



O conjunto das evidências atuais sugere que o impacto do tratamento com prednisona na GNMP sobre a função renal a longo prazo é pequeno, e podem ocorrer eventos adversos importantes (ex., infecções, leucopenia, maior incidência de sangramento com os anti-adesivos plaquetários) nos pacientes tratados. Quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, deve-se utilizar imunossuppressores, como citotóxicos ou um inibidor da calcineurina, como a ciclosporina (6, 25).

#### NEFROPATIA POR IGA COM SÍNDROME NEFRÓTICA (NIGA):

A Nefropatia IgA pode ter várias formas de apresentação, sendo as mais comuns as "alterações urinárias assintomáticas" ou a "hematúria macroscópica recorrente". Mais raramente pode se apresentar como uma "GN rapidamente progressiva" ("GN crescêntica"), "Insuficiência renal aguda" e como "Síndrome Nefrótica". Nesta última síndrome apenas 3% a 5% dos casos são por Nefropatia IgA, sendo mais comum em crianças e adolescentes (1,2,5,6). Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento desta nefropatia (25), mas a estas diretrizes se aplica apenas o tratamento dos pacientes que se apresentam com síndrome nefrótica.

Ensaio clínico randomizado mostrou benefício do uso prolongado de corticosteroide em pacientes com síndrome nefrótica por Nefropatia IgA e alterações histológicas leves ao exame histopatológico do material de biópsia (50,51). Nesta situação, o uso de corticosteroides está indicado, ao contrário da controvérsia que existe quando as alterações glomerulares já estão em estágios mais avançados (ex., esclerose segmentar e focal) (52,53). A recomendação, quando a proteinúria é igual ou maior do que 3g/24 horas, é o mesmo esquema utilizado na síndrome nefrótica com alterações mínimas (não IgA), com resposta ao corticosteroide de até 80% (25). Meta-análise recente de estudos controlados comparando corticosteroides com placebo em pacientes com Nefropatia por IgA, alguns dos quais com síndrome nefrótica, mostrou que os corticosteroides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para insuficiência renal crônica avançada (54). Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é maior que 50% (25).

#### 8.1 - FÁRMACOS

PREDNISONA: comprimidos de 5 e 20 mg

CICLOFOSFAMIDA: drágeas de 50 mg

CICLOSPORINA: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml 50 ml.

#### 8.2 - ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

##### PREDNISONA:

- GESF e AGM: 1mg/kg/dia via oral por 4 a 6 meses com redução lenta e progressiva da dose. Pode-se considerar o uso de 2mg/kg/dia em dias alternados.

- GNMP: 1mg/kg/48 h via oral por 6 a 12 meses.

- GNMI: no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se a prednisona (0,4 a 0,5 mg/kg/dia do 4º ao 30º dia nos meses 1, 3 e 5) a ciclofosfamida e metilprednisolona (1 g IV do 1º ao 3º dia).

##### CICLOFOSFAMIDA:

- GESF e AGM: 1,5 a 3 mg/kg/dia via oral associado a prednisona 0,2 mg/kg/48 h por 12 semanas nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

- GNMI: no esquema de tratamento de 6 meses, associada a prednisona, dose de 1 a 3 mg/kg/dia nos meses 2, 4 e 6.

- GNMP: 1,5 a 3 mg/kg/dia via oral associado a prednisona 0,2 mg/kg/48 h por 12 semanas nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

##### CICLOSPORINA:

- GESF E AGM: 4 a 6 mg/kg/dia via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100 e 200 ng/ml nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide. A duração do tratamento inicial é de 6 meses ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total o tratamento deverá ser mantido, por pelo menos 12 a 24 meses, reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria.

- GNMI: 4 a 6 mg/kg/dia via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100 e 200 ng/ml. A duração do tratamento inicial é de 4 a 6 meses ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total o tratamento deverá ser mantido, por pelo menos 12 a 24 meses reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, reintroduzir o medicamento.

