permaneceram em remissão por período prolongado; 22 dos 75 recidivaram e isso em geral ocorreu nos 18 meses que se seguiram ao final do tratamento. Constatou-se uma diferença significativa na taxa de remissão com corticóide apenas e com o uso de ciclofosfamida (56% vs. 89%, $p=0,003$), além do fato de que os tratados com ciclofosfamida apresentaram um risco três vezes menor de recidivarem⁽²⁷⁾.

Vale salientar que estudos como o de Nachman dão suporte ao uso de ciclofosfamida associada à prednisona após pulsoterapia com metilprednisolona em

pacientes com GNRP necrotizante *pauci-imune*, mesmo nos dependentes de diálise⁽²⁵⁾.

Mais recentemente, avaliou-se em um número grande de pacientes a possibilidade de substituição da ciclofosfamida pela azatioprina, como um agente imunossupressor alternativo na manutenção da remissão. Neste estudo, foram excluídos os pacientes com creatinina sérica superior a 5,7 mg/dL. A substituição precoce da CFF pela AZA durante a remissão, usualmente com 3 meses de tratamento determinou taxas de recidivas similares às do regime controle de 12 meses de CFF (**Grau B**). Os resultados favorecem uma terapia agressiva para a doença ativa e de menor intensidade para manutenção da remissão. É possível que novo tratamento com CFF se faça necessário numa recidiva tardia, o que reforça a importância de minimizar o nível inicial de exposição⁽²³⁾.

REFERÊNCIAS

1. A.P.N.: Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. **Lancet** 1: 401-3, 1979.
2. ISKDC: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. **Kidney Int** 20: 765-71, 1981.
3. Bargmann JM: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55(Suppl. 70): S26-32, 1999.
4. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. **J Am Soc Nephrol** 8(5):769-76, 1997.
5. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, *et al*: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. **Kidney Int** 29:1215-23, 1986.
6. Mak SK, Short CD, Mallik NP: Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 11: 2192-201, 1996.
7. Burgess E: Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55 (Suppl. 70): S26-32, 1999.
8. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, *et al*: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. **Nephrol Dial Transplant** 17(11):2011-3, 2002.
9. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. **Nephrol Dial Transplant** 18 (Suppl 6): 79-86, 2003.
10. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. **Semin Nephrol** 23(2):229-33, 2003.
11. Muirhead N: Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55(Suppl. 70): S47-55, 1999.
12. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, *et al*: Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. **Kidney Int** 51(3):901-7, 1997.
13. Williams PS, Bone JM: Immunosuppression can arrest progressive renal failure due to idiopathic membranous glomerulonephritis. **Nephrol Dial Transplant** 4(3):181-6, 1989.
14. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, *et al*: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. **N Engl J Med** 310: 946-50, 1984.
15. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini IP, Cesena B: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. **N Engl J Med** 327: 599-603, 1992.
16. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, *et al*: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. **Kidney Int** 48: 1600-4, 1995.
17. Perna A, Schieppati A, Zamora J, *et al*: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. **Am J Kidney Dis** 44(3):385-401, 2004.
18. Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. **Kidney Int** 45(2):578-85, 1994.
19. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr.: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: A report of the International Study of Kidney Disease in Children. **Pediatr Nephrol** 6: 123-30, 1992.
20. Levin A: Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55 (Suppl. 70): S41-6, 1999.
21. Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, *et al*: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. **N Engl J Med** 310(22):1421-6, 1984.

-
22. Glassock RJ: Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock RJ. **Treatment of Primary Glomerulonephritis**. Oxford, Oxford University Press, 1997, pp. 218-33.
 23. Pusey CD: Anti-glomerular basement membrane disease (Nephrology Forum). **Kidney Int** 64: 1535-50, 2003.
 24. Johnson JP, Moor JJ, Austin HB, *et al*: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. **Medicine (Baltimore)** 64: 219-27, 1985.
 25. Jindal KK: Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55 (Suppl. 70): S56-62, 1999.
 26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al*: European Vasculitis Study Group: A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. **N Engl J Med** 349(1): 36-44, 2003.
 27. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. **J Am Soc Nephrol** 7(1):33-9, 1996.

TRATAMENTO DA NEFROPATIA POR IgA

A Nefropatia por IgA (NIgA) é considerada uma das formas mais freqüentes de glomerulopatia primária no adulto, com grandes variações em sua distribuição geográfica. É definida do ponto de vista histológico pela microscopia de imunofluorescência, que mostra a presença dominante ou co-dominante de depósitos da imunoglobulina A no mesângio glomerular. A forma de apresentação clínica mais freqüente é de hematúria macroscópica após episódios de infecção, embora possa apresentar-se com hematúria e proteinúria assintomática, e menos freqüentemente com hipertensão arterial, síndrome nefrótica e insuficiência renal. A evolução clínica é extremamente variável, sendo benigna na maioria, embora insuficiência renal terminal possa desenvolver-se lentamente em 20 a 30% em 10 a 20 anos. A lesão histológica mais comum da NIgA é a glomerulonefrite proliferativa mesangial segmentar e focal ou difusa, com vários graus de expansão da matriz mesangial e de proliferação celular, podendo superpor-se outras lesões como glomerulosclerose segmentar e focal, infiltrado inflamatório intersticial e crescentes epiteliais. Na forma crônica, observam-se glomérulos escleróticos e fibrose túbulo-intersticial. Sendo a evolução lenta, é importante identificar possíveis fatores de risco para progressão, citando-se: redução da função renal, intensidade e duração da proteinúria e hipertensão arterial. Alguns autores consideram também a idade mais avançada no início da doença, o sexo masculino, a presença de hipertrigliceridemia, hiperuricemia e o aumento da excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular. As alterações histológicas são melhores indicadores prognósticos, sendo as principais: a intensidade de esclerose glomerular, fibrose intersticial e atrofia tubular, o grau de expansão e proliferação mesangial, crescentes epiteliais em grande número, e a presença e intensidade das lesões arteriolas.

Não há tratamento específico; embora tenham sido investigadas diversas abordagens, nenhuma delas tem-se mostrado realmente efetiva a longo prazo. O tratamento deve ser individualizado, considerando o quadro clínico, a lesão histológica e a presença de fatores de risco para progressão.

Recomendação 1

Pacientes com hematúria microscópica isolada e/ou com proteinúria <1g/dia, normotensos e com função renal normal, parecem ser de baixo risco para má evolução, mas devem ser avaliados periodicamente a fim de verificar qualquer mudança de comportamento durante a evolução (**Grau C**).

Há indícios de que se deve iniciar uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRA) diante de proteinúria persistente.

Recomendação 2

Pacientes com episódios de hematúria macroscópica de repetição desencadeada por amigdalites recorrentes podem beneficiar-se da tonsilectomia (pode diminuir os episódios de hematúria macroscópica, embora pareça não alterar a evolução) (**Grau C**).

Recomendação 3

O tratamento de escolha da hipertensão arterial em pacientes com NIgA são os IECA ou BRA (**Grau A**).

Recomendação 4

Pacientes com proteinúria 1 g/dia, hipertensos ou não, com função renal normal e lesões histológicas leves, podem ser tratados inicialmente com IECA e/ou BRA. A associação de IECA e BRA é mais efetiva (**Grau B**).

Comentários – Rec. 3 e 4: Busca-se reduzir a pressão arterial para 125/75 mmHg e proteinúria para níveis 0,5g/dia (**Grau D**)⁽¹⁾.

Estudo prospectivo e randomizado com acompanhamento de 6 anos mostrou que os IECA melhoram a sobrevida renal de pacientes com proteinúria 0,5g/dia e função renal normal ou moderadamente reduzida⁽²⁾.

Outro estudo randomizado e prospectivo, comparando losartan com amlodipina, mostrou que embora ambos tenham reduzido os níveis pressóricos para valores semelhantes, o losartan reduziu a proteinúria⁽³⁾.

O estudo COOPERATE, prospectivo e randomizado, analisando 263 pacientes proteinúricos (metade com NIgA), encontrou maior sobrevida renal e redução da proteinúria com a associação de IECA + BRA (com metade das doses) comparado com monoterapia em dose plena⁽⁴⁾.

Recomendação 5

NIgA com função renal normal: Quando os IECA e/ou BRA não forem efetivos e persistir proteinúria 1g/dia, inclusive em caso de síndrome nefrótica, com função renal normal, ou naqueles em que a biópsia renal mostrar lesões histológicas agudas importantes, ou em pacientes com síndrome nefrótica, há indicação de corticoíde (**Grau B**).

Comentários - Rec. 5: De uma maneira geral, corticóide tem sucesso variável. Estudos controlados e não-controlados sugerem que, no adulto, o tratamento prolongado (4 a 6 meses) diminui a proteinúria (**Grau B**), mas ainda não está comprovado se previne a progressão a longo prazo (**Grau C**).

Metanálise de estudos controlados comparando corticosteróides com placebo, mostrou que os corticosteróides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para insuficiência renal crônica⁽⁵⁾. No entanto, doses baixas de corticóide VO não têm sido efetivas nesses casos⁽⁶⁾.

No esquema alternativo, mais agressivo, proposto por Pozzi, de pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia EV por 3 dias no 1º, 3º e 5º meses, mantendo prednisona VO 0,5 mg/kg em dias alternados, não foram descritos efeitos colaterais de maior gravidade⁽⁷⁾.

Não há evidências de que os tratamentos citados sejam efetivos quando a perda da filtração glomerular é maior que 50 % a 60%.

Recomendação 6

Algumas situações merecem comentários à parte, quadros de síndrome nefrótica com lesões histológicas mínimas e depósitos imunes de IgA no mesângio, respondem ao corticóide com 80% de remissão semelhante a nefropatia de lesões mínimas idiopática (**Grau C**).

