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(44,45).

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(46). Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal(47). Entretanto, a avaliação conjunta dos estudos não mostra um benefício consistente em relação à preservação da função renal (48), embora possa haver redução do grau de proteinúria. Assim, não é recomendado o uso de AAS e dipiridamol como terapia alternativa ao corticosteróide 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(49,50).

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, a ciclofosfamida pode ser utilizada, em associação com corticosteroides(6,25).

Nefropatia (glomerulonefrite) por IgA com síndrome nefrótica (GNIgA)

A 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 GNIgA e alterações histológicas leves ao exame histopatológico do material de biópsia(51, 52). 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)(53,54). 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). Meta-análise recente de estudos controlados comparando corticosteroides com placebo em pacientes com GNIgA, alguns dos quais com síndrome nefrótica, mostrou que os corticosteroides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para IRC avançada(55). Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é acima de 50%. Evidências oriundas de estudos não controlados mostram benefício de pulsoterapia com corticóide associado a ciclofosfamida na forma rapidamente progressiva com crescentes ou lesões necrosantes focais.(25)

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 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 (nos casos de monoterapia).

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).

GNIgA: 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 endovenoso 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).

GNMI): no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se ciclofosfamida (dose de 2 a 3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6) à prednisona (do 4º ao 30º dia nos meses 1, 3 e 5) e à metilprednisolna (do 1º ao 3º dia).

GNMP: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral associados a prednisona (0,2 mg/kg/48 horas por 12 semanas)

GNIgA: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral durante 12 semanas.

Ciclosporina:

GESF, AGM, GNMI e GNMP: 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. .

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 e GNIgA: - 12 semanas.

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

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 igual ou maior de 3,5 g/24 horas ou o IPC igual ou acima de 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.

8.4 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 m^2 SC ou IPC abaixo de 0,3) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,4 g/24h/1,73 m(2) SC ou IPC 0,3- 2,9 , 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 imunossupressores 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.

8.5 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, triglicerídios, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada. Se identificada laboratorialmente melhora da síndrome nefrótica, manter o tratamento até completá-lo. Se piora do quadro ou recidiva da síndrome nefrótica nos casos que responderam inicialmente, recomenda-se modificação de dose, associação de costicosteroide com um imunossupressor, ou mesmo mudança do tratamento.

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 aspartatoaminotransferase (AST/TGO) e alaninoaminotransferase (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 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.

2.Glassock RJ. Syndromes of glomerular diseases. Textbook of Nephrology. 4th ed2001. p. 649-53.

3.Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephrophaty, Focal Glomeruloesclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2007. 1585-672 p.

4.Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis. 1997;30(5):621-31.

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.

6.Morales JV. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS (ed).Nefrologia, rotinas diagnóstico e tratamento. 3.ed. Porto Alegre2006. 189-212 p.

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

8.Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron. 1993;63(3):249-54.

9.Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993;44(3):638-42.

10.Parikh CR, Gibney E, JM. T. The Long-Term Outcome of Glomerular Diseases. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 8th ed2007. 1811-59 p.

11.Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1992;7 Suppl 1:35-41.

12.Donadio JV, Jr., Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int. 1988;33(3):708-15.

13.Ruggenenti P, Perna A, al MLe. Urinary protein excretion rate is the best independent predictorc of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia' (GISEN). 1998. p. 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(5):666-72.

15.Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IPea. Amostras Isoladas Versus Urinas de 24hs: Seu Valor na Prática Clínica:. Jornal Brasileiro de Nefrologia.33-401.

16.Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(7):2242-6.

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(6):436-47.

18.Bargmann JM. Mangement of minimal change lesion glomerulonephritis.1999.