#### 8.3 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

##### TEMPO DE TRATAMENTO:

##### PREDNISONA:

- AGM e GESF: 4 a 6 meses. Se houver uma resposta total mais precoce, pode-se iniciar a redução do imunossupressor ao final de 8 a 12 semanas.

- GNMP: 6 a 12 meses.

- GNMI: 3 meses (meses 1-3-5, intercalados com ciclofosfamida).

- GNIGa: 6 meses.

##### CICLOFOSFAMIDA:

- AGM e GESF: recidivas frequentes: 12 semanas; corticoides dependência: 12 semanas; cortico-resistência: 12 semanas.

- GNMP: 12 semanas nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

- GNMI: 3 meses (meses 2-4-6, intercalados com prednisona).

- GNIGa: 12 semanas.

##### CICLOSPORINA:

- AGM e GESF: 6 meses, ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total o tratamento deverá ser mantido, por pelo menos 12 a 24 meses, reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, reintroduzir o medicamento por tempo que não está definido na literatura (em geral vários anos).

- GNMI: 4 a 6 meses, ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total o tratamento deverá ser mantido, por pelo menos 12 a 24 meses reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, reintroduzir o medicamento por tempo que não está definido na literatura (em geral vários anos).

- GNMP: nos casos de resistência ao corticosteroide e progressão rápida da glomerulonefrite, durante 6 meses.

- GNIGa: não é utilizada.

Em caso de recidiva da síndrome nefrótica para qualquer glomerulonefrite, é necessário um novo curso de tratamento cuja duração é a mesma do tratamento inicial, mas que pode ser abreviada nos casos de uma resposta precoce. Em relação à ciclosporina, a tendência é manter o medicamento por vários anos como forma de controlar a doença. A exceção a essa conduta de re-tratamento é quando a proteinúria  $\geq 3,5$  g/24 horas ou IPC  $\geq 3,0$  decorre de lesões cicatriciais (esclerose glomerular) e não por atividade da doença, o que em alguns casos só pode ser determinado por uma nova biópsia renal.

##### CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO:

Estes critérios estão baseados no desaparecimento das manifestações da síndrome nefrótica, e podem constituir uma resposta total ou parcial aos imunossuppressores:

a) Desaparecimento do edema

b) Normalização da albumina e dos lipídios séricos

c) Normalização da proteinúria na resposta total (abaixo de 0,3g/24h/1,73m<sup>2</sup> SC ou IPC menor do que 0,3) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,5g/24h/1,73m<sup>2</sup> SC ou IPC 0,3-3,5, ou redução de 50% do valor basal).

d) Deve-se considerar também a melhora da função renal (normalização ou redução de 50% do valor basal da creatinina sérica) nas glomerulonefrites acompanhadas de insuficiência renal.

e) O critério de normalização/redução da proteinúria e da creatinina sérica não é válido para os casos de glomerulonefrites em que já ocorreu dano crônico irreversível ("cicatriz") de grau intenso nos rins, quando o tratamento deve ser interrompido.

f) Os imunossuppressores devem ser interrompidos imediatamente se o risco do desenvolvimento de complicações morbidas como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina) for maior que o benefício presumido do tratamento

g) Os imunossuppressores devem ser interrompidos imediatamente se ocorrerem eventos adversos graves relacionados aos imunossuppressores.

##### 8.4 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora dos sintomas e sinais do "estado nefrótico";

- Melhora da proteinúria, com remissão total ou pelo menos parcial;

- Prevenção da insuficiência renal aguda e da insuficiência renal crônica progressiva.

##### 9 - MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento será realizada por meio da avaliação clínica e laboratorial. Enquanto se mantiver a síndrome nefrótica, as avaliações clínicas e laboratoriais devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam medicamentos citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia quando o medicamento deve ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas a grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico.