Recomendação 7

NlgA com função renal alterada: Na NlgA com indícios de evolução progressiva, não há nenhuma conclusão definitiva se o tratamento precoce com outros imunossuppressores confere alguma vantagem, mas seu uso pode ser racional quando iniciado precocemente (logo que a creatinina se elevar acima do normal): prednisona VO (40 mg/dia inicialmente, com redução progressiva) + ciclofosfamida (1,5 mg/kg/dia por 3 meses, substituída por azatioprina 1,5 mg/kg/dia até completar 2 anos) (**Grau B**).

Comentários - Rec. 7: Estudo prospectivo e randomizado utilizando citostáticos com corticóide por 2 anos mostrou maior sobrevida renal que os controles, embora a resposta tenha sido heterogênea e diretamente proporcional aos valores iniciais da creatinina sérica⁽⁸⁾.

Estudo prospectivo e randomizado, com pequeno número de pacientes utilizando MMF 2g/dia, e acompanhados por 3 anos, não mostrou nenhum efeito na progressão da doença ou na proteinúria⁽⁹⁾.

Pacientes com algum grau de insuficiência renal e evolução lenta e progressiva, o tratamento é mais controverso. Têm sido utilizado o óleo de peixe Ômega-3, com poucos efeitos colaterais, embora sua efetividade ainda não esteja comprovada, e haja necessidade de utilização por tempo prolongado. Meta-análise do efeito do óleo de peixe Ômega-3, não mostrou efeito significativo, embora sugerisse que possa ser efetivo quando utilizado por mais de 2 anos e em pacientes com proteinúria acentuada⁽¹⁰⁾.

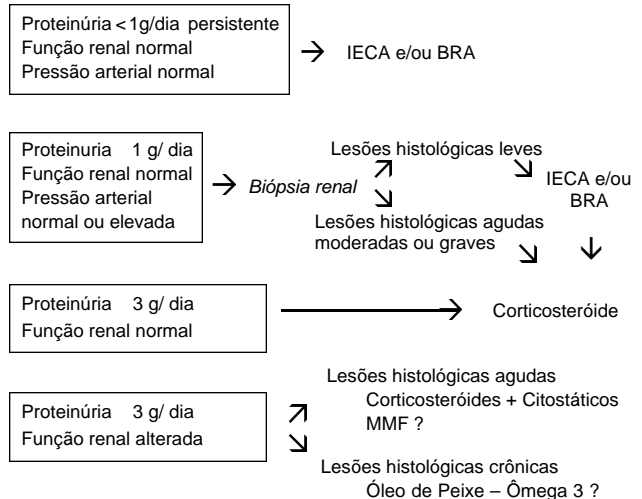
Recomendação 8

NlgA na forma rapidamente progressiva com crescentes e/ou lesões necrotizantes focais: não há estudos controlados, embora nestes casos a terapêutica deva ser agressiva com pulsoterapia com metilprednisolona associada a ciclofosfamida (**Grau C**).

Comentários - Rec. 8: Não há estudos controlados devido a menor frequência desta forma de apresentação da N. IgA, e pela gravidade da doença.

Estudo aberto prospectivo de 12 pacientes com NlgA crescentica mostrou que o tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona seguida de prednisona oral, associada a ciclofosfamida intravenosa mensal, estabilizou a função renal, reduziu a proteinúria e reverteu a proliferação endocapilar e os crescentes glomerulares após 6 meses⁽¹¹⁾.

Proposta de Tratamento da Nefropatia por IgA em Adultos



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dillon JJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. **Semin Nephrol** 24: 218-24, 2004.
- Praga M, Gutierrez E, Gonzalez, *et al*: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. **J Am Soc Nephrol** 14: 1578-83, 2003.

-
3. Park HC, Xu ZG, Choi S, *et al*: Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor-beta1 in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 18: 1115-21, 2003.
 4. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, *et al*: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. **Lancet** 361: 117-24, 2003.
 5. Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC, *et al*: Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy (Cochrane Review). *In: The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
 6. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T, *et al*: Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. **Am J Kidney Dis** 41: 972-83, 2003.
 7. Pozzi C, Andreolli A, Del Vecchio L, *et al*: Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: Long results of a randomized controlled trial. **J Am Soc Nephrol** 15:157-63, 2004.
 8. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone with cytotoxics in progressive IgA nephropathy. **J Am Soc Nephrol** 13: 142-8, 2002.
 9. Maes BD, Oyen R, Claes K, *et al*: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. **Kidney Int** 65: 1842-9, 2004.
 10. Dillon JJ: Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. **J Am Soc Nephrol** 8:1739-44, 1997.
 11. Tumlin JA, Lohavichan V, Henniger R: Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. **Nephrol Dial Transplant** 18: 1321-9, 2003.

GLOMERULOPATIAS SECUNDÁRIAS

NEFRITE LÚPICA

Nova Proposta:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória multissistêmica auto-imune. O rim é um dos principais órgãos-alvo do LES. Até 60% dos pacientes adultos com LES apresentam envolvimento renal⁽¹⁾. A nefrite lúpica pode apresentar-se como a única manifestação clínica do LES ou, mais comumente, como parte de um acometimento de múltiplos órgãos. A severidade da nefrite varia muito, indo desde lesões discretas com doença subclínica a formas proliferativas difusas, com potencial de progredir para IRC terminal.

A biópsia renal é necessária para que se faça um diagnóstico preciso da nefrite lúpica, mas a sua realização ainda é motivo de controvérsias. Por ocasião do diagnóstico, encontram-se entre as indicações de biópsia: estabelecer a classe histológica (com implicações prognósticas e terapêuticas); excluir outras manifestações da doença, como a microangiopatia trombótica; determinar os índices de atividade e cronicidade da lesão; estabelecer a causa de insuficiência renal aguda coexistente, entre outras⁽²⁾.

Classificação da Nefrite Lúpica

A nefrite lúpica é subdividida em seis classes segundo a classificação da OMS (criada em 1982 e revisada posteriormente)⁽³⁾, que é a classificação atualmente mais aceita em todo o mundo (ver quadro abaixo), e baseia-se na compreensão atual da patogênese das várias formas da doença. Entretanto, em algumas situações, ao utilizá-la, surgem dificuldades de classificação, de modo que recentemente se fez uma nova proposta⁽⁴⁾, que também é apresentada a seguir, com o fim de chegar-se a uma melhor categorização dos vários tipos de nefrite lúpica. Esta segunda classificação está em fase de avaliação clínico-patológica na prática diária.

Classificação da O.M.S. (revisão de 1995)

Classe I: Glomérulos normais
Classe II: Alterações mesangiais puras
Classe III: Glomerulonefrite proliferativa segmentar e focal
Classe IV: Glomerulonefrite proliferativa difusa
Classe V: Glomerulonefrite membranosa
Classe VI: Glomerulonefrite esclerosante avançada

Revisão da classificação de glomerulonefrite em lúpus eritematoso sistêmico, publicada em 2004 (*International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis*)

Classes

I e II: envolvimento puramente mesangial (depósitos imunes mesangiais)

I - sem hiper celularidade;

II - com hiper celularidade;

III: Glomerulonefrite focal (< 50% do total de glomérulos estão acometidos), com lesões ativas ou escleróticas

IV: Glomerulonefrite difusa (50% dos glomérulos acometidos), com lesões ativas ou escleróticas

IV - S (segmentar)

IV - G (global)

V: Glomerulonefrite membranosa

VI: Glomerulonefrite esclerosante avançada

Combinações de classes deverão ser relatadas

Tratamento

A abordagem terapêutica ideal nos casos de nefrite lúpica ainda é um desafio, devido à heterogeneidade da doença quando de sua apresentação e ao curso imprevisível⁽²⁾. Embora seja incontestável que as taxas de sobrevida renal e do paciente tenham melhorado muito ao longo das últimas décadas, a nefrite lúpica tem um efeito negativo sobre a sobrevida do paciente com uma sobrevida global em 10 anos de 88 e 94% para os pacientes com e sem envolvimento renal, respectivamente. Os resultados obtidos com os regimes imunossuppressores atualmente disponíveis ainda são insatisfatórios, visto que: (1) a taxa de remissão renal após o tratamento de primeira escolha tem sido na melhor das hipóteses de 81%; (2) reativações renais ocorrem em um terço dos pacientes com nefrite lúpica, em sua maioria enquanto os pacientes ainda estão imunossuprimidos; (3) cerca de 10 a 20% (5 a 10% em estudos mais recentes) dos pacientes com nefrite lúpica evoluem para IRC terminal 5 a 10 anos após o início da doença; (4) a toxicidade relacionada ao tratamento é considerável. Por fim, numerosos fatores prognósticos vêm sendo iden-

tificados, entre os quais citaríamos: raça não-branca; condição sócio-econômica ruim; hipertensão arterial descontrolada; índices de atividade e cronicidade elevados na biópsia renal (particularmente o índice de cronicidade); déficit de função renal quando da apresentação da nefrite; má resposta ao tratamento inicial; reativações da doença renal.

No estudo Euro-Lupus, o valor preditivo positivo de uma queda de 75% na proteinúria de 24 horas com 6 meses de tratamento no que se refere à evolução renal a longo prazo foi de 90%, sugerindo que a resposta inicial pode ser um indicador da evolução a longo prazo⁽²⁾.

Objetivos Terapêuticos

O tratamento da nefrite lúpica tem por metas resultados imediatos e a longo prazo, como:

- (1) remissão da atividade renal, de modo mais rápido possível;
- (2) prevenção das reativações renais;
- (3) prevenção ou interrupção da perda crônica da função renal;
- (4) cumprimento de todos os objetivos listados, com o mínimo de toxicidade.

Além do tratamento imunossupressor, que discutiremos a seguir, são também importantes as medidas que visam ao controle rigoroso da hipertensão arterial (se presente) com medicamentos anti-hipertensivos variados, especialmente com a utilização dos agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II, tendo em vista seus efeitos antiproteinúricos e renoprotetores. Estes agentes, por outro lado, não estão recomendados nas situações onde ocorre perda aguda e importante da função renal⁽⁵⁾. Ainda no contexto de recomendações gerais, deve ser destacado o controle da obesidade e da dislipidemia, a interrupção do tabagismo e a restrição ao uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como antiinflamatórios não-esteróides⁽⁶⁾.

