

PORTARIA No- 716, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010
Publicado no DOU N° 244 de 22 de dezembro de 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a síndrome nefrótica primária em adultos no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia; Considerando a Consulta Pública SAS/MS nº 36, de 18 de outubro de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da síndrome nefrótica primária em adultos, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da síndrome nefrótica primária em adultos, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizados como estratégia de busca as expressões "Primary Nephrotic Syndrome"[MeSH] e "Drug Therapy"[MeSH], restringindo-se para artigos em humanos. No Pubmed/Medline, foram encontrados 405 artigos e no Embase 729 artigos. Em pesquisa

adicional, utilizando-se a mesma estratégia de busca, mas limitando-se o tipo de artigo "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline" e "Randomized Controlled Trial", foram encontrados 70 artigos. Desses, foram retirados 19, pois incluíam pacientes com síndrome nefrótica de causa secundária. Os 51 artigos restantes foram então utilizados como referências bibliográficas para a presente revisão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de interesse para a elaboração do protocolo foram incluídos no texto. Também foi consultado o livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com (com acesso em 10/10/2009), bem como livros-texto e artigos não indexados.

2. INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia (1). Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas.

A síndrome nefrótica acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). A síndrome nefrótica primária ou idiopática é a mais frequente tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20%-25% dos casos são de síndrome nefrótica secundária (diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros) (2,3). As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e mais raramente glomerulonefrite por IgA (GNIgA).

Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam por síndrome nefrótica primária em adultos são GESF (35%) e GNMI (33%) (4). Atualmente, a GESF mostra uma incidência crescente e suplantou a da GNMI conforme relatado em algumas séries de casos.

Dados de um ambulatório de referência de um hospital terciário no sul do Brasil mostraram que, no período de 1990 a 2007, foram diagnosticados 309 casos de síndrome nefrótica em pacientes com mais de 14 anos de idade, dos quais 219 (71%) tinham síndrome nefrótica primária, cuja distribuição dos tipos histológicos foi: GESF (45,6%), GNMI (28,3%), AGM (11,9%), GNMP (11,9%) e GNIgA (2,3%)(5).

Nas fases iniciais da síndrome nefrótica, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda. Pacientes que não respondem ou não utilizam os protocolos de tratamento específicos da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos em "estado nefrótico" sob risco de desenvolver tais complicações. Adicionalmente, outras complicações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição, insuficiência renal crônica pela má evolução da glomerulonefrite, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidroeletrólíticos, entre outras (6,7).

As principais infecções bacterianas que acometem pacientes nefróticos são peritonite espontânea, infecções cutâneas e pneumonia (1,2). Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, são vistas em até 40% dos pacientes adultos (7). As mais frequentes são trombose de veia renal (29%), tromboembolia pulmonar (17%-28%) e trombose venosa profunda de membros inferiores (11%), podendo ocorrer ainda em outros leitos vasculares. A trombose arterial também se verifica em adultos, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico uma complicação com elevada morbimortalidade (8)

Em adultos, a presença de síndrome nefrótica aumenta o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo (9). Insuficiência renal nos pacientes com síndrome nefrótica pode ocorrer de forma aguda ou em função da evolução progressiva da doença renal intrínseca. Entre as possíveis causas de insuficiência renal aguda encontram-se hipovolemia, que pode ser devida ao uso de diuréticos, emprego de medicamentos nefrotóxicos e, mais raramente, trombose de veias renais (10).

