

# 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/m<sup>2</sup>/dia (até um máximo de 80 mg/dia) por 4 a 6 semanas e, depois, 40mg/m<sup>2</sup>/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<sup>(1,2)</sup>. Terapias mais curtas que esta implicaram em recidivas mais freqüentes e mais precoces<sup>(3)</sup>.

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<sup>(4)</sup>.

### 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/m<sup>2</sup>/dia (máximo de 80 mg/dia) até negatificação da proteinúria (mantida por 3 dias) e, depois, 40mg/m<sup>2</sup> 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<sup>(2)</sup>.

### 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<sup>(3)</sup>.

### 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<sup>(3)</sup>.

### Recomendação 5: Córdico-resistência

As seguintes opções podem ser consideradas:

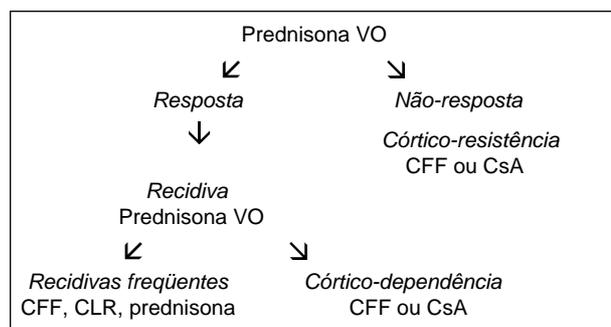
- (1) Ciclofosfamida – 2 mg/kg/dia – 12 semanas (**Grau D**);
- (2) CsA – 4-5 mg/kg/dia para adultos, por tempo não definido (**Grau D**)

**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<sup>(5, 6)</sup>.

### 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 cortico-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 cortico-resistência antes de 6 meses de corticoterapia <sup>(7)</sup>.

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**) <sup>(7)</sup>.

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

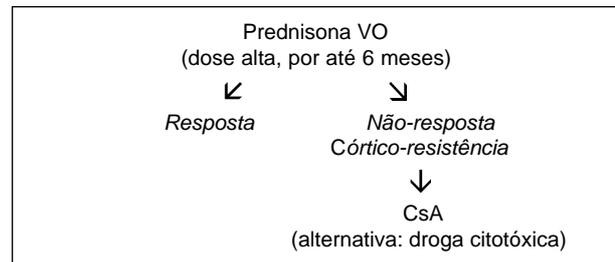
**Comentários - Rec.3:** Os estudos mais frequentemente utilizaram agentes citotóxicos em conjunção com prednisona em doses variáveis, o que dificulta a avaliação dos resultados obtidos.

### 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<sup>(8,9)</sup>.

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<sup>(10)</sup>.

### 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<sup>(1)</sup>.

Utilizando um modelo preditivo, Cattran *et al.*<sup>(12)</sup> 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<sup>(12)</sup>.

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 imunossupressores até o momento não é justificável em pacientes com proteinúria não-nefrótica<sup>(11)</sup>.

### 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<sup>(11)</sup>.

**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 <sup>2</sup> 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<sup>(13)</sup>.

### 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<sup>(11)</sup>,

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<sup>(14)</sup>, 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)<sup>(15)</sup>. 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<sup>(16)</sup>.

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<sup>(17)</sup>.

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<sup>(11, 14, 15)</sup>.

#### Recomendação 4

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

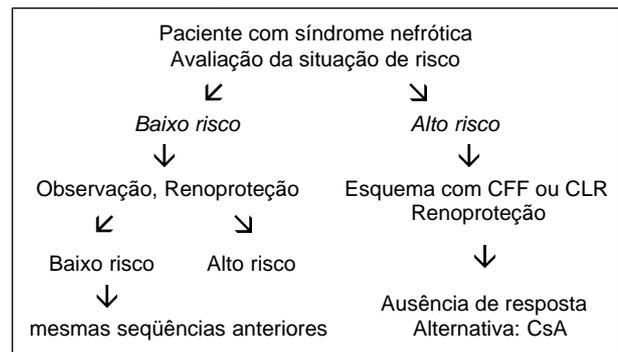
**Comentários - Rec.4:** O esquema de CsA preferencialmente utilizado nesta condição é o de 4-5 mg/kg/dia por 12 meses. Frequentemente a CsA é usada em conjunção com corticóide nas séries relatadas, com resultados promissores em termos de remissão da SN, preservação da função renal e nefrotoxicidade.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

## 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<sup>(18)</sup> 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<sup>(19)</sup> 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<sup>(20)</sup>.

### 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<sup>(21)</sup>, 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)<sup>(22)</sup>

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<sup>(23)</sup>.

#### 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<sup>(23)</sup>.

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<sup>(24)</sup> 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<sup>(25)</sup>.

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*<sup>(25)</sup>.

### 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<sup>(26)</sup>.

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/m<sup>2</sup>/mês, aumentando mensalmente 0,25 g até um máximo de 1 g/m<sup>2</sup> 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-immune* 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<sup>(27)</sup>.

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-immune*, mesmo nos dependentes de diálise<sup>(25)</sup>.

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<sup>(23)</sup>.

## 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.