Esquemas de Tratamento

É preciso ter em mente que a doença é incomum e estudos multicêntricos e de longa duração são necessários para que se possa chegar a alguma conclusão no que tange à melhor terapêutica. Além disso, mais recentemente, tem ficado claro que o tratamento da nefrite lúpica consiste de uma fase de indução e de uma de manutenção e que essas fases precisam ser analisadas em separado no que se refere à droga mais adequada para cada uma.

Deve-se ainda ressaltar que a maior parte dos estudos terapêuticos iniciais em LES concentraram-se nas formas proliferativas mais graves, particularmente na classe IV; nos últimos tempos, tem-se dado mais atenção também às classes III e V; para as demais classes, encontram-se comentários isolados na literatura, mas não estudos controlados.

Nefrite Lúpica classes I e II da OMS

Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico cuja biópsia renal é compatível com a classe I da OMS, e aqueles com classe II que apresentam somente lesões mesangiais puras, têm bom prognóstico renal. De um modo geral, não necessitam de terapêutica específica para o acometimento renal, mas as manifestações extra-renais da doença devem ser tratadas⁽³⁾. Entretanto, essa posição não é unânime e alguns defendem o uso de imunossupressão na classe II no sentido de coibir a progressão para formas mais severas.

A transformação de lesões mesangiais para outra classe histológica geralmente se manifesta pelo aumento da proteinúria e atividade do sedimento urinário. Nestes casos, a re-biópsia pode ajudar a definir o tratamento mais apropriado.

Nefrite Lúpica classe III da OMS

A nefrite lúpica classe III é caracterizada pela presença de proliferação endo e/ou extracapilar em menos de 50% dos glomérulos e está comumente associada a depósitos subendoteliais. Lesões histológicas crônicas poderão estar presentes ou não. Vale a pena ressaltar que, devido ao número de glomérulos obtidos em biópsias renais, que via de regra é pequeno, é difícil determinar-se com exatidão o grau de envolvimento renal⁽⁴⁾. Talvez em grande parte por conta disso se observe variabilidade no quadro clínico dos pacientes com a classe III, desde hematúria ou proteinúria assintomáticas até síndrome nefrótica e disfunção renal⁽⁷⁾.

Em relação ao tratamento devem ser consideradas duas fases na classe III:

Glomerulonefrite focal leve caracterizada pelo acometimento em menos de 25% dos glomérulos (ausência de necrose) e função renal normal. Nesses casos, após a avaliação clínica e laboratorial, o tratamento com corticóide poderá ser realizado apenas para as manifestações extra-renais⁽⁸⁾. Nessa situação, também alguns preferem fazer uma imunossupressão mais branda para coibir a progressão para formas mais severas.

Glomerulonefrite focal severa onde 40 a 50% dos glomérulos são afetados, especialmente com presença de crescentes ou necrose. Geralmente esses pacientes apresentam importante atividade clínica e laboratorial e o tratamento será similar ao proposto para a classe IV⁽⁹⁾.

Nefrite lúpica classe IV da OMS

Ainda que vários RCTs tenham sido realizados envolvendo pacientes com a classe IV, a qualidade dos mesmos é bastante variável e eles foram desenvolvidos ao longo das três últimas décadas, apresentando uma série de problemas metodológicos. Além disso, as populações são muitas vezes diferentes, ressaltando-se a questão da raça (em alguns, há um percentual elevado de indivíduos negros, o que se associa a uma pior sobrevida renal na classe IV) e mesmo um certo número de pacientes de outras classes é observado em alguns estudos, sem considerar a heterogeneidade da doença em si, severidade do déficit de função renal e tempo de seguimento variáveis.

A seguir, relembremos alguns dos estudos mais importantes nessa área.

No estudo clínico do NIH com nefrite lúpica severa que utilizou ciclofosfamida endovenosa, Austin *et al.*⁽¹⁰⁾ constataram que apenas os pacientes que receberam ciclofosfamida endovenosa (CFF EV) em altas doses por período prolongado (e não os que receberam ciclofosfamida oral, azatioprina oral ou a combinação de ambas) tinham uma menor probabilidade de evoluir para IRC terminal comparados com os pacientes que receberam apenas corticóide oral. O regime utilizado era de CFF EV (0,75 a 1,0 g/m²), por período prolongado, prescrito mensalmente por 6 meses e depois trimestralmente até um ano após a remissão.

Análise posterior deste mesmo estudo mostrou que os regimes que incluíam ciclofosfamida (endovenosa ou oral) apresentavam resultados melhores que os que continham apenas corticóide a longo prazo. Boumpas *et al.*⁽¹¹⁾, em outro estudo, mostraram que os pacientes que tinham nefrite lúpica severa e receberam ciclofosfamida endovenosa por período prolongado (30 meses) e não os que receberam um tratamento curto (6 meses) tiveram uma probabilidade menor de dobrar a creatinina sérica comparados com os que receberam pulsos de metilprednisolona endovenosa; o tratamento curto (sem manutenção com drogas citotóxicas) também se associou a mais recidivas que o prolongado. Estudo mais recente do NIH utilizou a combinação de pulsos de metilprednisolona e de CFF EV, alcançando uma maior taxa de remissão renal do que os pulsos de metilprednisolona EV isoladamente.

No *Euro-Lupus Nephritis Trial*, os pacientes (84% brancos) com nefrite lúpica proliferativa foram alocados de forma aleatória para regimes de dose alta de CFF EV ($n = 46$; seis pulsos a intervalos mensais e dois pulsos trimestrais com doses ajustadas de acordo com a leucometria) ou de dose baixa de CFF EV ($n = 44$; um total de seis pulsos de 500 mg administrados a intervalos quinzenais), cada um dos quais seguido por tratamento com Azatioprina (AZA). Não se observou diferença entre os grupos no que se refere a falhas de tratamento ou probabilidade de perda de função renal (num seguimento de 73 meses). Os dados deste estudo sugerem que CFF EV seguida por AZA num esquema de tratamento considerado curto e de dose baixa é capaz de alcançar bons resultados a longo prazo, questionando-se entretanto se a manutenção deve ser feita com AZA, já que a taxa de reativações renais foi alta (35% com 5 anos).

O uso seqüencial das drogas citotóxicas no tratamento da nefrite lúpica severa tem sido visto como um avanço na condução da doença. Mais recentemente, tem-se proposto uma indução curta e vigorosa (poucos meses) e manutenção da remissão com administração prolongada (anos) da mesma droga citotóxica utilizada com menor freqüência (ex.: pulsos a intervalos trimestrais de CFF) ou outro imunossupressor considerado mais seguro (ex.: AZA), com o objetivo de diminuir a toxicidade sem comprometer a eficácia⁽²⁾.

Em sendo assim, alguns propõem iniciar o tratamento de nefrite lúpica (classes III ou IV) com um curso curto de CFF EV (3 a 6 meses) associado a corticóide, passando então para a fase de manutenção com AZA ou MMF. É preciso ressaltar que não se constatou até o momento uma clara vantagem do MMF sobre a AZA quando usados na fase de manutenção; mas, elas mostraram-se mais eficazes e seguras que CFF EV a longo prazo⁽¹²⁾.

Chan *et al.* relataram que MMF foi tão efetivo em induzir remissão aos 12 meses quanto 6 meses de CFF VO seguida por AZA, em estudo envolvendo pacientes asiáticos com classe IV⁽¹³⁾.

Apesar de numerosos estudos envolvendo pacientes com a classe IV terem sido realizados, os autores que publicaram metanálises de RCTs referentes a esta classe ainda são cautelosos ao tirar conclusões, pois há muitas diferenças entre os grupos estudados, por mais que se proceda a uma seleção dos mesmos. De qualquer forma, seguem de forma esquemática algumas recomendações que dizem respeito à conduta terapêutica neste grupo:

Recomendação 1

Deve-se fazer tratamento agressivo para pacientes com classe IV, utilizando-se ciclofosfamida e corticóide oral ou EV, e não azatioprina (**Grau A**).

As formas proliferativas da nefrite lúpica, não apenas a classe IV (classes III, IV, antigas Vc e Vd) são as mais graves e usualmente requerem tratamento agressivo para induzir remissão e prevenir morbidade renal significativa e mortalidade⁽³⁾.

Recomendação 2

Ciclofosfamida e corticóide são as drogas a serem utilizadas na fase de indução (**Grau A**).

Comentários - Rec.1 e 2: Devido ao evidente aumento de risco de infertilidade com esta droga, considera-se razoável que uma dose cumulativa efetiva mínima de ciclofosfamida seja usada para esse fim⁽³⁾.

Recomendação 3

Azatioprina e MMF são igualmente eficientes na fase de manutenção em classe IV (**Grau A**).

Comentários - Rec.3: Isso é o que se pôde apurar com base nos estudos realizados até o momento, mas que ainda precisam ser ampliados⁽¹²⁾.

Recomendação 4

A plasmaferese não está indicada no tratamento de pacientes com classe IV (**Grau A**).

Comentários - Rec.4: Não há evidências de benefícios com o uso de plasmaferese neste grupo de pacientes⁽³⁾.

Por fim, a nefrite lúpica classe IV tem o pior prognóstico entre as nefrites lúpicas se não for tratada, embora a sobrevida renal em 5 anos tenha melhorado significativamente durante os últimos 30 anos. Atualmente a maior parte dos pacientes tratados alcança remissão renal completa ou parcial com 12 meses e tem função renal estável com 10 anos de evolução⁽³⁾.

Nefrite lúpica classe V da OMS**Recomendação 1**^(14, 15, 16)

Pacientes com proteinúria assintomática e função renal preservada devem receber renoproteção e ser avaliados periodicamente (**Grau C**).

Comentários - Rec. 1: Remissões espontâneas parciais ou completas podem ocorrer e a função renal frequentemente permanece normal por 5 ou mais anos.