A evolução para insuficiência renal crônica (IRC) depende do tipo histológico da doença primária renal e da resposta ao tratamento. Em torno de 50% dos pacientes com GESF ou GNMP evoluem para IRC em 10 anos, havendo ainda a possibilidade de recorrência nos pacientes submetidos a transplante renal(11,12). Nos casos de GNMI, observa-se remissão espontânea em 20%-30% dos casos e outros 20%-40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos. O tipo AGM raramente evolui para IRC progressiva(11,12). Entretanto, independentemente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica (acima de 3,5 g/dia) têm risco 35% maior de evoluir para IRC em 2 anos quando comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (abaixo de 2,0 g/dia), nos quais o risco é de apenas 4%. A lesão estrutural do rim é atribuída à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e pelo interstício renal que, associado a alterações da hemodinâmica glomerular, a secreção de citocinas e a fatores de crescimento, resulta em glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas (13).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N04.0 Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor
- N04.1 Síndrome nefrótica - lesões glomerulares focais e segmentares
- N04.2 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite membranosa difusa
- N04.3 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
- N04.4 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa
- N04.5 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite mesangiocapilar difusa
- N04.6 Síndrome nefrótica - doença de depósito denso
- N04.7 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite difusa em crescente
- N04.8 Síndrome nefrótica – outras 4 Diagnóstico

O diagnóstico de síndrome nefrótica é feito por critérios clínicos, laboratoriais e por exame histopatológico de material de biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos como síndrome nefrótica secundária(1,2,6).

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O achado clínico mais característico é edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial, algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns, como perda aguda da função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções(6).

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico bem elaborados permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias, como diabetes, lúpus, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos, neoplasias, etc.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **PROTEINÚRIA MACIÇA:** excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m(2) de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas. A relação proteína/creatinina em amostra aleatória de urina igual ou acima de 3 tem sensibilidade em

torno de 90%, em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de "proteinúria nefrótica"(14-17).

- **HIPOPROTEINEMIA:** albumina sérica abaixo de 3 g/dl.

- **DISLIPIDEMIA:** elevação dos níveis de colesterol total ou de colesterol de baixa densidade (LDL) ou de triglicéridos, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos.

- **DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO:** em todos os casos de síndrome nefrótica primária e na maioria dos casos de síndrome nefrótica secundária, a punção biópsia renal percutânea deve ser feita, pois o exame histopatológico define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico.

4.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outros exames são necessários para excluir condições ou doenças sistêmicas subjacentes, como diabetes melito, hepatites virais, soropositividade para HIV, sífilis e colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia e vasculites sistêmicas ANCA positivas (granulomatose de Wegener, poliarterite microscópica).

Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido pelo exame histopatológico de material obtido por biópsia renal, é necessária a realização de hemograma, de provas de coagulação e de exame de imagem renal pré-biópsia. O exame comum de urina é fundamental para estabelecer a atividade da doença. Seguem-se os exames que contemplam o diagnóstico daquelas condições ou doenças: hemograma, plaquetas, creatinina sérica, glicemia, exame comum de urina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, VDRL, fator antinuclear, anti-DNAs, complemento (C3, C4), crioglobulinas, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCAc e ANCAp) e ultrassonografia renal.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

PARA USO DE PREDNISONA (18-25)

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem os dois seguintes critérios: - síndrome nefrótica definida pela presença de edema, dislipidemia e excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas ou índice proteína/creatinina (IPC) em amostra aleatória de urina acima de 3; - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou glomerulonefrite por IgA (GNIgA).

PARA USO DE CICLOFOSFAMIDA(18-25)

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios: - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de recidivas frequentes, dependência do uso de corticosteroides ou, em alguns casos selecionados, resistência ao tratamento inicial com prednisona (definida pela persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou acima de 3,5 g/1,73m² de superfície corporal ou IPC igual ou acima de 3 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide); - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4 e 8 g respectivamente(23); - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida

dafunção renal(25); - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de nefropatia por IgA e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida da função renal (25); - recidivas freqüentes, resistência ao tratamento com corticosteróide, dependência do corticosteróide ou efeitos colaterais.

PARA USO DE CICLOSPORINA (21,23-26)

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios: - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de dependência ou, mais frequentemente, resistência ao uso de corticosteroides; - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4 e 8 g respectivamente (23,25-28); - diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e resistência ao tratamento com prednisona (25); - recidivas freqüentes, resistência ao tratamento com corticosteróide, dependência do corticosteróide ou efeitos colaterais.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo.