Nos pacientes em remissão, as avaliações podem ser feitas de 2 a 4 vezes ao ano, ou em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos para avaliação incluem creatinina sérica, proteinúria de 24 horas ou índice proteína/creatinina em amostra de urina, albumina sérica, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicérides, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a creatinina e o nível sérico de ciclosporina deverão ser realizados semanalmente no primeiro mês de tratamento e após a cada 4 semanas, para evitar nefrotoxicidade aguda ou crônica associada ao inibidor da calcineurina, que é causa de insuficiência renal progressiva por fibrose do tecido renal. O nível terapêutico desejado de ciclosporina é estabelecido pelo chamado "nível de vale", quando o sangue para dosagem do medicamento é coletado 1 hora antes do paciente ingerir a próxima dose. Na fase inicial do tratamento, considera-se a concentração de 150 a 200 ng/ml um nível aceitável, mas na fase de manutenção a meta terapêutica é 100 a 150 ng/ml para evitar nefrotoxicidade. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo do medicamento é extremamente variável, tanto em nível intra-individual quanto inter-individual.

Os pacientes em uso de ciclofosfamida deverão realizar hemograma semanalmente durante o tratamento. Em caso de redução da contagem de leucócitos, a dose do medicamento deverá ser reduzida em 50%. Se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup> ou plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, o tratamento deverá ser suspenso. Dosagens de aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) deverão ser realizadas mensalmente. Se os valores das transaminases forem superiores a 2-2,5 x do valor basal (limites superiores variam conforme o laboratório), a ciclofosfamida deverá ser suspensa.

##### 10 - ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema, e suspensão dos imunossuppressores, as consultas serão a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Após esse período o paciente deverá ser reavaliado a cada 6 meses nos próximos 3 anos, e após 4 a 5 anos, se não apresentou recidiva da síndrome nefrótica e encontra-se clinicamente estável, a cada 12 meses.

##### 11 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescrito e dispensado, da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Os pacientes devem ser acompanhados, especialmente na fase aguda, em serviços especializados em Nefrologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

##### 12 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando utilizado medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

##### 13 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, Brenner & Rector's The Kidney. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2008. P. 987-1066.

2. Glasscock RJ. Syndromes of glomerular diseases. In: Massry SG, Glasscock RJ (ed). Textbook of Nephrology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Company. 2001. pp. 649-653.

3. Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephropathy, Focal Glomerulosclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. pp. 1585-1672.

4. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis 1997; 30: 621-32.

5. Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos: Estudo de Coorte com Seguimento de 17anos. Jornal Brasileiro de Nefrologia 2008; 30 (supl): 47A.

6. JV Morales. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS (ed). Nefrologia, rotinas diagnósticas e tratamento. 3.ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. p. 189-212.

7. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202-11.

8. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron 1993; 63: 249-254.

9. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 44: 638-42.

10. Parikh CR, Gibney E, Thurman JM. The Long-Term Outcome of Glomerular Diseases. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. pp. 1811-59.

11. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (supl 1): 535-41.

12. Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int 1988; 33: 708-15.

13. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia' (GISEN). Kidney Int 1998; 53: 1209-16.

14. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? J Nephrol 2004; 17: 666-672.

15. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IP et al: Amostras Isoladas Versus Urinas de 24hs: Seu Valor na Prática Clínica: Jornal Brasileiro de Nefrologia 2006; vol. XXVIII (Suppl 1): 33-40l.

16. Antunes, VVH, Veronese FJV, Morales JV: Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulonephritis: a longitudinal study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 949-53

17. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al: Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. Clin Nephrol 2001; 55: 436-447.

18. Bargmann JM. Mangement of minimal change lesion glomerulonephritis. Kidney Int 1999; 55 (Suppl 70): S26-32.

19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999; 55 (supl 70): S26-S32.

20. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1999;14 (supl 3):74-78.

21. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1999; 56: 2220-26.

22. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 444-450.