Recomendação 2^(17,18)

A combinação de ciclofosfamida e corticosteróides é superior a corticosteróides isolados na indução de remissão. Pacientes com proteinúria nefrótica e perda da função renal devem receber renoproteção e pulsos mensais de ciclofosfamida e corticosteróides em esquema semelhante à classe IV (**Grau A**).

Comentários - Rec. 2: O número de pulsos mensais pode ser reduzido, de acordo com a evolução clínico-laboratorial.

Recomendação 3⁽¹⁷⁾

Ciclosporina (4-6mg/kg/dia) associada a corticosteróides é superior aos corticosteróides isolados na indução de remissão. Pacientes com síndrome nefrótica e função renal preservada habitualmente apresentam boa resposta a esta combinação (**Grau A**).

Comentários - Rec. 3: A ciclosporina pode ser associada a baixas doses de corticosteróides (5 a 10 mg/dia), e mantida por 6 a 12 meses. O número de recidivas com ciclosporina é maior, quando comparada à ciclofosfamida.

Recomendação 4⁽¹⁹⁾

Azatioprina (2mg/kg/dia) associada a corticosteróides é eficaz na indução de remissão e pode ser alternativa ao uso de ciclosporina (**Grau C**).

Nefrite Lúpica classe VI da OMS

Na constatação da perda crônica evolutiva da função renal, havendo na biópsia renal, presença de fibrose túbulo-intersticial e/ou esclerose glomerular avançada, não estará indicada terapia imunossupressora com corticosteróides ou citostáticos (minimizando assim a toxicidade induzida pelas drogas), exceto para o tratamento de manifestações extra-renais do LES. Nesta situação, será fundamental o controle estrito da pressão arterial sistêmica, assim como das alterações metabólicas da insuficiência renal crônica.

Considerações Gerais

Por fim, diante de IRC terminal, os pacientes com LES saem-se bem em diálise, mas há evidências de que a morbidade é mais elevada naqueles que apresentam também a síndrome do anticorpo antifosfolípide, sobretudo devido a eventos trombóticos. O transplante renal é tão bem sucedido em pacientes com nefrite lúpica quanto na população geral e a recorrência da nefrite lúpica é considerada pouco freqüente, embora esta afirmativa tenha sido contestada por estudo recente.

A condução do tratamento da nefrite lúpica é muito individual e exige bastante experiência, os casos são por demais heterogêneos e alguns pontos devem ser lembrados no que se refere à resposta a tratamento:

(1) não há consenso em relação ao que seria remissão, considerando-se como uma das melhores “definições” proteinúria de 24 horas inferior a 0,5 g e número de eritrócitos inferior a 10 por campo na ausência de déficit de função renal;

(2) alguns pacientes (cerca de 20%) nunca alcançarão remissão renal, utilizando-se os esquemas atualmente disponíveis;

(3) a sobrevida do paciente e a prevenção do desenvolvimento de déficit crônico de função renal com um mínimo de toxicidade e qualidade de vida adequada são o resultado do que ocorre nas fases de remissão e de manutenção;

(4) ainda há muita discussão no que se refere às drogas mais indicadas para indução e manutenção⁽²⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cameron JS: Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413-24, 1999.
2. Houssiau FA, Vasconcelos C, Cruz D, *et al*: Immunosuppressive therapy in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 46: 2121-31, 2002.
3. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GM, *et al*: Treatment of diffuse proliferative Lupus Nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43: 197-208, 2004.
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al*: International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65 (2): 521-30, 2004.
5. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, *et al*: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-63, 1997.
6. Oraga M: Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 61: S18-S22, 2002.
7. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, *et al*: Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int*, 59:2156-63, 2001.
8. Schwartz MM, Karvala KS, Corwin H, Lewis EJ: Prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 32:274, 1987.
9. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, *et al*: Long-term follow-up of lupus nephritis: a study based on the WHO classification. *Am J Med* 83:877-85, 1987.
10. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, *et al*: Therapy of lupus nephritis—Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-9, 1986.
11. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, *et al*: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-5, 1992.
12. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, *et al*: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 4: 350; 971-80, 2004.
13. Chan TM, Li FK, Tang CSO, *et al*: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-62, 2000.
14. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, *et al*: Lupus membranous nephropathy: Long-term outcome. *Clin Nephrol* 39:175-82, 1993.
15. Donadio JV Jr, Burgess JH, Holley KE: Membranous lupus nephropathy: A clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)* 56:527-31, 1977.
16. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, *et al*: Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:299-305, 1996.
17. Austin HA, Vaughan EM, Boumpas DT, *et al*: Lupus membranous nephropathy: Controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide, and cyclosporine A (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 11:A439, 2000.
18. Moroni G, Maccario M, Banfi G, *et al*: Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 31:681-6, 1998.
19. Mok CC, Ying KY, Lau CS, *et al*: Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: An open-label trial. *Am J Kidney Dis* 43:269-76, 2004.

GLOMERULOPATIAS SECUNDÁRIAS A INFECCÕES VIRAIS

Glomerulopatias secundárias a hepatites virais

Hepatite C

Existe associação entre hepatite C e glomerulopatia. A doença renal pode se manifestar por diferentes padrões histológicos:

- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I crioglobulinêmica
- Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I
- Glomerulonefrite membranosa
- Glomerulonefrite fibrilar
- Glomerulonefrite imunotactóide

Os 3 primeiros são os tipos mais comuns, enquanto as glomerulonefrites fibrilar e imunotactóide são muito raras. A hepatite C é a principal causa de crioglobulinemia mista, vasculite sistêmica que se manifesta por púrpura palpável, glomerulopatia e hipocomplementemia. Habitualmente há uma coexistência com glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I, e o HCV pode ser detectado nos crioprecipitados. A glomerulonefrite associada a crioglobulinemia mista apresenta algumas diferenças em relação à glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I não crioglobulinêmica, como presença de trombos intraluminais, proliferação endocapilar acentuada, imunofluorescência positiva para IgM nas alças capilares e padrão de impressão digital à microscopia eletrônica. Habitualmente há queda nos níveis de complemento, acentuada para C4 e discreta para C3.

A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I sem crioglobulinemia pode ser induzida pela hepatite C, e também se associa a hipocomplementemia.

A glomerulonefrite membranosa também pode ser induzida por hepatite C, que deve ser pesquisada mesmo nos casos de doença aparentemente primária. Os níveis de complemento tendem a ser normais e crioglobulinas ou fator reumatóide não são detectados.

Tratamento da glomerulopatia associada a HCV

Tratamento de escolha: -interferon

Recomendação 1^(1,2)

O tratamento de primeira escolha é -interferon (2a ou 2b) na dose de 3.000.000 UI SC 3 vezes por semana durante 12 meses para portadores do genótipo 1, e durante 6 meses para portadores dos outros genótipos, independente da função renal (**Grau A**).

Comentários - Rec. 1: Se for determinado que a doença hepática não é indicação para a terapia antiviral, a decisão de tratamento da glomerulopatia deverá se basear na relação entre o benefício para a doença renal e o risco potencial das drogas antivirais. Nesse caso, deverá ser indicado o tratamento para doença renal moderada a severa (síndrome nefrótica, creatinina elevada, comprometimento túbulo-intersticial à biópsia ou doença progressiva). O tratamento dos portadores de genótipo 1 deverá ser interrompido com 3 meses se não houver resposta virológica nesse período. O índice de recidiva após a suspensão do tratamento é elevado. Deve-se ressaltar que esse tratamento indicado como primeira escolha deve ser instituído para pacientes sem indicação para tratamento da doença hepática e com indicação de tratamento da doença renal, conforme descrito acima. Estudos recentes mostram superioridade de -interferon peguilado em relação ao -interferon no tratamento da hepatite C, entretanto, não há estudo clínico controlado e randomizado com esta droga em relação às glomerulopatias. Este fato, associado à recomendação de não usar -interferon peguilado em clearance de creatinina < 50 ml/min/1,73m², achado comum nas glomerulopatias associadas à hepatite C, coloca -interferon como droga de 1ª escolha para tratamento isolado das glomerulopatias quando não houver indicação de tratamento da hepatopatia. Caso haja indicação de tratamento da hepatopatia, este deverá seguir o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Hepatites Virais (Portaria do Ministério da Saúde No. 863 de 04/11/2002 para hepatite C)".

Recomendação 2^(3, 4, 5, 6, 7)

Pacientes não respondedores ou com recidiva após a interrupção devem ser tratados com -interferon peguilado + ribavirina se apresentarem clearance de creatinina > 50 ml/min/1,73m² (**Grau C**). As doses e duração de tratamento são: -interferon peguilado (1,5 mcg/kg/semana SC para -2b e 180 mcg/semana SC para -2a) + ribavirina (1200mg/dia dividido em 2 doses por 12 meses para genótipo 1 e 1000mg/dia dividido em 2 doses por 6 meses para os outros genótipos).

Comentários - Rec. 2: O -interferon peguilado apresenta meia-vida prolongada, e a eliminação da ribavirina está prejudicada em pacientes com clearance rebaixado. Portanto estão contra-indicados em pacientes com clearance de creatinina < 50 ml/min/1,73m². O tempo de tratamento é o mesmo citado na recomendação 1.

Recomendação 3⁽⁸⁾

Rituximab (anti-CD20) para casos sem resposta adequada ao tratamento com interferon está em investigação. Estudos preliminares mostraram benefício. A dose usada foi de 375mg/m² nos dias 1, 8, 15, e 22 (**Grau D**).