PARA USO DE PREDNISONA

- Hipersensibilidade ou contraindicações a prednisona ou - Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo

PARA USO DE CICLOSPORINA

- Neoplasia maligna em atividade; - Hipertensão arterial não controlada;
- Taxa de filtração glomerular abaixo de 40 ml/min /1,73 m² de superfície corporal;
- Hipersensibilidade ou contraindicações a ciclosporina OU
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

PARA USO DE CICLOFOSFAMIDA

- Gestação;
- Qualquer uma das evidências de disfunção da medula óssea:
a) contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm³;
b) neutrófilos abaixo de 1.500/mm³; OU
c) plaquetas abaixo de 100.000/mm³.
- Hipersensibilidade ou contraindicações aos medicamentos OU
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

7. CASO ESPECIAIS

Os casos especiais compreendem situações a respeito da doença ou do tratamento em que a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor, nas quais um comitê de especialistas, nomeado pelo gestor estadual, poderá ou não ser consultado para decisão final (por exemplo: idosos, gestantes, pacientes muito imunossuprimidos, pacientes com infecções virais, pacientes com neoplasia maligna em atividade, pacientes com rim único, coagulopatias ou outras contraindicações relativas a procedimentos diagnósticos como a biópsia renal).

8. TRATAMENTO

O tratamento da síndrome nefrótica consiste de medidas gerais e de medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença primária renal. As medidas gerais incluem restrição de sal, uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, de inibidores da

enzima conversora da angiotensina para redução da proteinúria, de estatinas para tratamento da dislipidemia e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos(2,6,7).

O tratamento da doença primária renal será definido a partir do resultado da biópsia renal e fundamenta-se no emprego de corticosteróide e outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Resposta ao Tratamento da Síndrome Nefrótica em Pacientes Adultos

TIPO DE RESPOSTA	CRITÉRIOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS
1. Total ou completa	Desaparecimento do edema, normalização da albumina sérica e dos lipídios séricos, proteinúria de 24 horas abaixo de 0,3 g/1,73 m ² SC ou IPC abaixo de 0,3 em amostra aleatória.
2. Parcial	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas entre 0,3- 3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC em amostra aleatória.entre 0,3-3 (ou redução de 50% do valor basal).
3. Resistência	Persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou acima de 3,5 g/1,73m ² SC ou IPC em amostra aleatória igual ou acima de 3 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide.
4. Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses).
5.Dependência ao corticosteroide	Duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteroide, ou duas recidivas consecutivas, ocorrendo em 2 semanas do término da corticoterapia.

SC = superfície corporal

IPC = índice proteinúria/creatininúria em amostra de urina

O tratamento é definido conforme o diagnóstico histopatológico.

GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF)

A opção terapêutica inicial é prednisona, com índices de resposta (remissão parcial ou total da proteinúria) de 40%-50% em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a maior risco de evolução para insuficiência renal crônica(19,20). Em caso de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida. Em ensaio clínico randomizado que comparou a associação ciclosporina e prednisona contra placebo e prednisona, houve aumento significativo na taxa de remissão (12% de

remissão completa e 57% de remissão parcial comparados a 4% de remissão parcial no grupo placebo), além da prevenção do declínio da função renal²¹. Porém a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi verificado em outros estudos (19,25). Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria elevou-se significativamente após o prolongamento do uso da prednisona de 8-12 para no mínimo 16 semanas, pois pacientes adultos em geral respondem mais tardiamente do que crianças. Outro aspecto clinicamente relevante foi a separação dos casos de GESF secundária a outras doenças (HIV, obesidade mórbida, nefropatia do refluxo, rim único, entre outros) para os quais não está indicada a terapia imunossupressora^(25,29).

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IDIOPÁTICA (GNMI)

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa e os resultados de diferentes ensaios clínicos tornam seu tratamento um tema controverso. Em ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de benefício do uso isolado de prednisona em relação à remissão ou redução do risco de desenvolvimento de insuficiência renal, mesmo quando avaliados conjuntamente em metanálise³⁰⁻³³.