Recomendação 4^(9, 10)

Em doença sistêmica severa (insuficiência renal grave, envolvimento neurológico, vasculite necrotizante) a terapia antiviral deve ser retardada por 2 a 4 meses e a doença deve ser tratada inicialmente com plasmaferese (3 litros 3 vezes por semana) e, em seguida, iniciada terapia

imunossupressora: metil-prednisolona (7-15 mg/kg/dia) até um máximo de 1g/dia por 3 dias, seguida de prednisona (1 mg/kg/dia) por 1 mês, reduzindo-se gradualmente nos próximos 2 a 4 meses e ciclofosfamida (2 mg/Kg/dia) por 2 a 4 meses para prevenir a formação de anticorpos (**Grau D**).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, *et al*: Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. **N Engl J Med** 330:751-6, 1994.
- Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, *et al*: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. **Kidney Int** 46:1700-4, 1994.
- Misiani R, Bellavita P, Baio P, *et al*: Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alfa and ribavirin. **Nephrol Dial Transplant** 14:1558-60, 1999.
- Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, *et al*: Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. **J Rheumatol** 27:2172-8, 2000.
- Jefferson JA, Johnson RJ: Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. **Semin Nephrol** 20:286-92, 2000.
- Loustaud-Ratti VV, Liozon E, Karaaslan H, *et al*: Interferon alpha and ribavirin for membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C infection. **Am J Med** 113:516-9, 2002.
- Alric L, Plaisier E, Thebault S, *et al*: Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. **Am J Kidney Dis** 2004; 43:617-23.
- Zaja F, De Vita S, Russo D, *et al*: Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. **Arthritis Rheum** 46:2252-4, 2002.
- Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. **J Am Soc Nephrol** 7:367-86, 1996.
- D'Amico G: Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. **Kidney Int** 54:650-71, 1998.

Hepatite B

A associação entre hepatite B e diversas formas de doença renal está bem estabelecida. As principais formas descritas são:

- Glomerulonefrite membranosa
- Glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I
- Nefropatia por IgA
- Poliarterite nodosa

Tratamento da glomerulopatia associada a HBV

Tratamento de escolha: -interferon

Recomendação 1^(1, 2, 3, 4)

O tratamento de primeira escolha é -interferon (-2a ou -2b) (**Grau C**).

A dose recomendada é de 5.000.000 UI SC 6 vezes/semana (dose total de 30.000.000 UI/semana) por um período de 16 semanas

Comentários - Rec. 1: Se for determinado que a doença hepática não é indicação para a terapia antiviral, a decisão de tratamento da glomerulopatia deverá basear-se na relação entre o benefício para a doença renal e o risco potencial das drogas antivirais. Nesse caso, deverá ser indicado o tratamento para doença renal moderada a severa (síndrome nefrótica, creatinina elevada, comprometimento túbulo-intersticial à biópsia ou doença progressiva). -interferon parece ser mais efetivo em crianças e em pacientes de áreas não-endêmicas. Em pacientes de áreas endêmicas, tem pouco benefício. Deve-se ressaltar que esse tratamento indicado como primeira escolha deve ser instituído para pacientes sem indicação de tratamento da doença hepática e com indicação de tratamento da doença renal, conforme descrito acima. Caso haja indicação de tratamento da hepatopatia, este deverá seguir o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Hepatites Virais (Portaria do Ministério da Saúde No. 860 de 04/11/2002 para hepatite B".

Recomendação 2

A eficácia de lamivudine, droga antiviral usada no tratamento da hepatite B, ainda não foi demonstrada na evolução da doença renal, portanto não está indicada para esta finalidade isolada até o momento.

Comentários - Rec. 2: Lamivudine é droga antiviral eficaz para o tratamento da hepatopatia. Caso haja indicação para o tratamento da doença hepática, poderá ser usado, salvo contra-indicações.

Recomendação 3

Corticosteróides e imunossupressores não devem ser utilizados nas glomerulopatias associadas ao HBV.

Recomendação 4 ^(5,6)

Em pacientes com vasculite ativa, pode-se considerar a plasmaferese e o uso de corticosteróides e imunossupressores por curto período para controle do processo inflamatório (**Grau D**).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie A, *et al*: Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: Treatment with recombinant human alpha-interferon. **Ann Intern Med** 111:479-83, 1989.
2. Lin CY: Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. **Kidney Int** 47:225-30, 1995.
3. Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, *et al*: Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. **Gastroenterology** 109:540-6, 1995.
4. Abbas NA, Pitt MA, Green AT, Solomon LR: Successful treatment of hepatitis B virus (HBV)-associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. **Nephrol Dial Transplant** 14:1272-5, 1999.
5. Guillemin L, Lhote F, Cohen P, *et al*: Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-terms observation of 41 patients. **Medicine (Baltimore)** 74:238-44, 1995.
6. Guillemin L, Lhote F, Sauvaget F, *et al*: Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. **Ann Rheum Dis** 53:334-40, 1994.

GLOMERULOPATIA ASSOCIADA AO HIV

AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) ou a condição de portador do vírus da imunodeficiência humana adquirida freqüentemente estão relacionadas com nefropatia. A forma histológica associada primariamente ao HIV é a glomeruloesclerose segmentar e focal; em geral, apresenta-se como proteinúria de níveis variáveis ou mesmo síndrome nefrótica e evolui rapidamente para insuficiência renal. Entretanto, o HIV pode associar-se a muitas outras nefropatias, incluindo insuficiência renal aguda devida a hipotensão, sepsis ou uso de medicamentos, nefrolitíase devido ao uso de indinavir, nefrite intersticial por citomegalovírus ou uso de drogas, várias glomerulopatias, dentre outras. Entre as doenças glomerulares, citam-se glomerulonefrite pós-infecciosa, glomerulonefrite membranosa decorrente de hepatites B, C ou sífilis associadas, glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I decorrente de hepatites B ou C associadas, glomerulonefrite por imunocomplexos de IgA e glomerulonefrite lupus-like, entre outras.

Tratamento da glomerulopatia associada ao HIV**Recomendação 1** ^(1, 2, 3, 4)

A terapia anti-retroviral combinada pode retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV (**Grau C**). Considerando-se que esta é a terapia padrão para a doença primária, deve ser considerada como tratamento de primeira escolha.

Comentários - Rec. 1: A indicação de introdução da terapia anti-retroviral combinada deve ser feita com base na evolução da doença primária, em conjunto com especialista.

Recomendação 2 ^(5, 6, 7)

Inibidores da ECA reduzem a proteinúria e retardam a evolução da nefropatia associada ao HIV (**Grau C**). Considerando-se o baixo grau de toxicidade destas drogas, devem ser usados, exceto se houver contra-indicações.

Recomendação 3^(8, 9, 10)

Corticosteróides podem reduzir a proteinúria e retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV (**Grau C**). Entretanto, sua utilização deve ser evitada, e o risco de contrair infecções avaliado em relação à possível melhora da função renal.

Recomendação 4⁽¹¹⁾

Ciclosporina pode reduzir a proteinúria e retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV (**Grau D**). Entretanto, o índice de recorrência com sua suspensão é elevado e há poucos estudos. Sua utilização deve ser evitada, e o risco de contrair infecções avaliado em relação à possível melhora da função renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, *et al*: Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. **N Engl J Med** 344:1979-84, 2001.
2. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, *et al*: Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. **Clin Nephrol** 57:336-41, 2002.
3. Wali RK, Drachenberg C, Papadimitriou JC, *et al*: HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. **Lancet** 352:783-4, 1998.
4. Betjes MG, Verhagen DW: Stable improvement of renal function after initiation of highly active anti-retroviral therapy in patients with HIV-1-associated nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 17:1836-9, 2002.
5. Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. **J Am Soc Nephrol** 8:1140-6, 1997.
6. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO: Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. **Am J Kidney Dis** 28:202-8, 1996.
7. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB: Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. **Kidney Int** 64:1462-71, 2003.
8. Smith MC, Pawar R, Carey JT, *et al*: Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. **Am J Med** 97:145-51, 1994.
9. Smith MC, Austen JL, Carey JT, *et al*: Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. **Am J Med** 101:41-8, 1996.
10. Eustace JA, Nuermberger E, Choi M, *et al*: Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. **Kidney Int** 58:1253-60, 2000.
11. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, *et al*: Nephrotic syndrome associated with acquired immune deficiency syndrome in children. **J Pediatr** 119:710-6, 1991.

GLOMERULOPATIAS ASSOCIADAS A DOENÇAS PARASITÁRIAS***Nefropatia associada à esquistossomose***

A esquistossomose é uma das grandes endemias brasileiras. Causada pelo *Schistosoma mansoni* (única espécie encontrada no Brasil), infecta cerca de três milhões de indivíduos. Apesar de estarmos vivenciando uma queda no número de pacientes infectados, bem como uma redução das formas graves, estima-se que ainda haja 30 milhões de brasileiros expostos ao risco de contrair esta doença⁽¹⁾.

A maioria dos portadores desenvolve a forma benigna e assintomática, mas em 2 a 6% dos casos, podem ser observadas as formas hepato-esplênica ou hepato-intestinal, com graus variados de eosinofilia, anemia e trombocitopenia⁽²⁾. O método de diagnóstico

mais utilizado é a pesquisa de ovos do parasita nas fezes^(3,4). Testes sorológicos para a detecção de anticorpos podem ser realizados, entretanto eles não diferenciam entre infecção antiga e recente. Com esta limitação a detecção de proteínas do *Schistosoma* de fase aguda, como CAA (*circulating anodic antigen*) e CCA (*circulating cathodic antigen*), pode ser útil^(5,6).

Todos os pacientes com formas ativas da parasitose (presença de ovoposição) ou com formas avançadas deverão ser tratados. No Brasil, a droga de escolha é a oxamniquina, podendo ser substituída pelo praziquantel nos casos de resistência⁽⁷⁾.

A incidência global de glomerulopatia relacionada à esquistossomose é de 5% e, em indivíduos com a forma hepato-esplênica, esta incidência se eleva para 15%⁽⁸⁾. Mesmo após a introdução do tratamento com oxamniquina, Correia *et al*. demonstraram que a prevalência do envolvimento renal não se modificou: 11,4% no período

pré e 12,9% no pós-tratamento⁽⁹⁾. Acredita-se que a injúria renal inicial seja secundária ao depósito de imunocomplexos (IC) circulantes, ou formados *in situ*, pois já foi demonstrada a presença de antígenos derivados do parasita ou de seus ovos em glomérulos humanos⁽¹⁰⁾. Outro fator a ser considerado na progressão da doença renal é o grau de hipertensão portal na forma hepato-esplênica. Sabe-se que, nesses casos, a remoção dos IC pelas células Kupffer está dificultada e isto favorece a oferta desses IC para o rim. Entretanto, a carga parasitária e a duração da infecção são importantes, já que a glomerulopatia também aparece na forma hepato-intestinal^(10,11).

Vêm sendo relatadas na literatura brasileira cinco formas histológicas renais no acometimento da esquistossomose: glomerulonefrite proliferativa mesangial (GNPM), glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I (GNMP), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulopatia membranosa (GPM) e doença de lesões mínimas (DLM). Provavelmente a GNPM é a forma mais precoce e mais freqüente, seguida pela GNMP, favorecendo a hipótese do mesângio como alvo inicial. A imunofluorescência é inespecífica e segue os padrões das formas primárias^(8,12,13). A apresentação clínica é variável, sendo a glomerulopatia assintomática em até 35% dos pacientes. Entretanto, como o diagnóstico é realizado de forma tardia, síndrome nefrótica, hipertensão arterial,

e hipocomplementemia são achados comuns⁽¹⁴⁾. Tem-se sugerido que, na época do diagnóstico, a glomerulopatia já se encontra em fase avançada com predominância dos mecanismos não-imunológicos de progressão da doença renal. Corroborando esta hipótese, Sobh *et al.* não encontraram benefício na resposta clínica e histológica ao avaliarem 25 pacientes que utilizaram medicação antiparasitária⁽¹¹⁾. Martinelli *et al.*⁽¹⁵⁾ não observaram resposta terapêutica com drogas imunossupressoras ou antiparasitárias em 21 pacientes com esquistossomose hepato-esplênica e GNMP. O curso clínico foi semelhante à forma idiopática com evolução para insuficiência renal em quase 80% dos casos. Em relação à GESF, o mesmo grupo acompanhou 15 pacientes com a forma hepato-esplênica e observou resposta a corticóide em 30% dos casos. A presença de hipertensão arterial ou insuficiência renal na época do diagnóstico e a persistência de síndrome nefrótica associaram-se à progressão da doença renal⁽¹⁶⁾.

Recomendações

- | |
|---|
| <p>1 - Pacientes com a forma hepato-esplênica e GNMP apresentam resposta insatisfatória a imunossupressão e/ou antiparasitários (Grau D)^(11,15)</p> <p>2 - Pacientes com a forma hepato-esplênica e GESF podem beneficiar-se com o uso de corticóide (Grau D)⁽¹⁶⁾</p> |
|---|

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DATASUS. Ministério da Saúde.
- Andrade ZA, Van Marke E: Schistosomal glomerular disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 82:25-29, 1987.
- Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, *et al.* Schistosomiasis. **N Engl J Med** 346:1212-20, 2002.
- Elliott DE: Schistosomiasis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Gastroenterol Clin North Am** 25:599-625, 1996.
- Deelder AM, Qian ZL, Kreamsner PG, *et al.* Quantitative diagnosis of Schistosoma infections by measurement of circulating antigens in serum and urine. **Trop Geogr Med** 46:233-8, 1994.
- van Lieshout L, Polderman AM, Deelder AM: Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of the circulating antigens CAA and CCA, in particular in individuals with recent or light infections. **Acta Trop** 77:69-80, 2000.
- Chehter L, Cabeça M. Parasitoses intestinais. *In*: Prado FC, Ramos J, Valle JR. **Atualização Terapêutica**. São Paulo, Artes Médicas, 2003. pp. 444-6.
- Nussenzweig I, De Brito T, Carneiro CRW, Silva AMG: Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. **Nephrol Dial Transplant** 17:4-7, 2002.
- Correia EIS, Martinelli R, Rocha H: Está desaparecendo a glomerulopatia da esquistossomose mansônica? **Rev Soc Bras Med Trop** 30:341-3, 1997.
- Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. **Kidney Int** 44:1-12,1993.
- Sobh MA, Moustafa FE, El-Housseini F: Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. **Kidney Int** 31:1006-11, 1987.
- De Brito T, Gunji J, Camargo ME, *et al.* Advanced kidney disease in patients with Manson's schistosomiasis. **Rev Inst Med Trop S Paulo** 12:225-35, 1970.
- Houba V: Experimental renal disease due to schistosomiasis. **Kidney Int** 16:30-43, 1979.
- Martinelli R, Silveira MA, Rocha H. Glomerulonefrites associadas a infestações parasitárias. *In*: Soares V, Alves MAR, Barros RT. **Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento**. São Paulo, Sarvier, 1999, pp. 206-16.
- Martinelli R, Noblat ACB, Brito E, Rocha H: Schistosoma mansoni-induced mesangiocapillary glomerulonephritis: Influence of therapy. **Kidney Int** 35:1227-33, 1989.
- Martinelli R, Pereira LJC, Brito E, Rocha H: Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Nephrol** 69:131-4, 1995.

NEFROPATIA DIABÉTICA

Cerca de 20% a 30% dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) evoluem com nefropatia. No diabetes tipo 2 (DM2) uma fração menor desenvolve insuficiência renal crônica terminal (IRCT), entretanto devido a maior prevalência em relação ao diabetes tipo 1 (DM1), esses pacientes constituem 50% do grupo de diabéticos em diálise⁽¹⁾. Esta patologia tem-se tornado a principal causa de IRCT nos Estados Unidos e Europa e a segunda causa no Brasil⁽²⁾. Entretanto, a instituição de medidas rígidas como controle da glicemia, da pressão arterial, dos lipídeos, somada a um estilo de vida adequado sem fumo ou álcool e à prática de atividade física regular poderá modificar de modo favorável a evolução natural da nefropatia diabética⁽³⁾.

Podemos reconhecer três fases clínicas da nefropatia diabética: (1) nefropatia incipiente caracterizada pela presença de albumina na urina de 24 horas entre 30 e 200 mg; (2) nefropatia clínica com proteinúria, inclusive de nível nefrótico; (3) insuficiência renal.

Sem intervenções específicas, 80% dos pacientes portadores de DM1 com microalbuminúria evoluirão para nefropatia clínica e hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 50% destes, num prazo de 10 anos, apresentarão IRCT (3). Em relação ao DM2, a nefropatia clínica se desenvolverá em 20 a 40% dos casos, sendo que 20% destes também apresentarão IRC terminal^(4,5).

Controle Glicêmico

No estudo *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT)⁽⁶⁾, o controle glicêmico em pacientes com DM1 foi responsável pela redução em 39% da ocorrência de microalbuminúria e 54% de proteinúria. Nos pacientes com DM2, o estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostrou, após um melhor controle glicêmico, taxas reduzidas de retinopatia, neuropatia e nefropatia. Com 12 anos de observação, houve uma redução em 33% no desenvolvimento de microalbuminúria⁽⁷⁾. Metas mais rígidas, isto é, hemoglobina glicosilada < 6%, vêm sendo testadas no estudo ACCORD⁽⁸⁾, com o intuito de avaliar os riscos e os benefícios desta estratégia.

Recomendações^(3,9)

- 1 - A redução da hemoglobina glicosilada diminui complicações microvasculares e neuropatia no diabetes (**Grau A**);
- 2 - Meta de hemoglobina glicosilada < 7% deve ser alcançada (**Grau B**);
- 3 - Metas mais rígidas - com hemoglobina glicosilada < 6% - podem ser consideradas em pacientes individuais (**Grau B**);
- 4 - A redução da hemoglobina glicosilada diminui o risco de infarto agudo do miocárdio e morte cardiovascular (**Grau B**);
- 5 - Metas menos rígidas podem ser apropriadas para pacientes com história de hipoglicemia severa, idosos e crianças muito novas (**Grau D**).

Controle Pressórico

No DM1, a hipertensão é usualmente secundária à nefropatia, manifestando-se em paralelo com a microalbuminúria. No DM2, ela está presente em 30% dos pacientes na época do diagnóstico de diabetes e apresenta etiologia variável podendo ser essencial, secundária à nefropatia ou fazer parte da síndrome plurimetabólica⁽¹⁰⁾.

Tanto a hipertensão sistólica como a diastólica aceleram a progressão da nefropatia e o tratamento agressivo é capaz de reduzir a albuminúria, a velocidade de queda da filtração glomerular, a mortalidade e a necessidade de diálise⁽¹¹⁾. Em um intervalo de 16 anos, o controle pressórico diminuiu a mortalidade de 94% para 45% e a necessidade de diálise de 73% para 31% em pacientes com DM1 e nefropatia já instituída⁽³⁾.

A terapia anti-hipertensiva com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em DM1, atingindo níveis de pressão sistólica e diastólica inferiores a 130 e 80 mmHg, respectivamente, determina um benefício seletivo em relação a outras classes de drogas. Observa-se um retardo na progressão de micro para macroalbuminúria, uma lentificação no declínio da taxa de filtração glomerular nos pacientes já com nefropatia clínica e uma redução nos riscos de doença cardiovascular^(12,13). No estudo UKPDS, o controle pressórico se acompanhou de um benefício ainda maior que o controle glicêmico com redução de 37% da ocorrência de qualquer complicação microvascular no DM2⁽⁷⁾. Ainda não existem comparações adequadas entre o IECA e o antagonista do receptor da angiotensina (BRA), entretanto no DM2 o uso de BRA diminuiu a taxa de progressão da nefropatia incipiente para a nefropatia clínica e desta para a IRC terminal^(14, 15, 16).