O tratamento com clorambucil e prednisona em meses alternados, durante 6 meses, foi avaliado em ensaio clínico randomizado que demonstrou maior taxa de remissão e de preservação da função renal em relação ao grupo controle, com um seguimento médio de 31 meses⁽³⁴⁾. No seguimento posterior, ao longo de 10 anos, a probabilidade de remissão parcial ou completa foi de 83% no grupo tratado e de 38% no grupo controle, e a probabilidade de sobrevida sem diálise foi de 92% no grupo tratado e de 62% no grupo controle (35). Em outro estudo, o tratamento com clorambucil e prednisona foi superior ao com prednisona isolada quanto à indução de remissão; no entanto, após 4 anos, não houve diferença significativa entre os grupos (37). Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação com prednisona (22). Não foi encontrada diferença significativa em relação à taxa de remissão ou ao nível de função renal, mas houve menor incidência de efeitos adversos com ciclofosfamida (4,5%) em relação a clorambucil (12%), o que torna ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando corticosteroide alternado com um medicamento citotóxico por 6 meses é prescrito. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica (37,38). Entretanto, em duas metanálises, a utilização de ciclofosfamida foi associada a maior taxa de remissão, mas não foi observada diferença significativa em relação à preservação da função renal (33,39).

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado (27). O grupo que recebeu ciclosporina e prednisona apresentou maior taxa de remissão em relação ao grupo prednisona e placebo, sem diferença em relação à função renal.

Revisão recente sobre o tema (26) concluiu que os tratamentos da nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas como: a) não serem efetivos em todos os pacientes; b) resultarem mais em remissão parcial do que total da proteinúria; c) apresentarem uma proporção significativa de efeitos adversos; e d) mostrarem uma ocorrência significativa de recidivas após a interrupção do tratamento.

Entretanto, a taxa de remissão parcial ou completa da síndrome nefrótica por glomerulonefrite membranosa atingiu até 83% em estudo de série de casos (35).

ALTERAÇÕES GLOMERULARES MÍNIMAS OU LESÕES MÍNIMAS (AGM)

Há poucos estudos sobre o tratamento das alterações glomerulares mínimas em adultos. A seleção dos fármacos e a base científica para sua indicação no adulto têm como referência os estudos realizados em crianças que apresentam síndrome nefrótica idiopática (mais de 90%), a maioria por lesões mínimas. Segue-se então a mesma linha de tratamento adotada em nefrologia pediátrica(18). A opção inicial é prednisona, mas, para pacientes adultos, o critério de corticorresistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas(25). Ciclofosfamida e ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes ou resistência ao tratamento com prednisona(40,41). O uso desses imunossupressores na corticorresistência ou corticodependência tem baixo nível de evidência a seu favor, mas pode ser justificado diante da tendência de progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica(25,41,42).

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

Os estudos sobre tratamento da GNMP primária são por demais heterogêneos e envolvem pequeno número de pacientes. A incidência da doença é menor do que a dos demais tipos apresentados anteriormente. Os estudos divergem em relação aos tipos de GNMP incluídos, à idade dos pacientes, às definições de resposta ao tratamento, duração do tratamento e ao tempo de seguimento (25).

O tratamento inicial da glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática em adultos envolve o uso de prednisona ou da associação de ácido acetilsalicílico (AAS) e dipiridamol. Inexistem estudos controlados sobre o uso da prednisona em adultos. Sua utilização está baseada em estudos em crianças, nos quais foi demonstrada melhora da proteinúria e da função renal (43,44).

A associação de AAS e dipiridamol foi avaliada em ensaio clínico randomizado contra placebo que evidenciou melhora da proteinúria e preservação da função renal ao longo de 1 ano de tratamento(45). Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal(46). Entretanto, a avaliação conjunta dos estudos não mostra um benefício consistente em relação à preservação da função renal (47), embora possa haver redução do grau de proteinúria. Assim, não é recomendado o uso de AAS e dipiridamol como terapia alternativa ao corticosteroide na GNMP.

O tratamento com ciclosporina e ciclofosfamida foi relatado em estudos de séries de casos, com e sem associação com prednisona, com melhora da proteinúria e da função renal, mas o nível de evidência é baixo até o momento, sendo reservado aos casos graves de progressão rápida (48,49).