Recomendações^(3,1)

- 1 - Para diminuir o risco e/ou retardar a progressão da nefropatia, deve-se otimizar o controle da pressão arterial (**Grau A**);
- 2 - Nos pacientes hipertensos com DM1 e qualquer grau de albuminúria, IECA reduz a progressão da doença renal (**Grau A**);
- 3 - Nos pacientes hipertensos com DM2 e microalbuminúria, IECA e BRA reduzem a progressão da doença renal (**Grau A**);
- 4 - Nos pacientes hipertensos com DM2, proteinúria e creatinina > 1,5 mg/dL, BRA reduz a progressão da doença renal (**Grau A**);
- 5 - Nos pacientes com intolerância para estas drogas, considerar o uso de -bloqueadores, diuréticos ou bloqueadores de cálcio não-dihidropirídínicos (**Grau E**).

Controle Lipêmico

Pacientes portadores de diabetes apresentam uma maior prevalência de anormalidades lipídicas, o que contribui como fator de risco independente para DCV⁽¹⁸⁾. Estudos objetivando níveis de LDL-colesterol < 100 mg/dl, de HDL-colesterol > 40 mg/dl e de triglicérides < 150 mg/dl alcançaram reduções significativas nos eventos coronarianos e cerebrovasculares⁽¹⁹⁾. A terapia farmacológica deve ser iniciada após e, em alguns casos de maior risco, em conjunto com intervenções para o controle glicêmico e nutricional, a redução de peso, o não uso de fumo ou álcool. A escolha da droga dependerá do tipo de alteração encontrada, podendo ser realizada com estatinas, fibratos, ácido nicotínico. Vale a pena ressaltar que a terapia combinada pode ser útil em alguns casos, entretanto o risco de eventos adversos, como miosite, pode estar aumentado, especialmente nos pacientes diabéticos com insuficiência renal^(20,21). A elevação dos níveis lipídicos contribui para o desenvolvimento de glomerulosclerose; entretanto, na nefropatia diabética, este achado não se encontra tão bem caracterizado. Um estudo prospectivo, em pacientes com DM1 e HAS, associou níveis elevados de colesterol com progressão da doença renal⁽²²⁾. Também há evidências de que em diabéticos normotensos com microalbuminúria, o controle lipêmico com sinvastatina é responsável por queda de até 25% na excreção de albumina⁽²³⁾.

Recomendações⁽²⁴⁾

- 1- Controle glicêmico, diminuição Da ingesta de gorduras saturadas e do peso, aumento da atividade física, o não uso de fumo ou álcool, melhoram o perfil lipêmico em pacientes portadores de diabetes em geral (**Grau A**);
- 2- Deve-se iniciar terapia farmacológica se as metas de redução dos lipídeos não foram alcançadas após as medidas acima (**Grau A**);
- 3- A redução do LDL-colesterol para níveis abaixo de 100 mg/dL está associada com diminuição dos eventos cardiovasculares (**Grau A**);
- 4- A redução dos triglicérides e o aumento do HDL-colesterol estão associados com a diminuição dos eventos cardiovasculares em diabéticos com DCV clínica (**Grau A**).

Uso de IECA/BRA em pacientes diabéticos normotensos com albuminúria

Todo paciente diabético com excreção urinária de albumina normal deverá ser rigorosamente tratado em relação ao controle glicêmico, ao controle pressórico e ao estilo de vida, a fim de reduzir o risco de evolução para a fase de nefropatia incipiente. Em relação aos pacientes com DM1, normotensos, sem microalbuminúria, ainda não há evidências suficientes para se recomendar a utilização de IECA ou BRA. Entretanto, em pacientes portadores de DM1, normotensos, com microalbuminúria, a utilização de IECA se mostrou eficaz em diminuir a excreção de albumina quando comparada ao placebo^(25,26, 27,28,29). Em relação ao DM2, a microalbuminúria não é um preditor tão eficaz de nefropatia como no DM1. Nesses pacientes, a nefropatia clínica ocorreu em 22 a 42%, mas observou-se uma alta frequência de morte por DCV. Em muitos casos ela está presente no momento do diagnóstico de diabetes e é geralmente devido a outros fatores como aterosclerose^(30,31). Entretanto, Ravid *et al.* demonstraram que apenas 12% dos pacientes em uso de IECA progrediram para nefropatia clínica em relação a 42% no grupo placebo⁽¹³⁾. Pelo risco aumentado de nefropatia e de DCV, a utilização de IECA ou BRA deve ser encorajada em todo paciente diabético com microalbuminúria^(13,32).

Recomendações

- 1- Todo paciente com DM1, normotenso, com microalbuminúria, deverá receber além do tratamento convencional, IECA (**Grau A**);
- 2- Todo paciente com DM2, normotenso, com microalbuminúria, deverá receber além do tratamento convencional, IECA (**Grau A**).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeFronzo RA: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 3:510-64, 1995.
2. Pinto FM, Anção MS, M & Ferreira SRG: Contribuição da nefropatia diabética para a insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. *J Bras Nefrol* 19:256-63, 1997.
3. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27(S1):S79-83, 2004.
4. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353:617-22, 1999.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-93, 2003.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 47:1703-20, 1995.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.

8. Halimi S, Charpentier G, Grimaldi A, *et al.* Effect on compliance, acceptability of blood glucose self-monitoring and HbA(1c) of a self-monitoring system developed according to patients wishes. The ACCORD study. **Diabetes Metab** 27:681-7, 2001.
9. American Diabetes Association: **Diabetes Care** 27(S1):S15-35, 2004.
10. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. **Diabetes Care** 25:134-47, 2002.
11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, *et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. **Am J Kidney Dis** 36:646-61, 2000.
12. The ACE inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all type 1 diabetic microalbuminuric patients receive ACE inhibitors? A meta-regression analysis. **Ann Intern Med** 134:370-9, 2001.
13. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 156:286-9, 1996.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Engl J Med** 345:851-60, 2001.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med** 345:861-9, 2001.
16. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med** 345: 870-8, 2001.
17. American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes. **Diabetes Care** 27(S1):S65-7, 2004.
18. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). **Diabetes Care** 21:160-78, 1998.
19. Tumer RC, Millns H, Neil HA, *et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). **BMJ** 316:823-8, 1998.
20. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatina in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet** 361:2005-16, 2003.
21. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **JAMA** 285:2486-97, 2001.
22. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia – a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. **Kidney Int** 45:S125-31, 1994.
23. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. **Diabetes Care** 20:1891-5, 1997.
24. American Diabetes Association: Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes. **Diabetes Care** 27(S1):S68-71, 2004.
25. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. **JAMA** 271:275-9, 1994.
26. The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. **Diabetol** 39:587-93, 1996.
27. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 311:89-93, 1984.
28. Parving H-H, Oxenbol B, Svendsen PAA, *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. **Acta Endocrinol** 100:550-5, 1982.
29. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** 1:1430-2, 1982.
30. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. **N Engl J Med** 310:356-60, 1984.
31. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, *et al.* Assessing risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion rate in untimed urine specimen. **Arch Intern Med** 151:1761-5, 1991.
32. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S: Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. **Hypertension** 35:898-903, 2000.

GLOMERULOPATIA E AMILOIDOSE

Aproximadamente 10% dos pacientes com síndrome nefrótica idiopática acima da idade de 60 anos apresentarão amiloidose na biópsia renal⁽¹⁾. A principal manifestação clínica da doença é o envolvimento renal; outras manifestações incluem insuficiência cardíaca congestiva relacionada à cardiomiopatia restritiva, hepatosplenomegalia e neuropatia periférica⁽²⁾. Embora o diagnóstico de amiloidose AL seja mais comumente feito pela detecção de paraproteína anormal através de imunofixação (em soro ou urina), documentação de discrasia de

células plasmáticas na medula óssea continua a ser útil em 10 a 15% dos pacientes que não apresentam uma paraproteína detectável no soro ou urina⁽²⁾. A amiloidose AA é observada em alguns pacientes com níveis elevados de proteína amilóide A sérica circulante em estados inflamatórios^(3,4). Na biópsia renal, as fibrilas amilóides têm 10 a 12 nm, quando observadas por microscopia eletrônica, e diferem de outros tipos de fibrilas, como as das glomerulonefrites fibrilares e imunotactóides^(5,6).

A terapia convencional com agentes alquilantes, dirigida a depletar o clone de células plasmáticas produtor de cadeias leves, tem melhorado a sobrevida de pacientes

com amiloidose AL, especialmente daqueles que alcançam uma resposta hematológica, embora as taxas de sobrevida ainda sejam baixas (apenas 50% em 1 ano) (2). Transplantes de medula óssea e de células-tronco têm sido úteis em pacientes selecionados (1,2). Em uma revisão de pacientes em um centro único, 65 pacientes com amiloidose AL com > 1 g/dia de proteinúria foram tratados com quimioterapia ablativa seguida por transplante autólogo de células-tronco sangüíneas (7). A sobrevida foi de aproximadamente 75% em 1 ano e > 50% em 2 anos naqueles que tiveram uma boa resposta renal e esta era mais provável entre os pacientes com uma resposta hematológica completa. De um modo geral, os aspectos que mais se associaram com uma melhor sobrevida do paciente foram ser mais jovem, ter menos do que três sistemas do organismo acometidos e ser capaz de tolerar doses mais elevadas de terapia ablativa. Em sendo assim, considera-se hoje que, para os pacientes mais jovens com amiloidose AL e envolvimento renal predominante, o transplante de células-tronco é uma opção terapêutica

razoável, mesmo para pacientes com IRC terminal.

Uma nova terapia promissora corresponde ao uso de droga que reduz especificamente os níveis circulantes do componente amilóide P, permitindo a dissolução das fibrilas amilóides existentes, *in vitro* e em animais experimentais (8). Este recurso terapêutico encontra-se em investigação em humanos. Tal tratamento, se bem sucedido, tem a potencialidade de atuar não apenas na prevenção da deposição de novo material amilóide, mas também na resolução de depósitos já existentes e, eventualmente, possibilitar a reversão do dano aos órgãos-alvo (8).

Em amiloidose AA, terapia intensiva direcionada à reversão do estado inflamatório pode associar-se a uma melhora significativa das manifestações renais. Isso tem sido visto em pacientes com artrite reumatóide que foram tratados com pulsoterapia com ciclofosfamida (9). Em raros casos, envolvimento renal e síndrome nefrótica têm sido vistos em amiloidose AA associada a certos tumores sólidos (10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwimmer J, Joseph R, Appel GB: Amyloid, fibrillary GO, and other deposition diseases. *In*: Brady H, Wilcox C. **Therapy in Nephrology and Hypertension**. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003, pp. 253–60.
2. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzier A: Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. **Kidney Int** 61: 1–9, 2002.
3. Cunnane G: Amyloid proteins in the pathogenesis of AA amyloidosis. **Lancet** 358: 4–5, 2001.
4. Gillmore J, Lovat L, Pearsey M, *et al*: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentrations of serum amyloid A protein. **Lancet** 358: 24–9, 2001.
5. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, *et al*: Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. **Kidney Int** 63: 1450–61, 2003.
6. King JA, Culpepper RM, Corey GR, *et al*: Glomerulopathies with fibrillary deposits. **Ultrastruct Pathol** 24: 15–21, 2000.
7. Dember LM, Sanchorawala V, Seldin DC, *et al*: Effect of doseintensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. **Ann Intern Med** 134: 746–53, 2001.
8. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, *et al*: Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. **Nature** 417: 254–9, 2002.
9. Chevrel G, Jenvrin C, McGregoe B, *et al*: Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: A cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. **Rheumatology (Oxford)** 40: 821–5, 2001.
10. Jaakkola H, Tonroth T, Groop P, Honkanen E: Renal failure and nephrotic syndrome associated with gastrointestinal stromal tumor (GIST) a rare cause of AA amyloidosis. **Nephrol Dial Transplant** 16: 1517–8, 2001.

RENOPROTEÇÃO

Nos últimos anos, tem-se observado progresso expressivo na área de renoproteção, aqui entendida como recursos para interromper ou pelo menos lentificar a progressão das doenças renais para IRCT.

1 - Dieta

Restrição de proteínas na dieta deve ser considerada para pacientes com déficit de função renal severo (creatinina sérica > 350 mmol/L) (**Grau A**).

Essa recomendação baseia-se em estudos que envolveram várias doenças renais e não apenas glomerulopatias, mas nos quais essas doenças corresponderam a um percentual expressivo da população avaliada; a análise em separado dos pacientes com glomerulopatias confirmou efeito benéfico da intervenção em alguns estudos ⁽¹⁾.

2 - Controle da pressão arterial

A necessidade de controle da pressão arterial está bem estabelecida nas doenças renais de um modo geral e, sem dúvida, nas doenças glomerulares, para as quais a coexistência de hipertensão arterial é considerada um fator de mau prognóstico. Em sendo assim, no que se refere à renoproteção, tratar a hipertensão arterial é um ponto consensual. Estudos vêm sendo feitos no sentido de definir as metas de pressão e há indícios de que o alvo em termos de pressão arterial depende do grau de proteinúria e do nível de função renal.

No que tange às drogas de escolha, estudos com doenças renais que compararam os inibidores da enzima conversora da angiotensina com placebo e beta-bloqueadores mostraram que os primeiros são preferíveis para fins de renoproteção (**Grau A**) ⁽¹⁾.

3 - Tratamento da dislipidemia

Os inibidores da HMG coA-redutase (estatinas) estão sendo cada vez mais usados para tratar as dislipidemias associadas com a síndrome nefrótica, em grande parte com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de aterosclerose e doença arterial coronariana. No entanto, sabe-se que as estatinas têm múltiplos efeitos, entre os quais propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras; há relatos de que eles inibem a ativação de

fatores de transcrição pró-inflamatórios e melhoram a disfunção da célula endotelial em síndrome nefrótica ⁽²⁾. Logo, as estatinas podem ter efeitos benéficos, que vão além da redução dos níveis de lipídeos, em doenças glomerulares inflamatórias ⁽³⁾.

4 - Medicções antiproteinúricas

Cada vez mais evidências se acumulam de que reduzir proteinúria associa-se a uma melhor evolução renal, independente do processo de doença subjacente ⁽⁴⁾.

O tratamento com bloqueadores das ações da angiotensina II, tais como os IECAs e os BRAs retardam a progressão da doença renal e reduzem a proteinúria ⁽⁴⁾.

No que diz respeito às doenças glomerulares propriamente ditas, tem-se demonstrado em diferentes glomerulopatias a ação antiproteinúrica tanto de IECA quanto de BRA, a qual independe das suas propriedades anti-hipertensivas ^(5,6).

BRAs têm sido comparados com outras drogas anti-hipertensivas, constatando-se que, mesmo alcançando controle similar da pressão arterial, essas drogas têm maior ação antiproteinúria. Foi o que se observou quando BRAs e bloqueadores de canais de cálcio foram comparados em nefropatia por IgA: BRA revelou-se antiproteinúrico; houve aumento da proteinúria com amlodipina; esse efeito tem sido descrito com os bloqueadores de cálcio diidropiridínicos ⁽⁷⁾.

O uso de IECA associado a BRA também tem sido amplamente avaliado. Estudo controlado randomizado (COOPERATE), desenvolvido por Nakao *et al.*, comparou losartan, trandolapril e a combinação losartan/trandolapril em 263 pacientes com nefropatias crônicas proteinúricas não-diabéticas (65% de doença glomerular, das quais 50% correspondiam a nefropatia por IgA). Embora as características no período basal e o controle da pressão arterial tenham sido equivalentes, a sobrevida renal melhorou muito e a excreção urinária de proteína foi mais reduzida com a terapia de combinação ⁽⁸⁾. A combinação dessas classes de medicamentos é recomendável em doenças glomerulares (**Grau A**), no entanto, é possível que não seja tão efetiva em todos os tipos de doenças glomerulares ⁽⁹⁾. Bons resultados com o bloqueio do sistema renina-angiotensina têm sido também obtidos em nefropatia membranosa ⁽¹⁰⁾ e GESF ⁽¹¹⁾, mas não tão expressivos quanto em Nefropatia por IgA.

O racional para o uso combinado de IECA e BRA é alcançar um bloqueio mais completo do sistema renina-angiotensina, que vem revelando-se mais renoprotetor que o uso isolado de cada droga^(8,12,13,14).

Evidentemente, a progressão ocorre em muitos casos, mesmo com a inibição máxima do sistema renina-angiotensina, de modo que intervenções voltadas para outros mecanismos são freqüentemente apropriadas com vistas à prevenção de progressão para doença renal terminal e suas complicações. Muitos concordam que tais recomendações devem incluir: perda de peso, intensificação do controle pressórico, adição de outras drogas

antiproteinúricas, modificação do estilo de vida, incluindo por exemplo parar de fumar⁽¹¹⁾. Tem-se constatado que, em doença renal, especialmente glomerulopatias, o tabagismo tem ação deletéria sobre os rins primariamente através de lesão das pequenas artérias interlobulares⁽¹⁵⁾.

Acredita-se que uma abordagem que envolva o controle de múltiplos fatores é a que terá mais sucesso na prevenção da progressão da doença renal (glomerular ou não), além de contribuir para redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares expressivas associadas com a doença renal crônica⁽¹⁶⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burgess E: Conservative treatment to slow deterioration of renal function: Evidence-based recommendations. **Kidney Int** 55(Suppl. 70): S17-25, 1999.
- Dogra G, Watts G, Herrmann S, *et al*: Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. **Kidney Int** 62: 550-7, 2002.
- Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura L, *et al*: Anti-inflammatory effects of statins. **Kidney Int** 63: 12-23, 2003.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, *et al*: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. **N Engl J Med** 334: 939-45, 1996.
- Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, *et al*: ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. **Am J Physiol** 276: F457-66, 1999.
- Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GSC: ACEI/ ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. **Kidney Int** 58: 2485-91, 2000.
- Park HC, Xu ZG, Choi S, *et al*: Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor- β 1 in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 18: 1115-21, 2003.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, *et al*: Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized clinical trial. **Lancet** 361: 117-24, 2003.
- Bos H, Henning R, de Boer E, *et al*: Addition of AT1 blocker fails to overcome resistance to ACE inhibitor in adriamycin nephrosis. **Kidney Int** 61: 473-80, 2002.
- Ruggenti P, Mosconi L, Vendramin G, *et al*: ACE inhibition improves glomerular size-selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. **Am J Kidney Dis** 35: 381-91, 2000.
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, and regression of chronic renal disease. **Lancet** 357: 1601-8, 2001.
- Laverman G, Navis G, Henning R, *et al*: Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. **Kidney Int** 62: 1020-5, 2002.
- Noris M, Remuzzi G: ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists: is two better than one? **Kidney Int** 61: 1545-7, 2002.
- Campbell R, Sangalli F, Peticucci E, *et al*: Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. **Kidney Int** 63: 1094-103, 2003.
- Lhotta K, Rumpelt HJ, König P, *et al*: Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. **Kidney Int** 61(2):648-54, 2002.
- Baigent C, Burbury K, Wheeler D: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. **Lancet** 356: 147-52, 2000.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao concluir essa apresentação das recomendações dirigidas ao diagnóstico e tratamento das doenças glomerulares, gostaríamos de lembrar que essas são doenças pouco freqüentes, com tipos histológicos, evolução e prognóstico extremamente variáveis e cujo curso pode ser modificado por numerosos fatores (momento do diagnóstico, idade, sexo, função renal na apresentação, co-morbidades, dentre outros). Em sendo assim, em geral, é bastante difícil estabelecer a melhor conduta. Não se espera que as propostas aqui descritas sejam aplicáveis a

todos os casos, apenas com base no tipo de glomerulopatia estabelecido a partir da biópsia renal. Insistimos que ao tratar glomerulopatias é muito importante a experiência prévia na área, como aquela adquirida em serviços que concentram tais casos.

Algumas glomerulopatias não foram aqui discutidas, por serem incomuns ou por serem de menor interesse em nosso meio, com a conseqüente falta de suporte em evidências para definição de conduta.