O conjunto das evidências atuais sugere que o impacto do tratamento com prednisona na GNMP sobre a função renal a longo prazo é pequeno, podendo ocorrer eventos adversos importantes (por exemplo: infecções, leucopenia, maior incidência de sangramento com os antiadesivos plaquetários). Quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, devem ser utilizados imunossupressores, como citotóxicos, ou um inibidor da calcineurina, como ciclosporina (6,25).

NEFROPATIA POR IgA COM SÍNDROME NEFRÓTICA (NIgA)

Nefropatia por IgA pode ter várias formas de apresentação, sendo as mais comuns "alterações urinárias assintomáticas" ou "hematúria macroscópica recorrente". Mais raramente pode se apresentar como "glomerulonefrite rapidamente progressiva" ("glomerulonefrite crescêntica"), "insuficiência renal aguda" e "síndrome nefrótica". Nesta última, apenas 3%-5% dos casos são nefropatia por IgA, sendo mais comum em crianças e adolescentes(1,2,5,6). Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento(25), desta

nefropatia, mas se aplicam apenas ao tratamento dos pacientes com síndrome nefrótica. Ensaio clínico randomizado mostrou benefício do uso prolongado de corticosteroide em pacientes com síndrome nefrótica por nefropatia por 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 (por exemplo: esclerose segmentar e focal)(52,53). Quando a proteinúria é igual ou acima de 3 g/24 horas, recomenda-se o mesmo esquema utilizado na síndrome nefrótica com alterações mínimas (não IgA), com resposta ao corticosteroide de até 80%(25). Metanálise 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 IRC avançada(54). Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é acima de 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: 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 meses com redução lenta e progressiva da dose. Pode-se considerar o uso de 2 mg/kg/dia em dias alternados.

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

GNMI: no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se prednisona (0,5 mg/kg/dia do 4o ao 30o dia nos meses 1, 3 e 5) à ciclofosfamida (2-3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6) e metilprednisolona (1 g por via intravenosa do 1o ao 3o dia). **NIgA:** 0,5 mg/kg/dia por via oral por 6 meses, sendo que nos meses 1, 3 e 5 utiliza-se metilprednisolona 1 g/dia ndovenoso por 3 dias, nos três primeiros dias do mês, no lugar da prednisona.

- CICLOFOSFAMIDA:

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

GNMI (FORMA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA): no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se ciclofosfamida à prednisona na dose de 2 a 3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6. **GNMP:** 1,5-3 mg/kg/dia por via oral associados a prednisona (0,2 mg/kg/48 horas por 12 semanas) nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

NIgA (DE PROGRESSÃO RÁPIDA): 1,5-3 mg/kg/dia por via oral durante 12 semanas.

- CICLOSPORINA

GESF E AGM: 3-5 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100-150 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 12-24 meses, reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria.

GNMI: 3-5 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100-150 ng/ml. A duração do tratamento inicial é de 4-6 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 12-24 meses reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, deve-se reintroduzir o medicamento.

GNMP (FORMA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA): 3-5 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100-150 ng/ml. A duração do tratamento é de 4-6 meses ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- PREDNISONA

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

GNMP: 6-12 meses.

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

GNiGA: 6 meses.

- CICLOFOSFAMIDA

AGM E GESF: recidivas frequentes - 12 semanas; corticodependência

- 12 semanas; corticorresistência - 12 semanas.

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

GNMI: 3 meses (meses 2, 4 e 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 12-24 meses, reduzido 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: 4-6 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 12-24 meses, reduzido a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, deve-se 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 4-6 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 retratamento é para situações em que a proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas ou IPC ≥ 3 decorrem 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 DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios estão baseados no desaparecimento das manifestações da síndrome nefrótica e podem constituir uma resposta total ou parcial aos imunossupressores. São eles:

a) desaparecimento do edema;

- b) normalização da albumina e dos lipídios séricos;
- c) normalização da proteinúria na resposta total (abaixo de 0,3 g/24h/1,73 m²) SC ou IPC abaixo de 0,3) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,5 g/24h/1,73 m²) 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 de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina), for maior do 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 IRC progressiva.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento será realizada por critérios clínicos e laboratoriais. Enquanto se mantiver a síndrome nefrótica, as avaliações 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 2- 4 vezes ao ano, ou em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos incluem dosagem de creatinina sérica, proteinúria de 24 horas ou índice proteína/creatinina em amostra de urina aleatória, albumina sérica, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada. Se identificada laboratorialmente melhora da síndrome nefrótica, manter o protocolo de tratamento até completá-lo. Se piora do quadro ou recidiva da síndrome nefrótica nos casos que responderam inicialmente, recomenda-se modificação de dose da droga imunossupressora, associação de uma segunda droga, ou mesmo mudança do tratamento imunossupressor.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a dosagem de creatinina e a avaliação do nível sérico de ciclosporina deverão ser realizadas 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 de o paciente ingerir a próxima dose. Na fase inicial do tratamento, considera-se a concentração de 150-200 ng/ml um nível aceitável, mas, na fase de manutenção, a meta terapêutica é 100-150 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 intraindividual quanto interindividual.

Para o controle da toxicidade, 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/mm³, os neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou as plaquetas abaixo de 100.000/mm³, 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 vezes o valor basal (limites superiores variam conforme o laboratório), o medicamento deverá ser suspenso.

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas serão a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Transcorrido 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 pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento. Os pacientes devem ser acompanhados, especialmente na fase aguda, em serviços especializados em Nefrologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

12. Termo de esclarecimento e responsabilidade - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever 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 diagnóstico 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 nondiabetic 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 (Supl 1): 33-40.
16. Antunes, VVH, Veronese FJV, Morales JV: Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinúria in patients with primary glomerulopathies: 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. Management of minimal change lesion glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55 (Supl 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.
23. Cattran D, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47.
24. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Supl 70): S41-6.
25. Kirsztajn GM et al. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2005; 27(2 Supl 1): 1-38.

26. Waldman M, Austin III HÁ. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5: 469-77.
27. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
28. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-32.
29. Morales JV, Veronese FV, Prompt CA. Tratamento da Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Primária com Síndrome Nefrótica em Adultos: Experiência de 15 anos. In: Cruz J, Cruz HM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds.). *Atualidades em Nefrologia 10*. São Paulo: Sarvier. 2008, 182-187
30. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: a controlled study of short term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-06.
31. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
32. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high dose alternate prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med* 1990; 74: 133-56.
33. Hogan S, Muller KF, Jennette JC et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
34. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946-50.
35. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-04.
36. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 327: 599-603.
37. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol* 1981; 1: 11-16.
38. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsisi M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 497-503.
39. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1553-1558.
40. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The nephritic syndrome in adults with minimal change glomerular lesion. *Q J Med* 1974; 43: 461-88.
41. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
42. Mak Sk, Short CD, Mallik NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-201.
43. Tarshish P, Berstein J, Tobin J, Edelman C. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123-30.

44. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 1986; 29: 1077-93.
45. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective trial of plateletinhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-26.
46. Zauner I, Bohler J, Braun N et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A multicentre prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 619-22.
47. Donadio JV, Offord Jr KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 12: 445-56.
48. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595-604.
49. Faeda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65.
50. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26: 174-180.
51. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1934-38.
52. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IGA nephropathy: pathologic definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009, 76: 546-556.
53. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009, 76:477-480.
54. 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.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
CICLOFOSFAMIDA E CICLOSPORINA.**

Eu, _____

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de CICLOFOSFAMIDA E CICLOSPORINA, indicadas para o tratamento da SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico

(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- dos sintomas e sinais do "estado nefrótico";
- da quantidade de proteínas na urina;
- prevenção da insuficiência renal aguda e da insuficiência renal crônica progressiva.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- os riscos do uso da ciclosporina na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;

- efeitos adversos comuns da ciclofosfamida: náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para o fígado e medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);

- efeitos adversos comuns da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

ciclofosfamida

ciclosporina

Local: Data:		
Nome do paciente		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.