

# BMJ Best Practice

## Nefropatia por imunoglobulina A (IgA)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	13
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Novidades	25
<b>Acompanhamento</b>	<b>27</b>
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	28
<b>Diretrizes</b>	<b>29</b>
Diretrizes de tratamento	29
<b>Referências</b>	<b>30</b>
<b>Imagens</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>42</b>

## Resumo

- ◇ Cerca de 50% apresentam episódios recorrentes de hematúria visível após uma infecção do trato respiratório superior ou gastroenterite; aproximadamente um terço dos pacientes apresenta hematúria invisível e proteinúria leve.
- ◇ Menos de 10% apresentam síndrome nefrótica ou glomerulonefrite aguda rapidamente progressiva.
- ◇ Pode haver desenvolvimento de insuficiência renal crônica ou aguda.
- ◇ É necessário realizar uma biópsia renal para obter o diagnóstico definitivo.
- ◇ A microscopia óptica mostra proliferação mesangial focal ou difusa e expansão da matriz extracelular.
- ◇ A imunofluorescência mostra deposição de imunoglobulina A (IgA) mesangial difusa em um padrão granular.
- ◇ Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) são amplamente usados para reduzir a proteinúria, principalmente se houver presença de hipertensão e/ou proteinúria, e eles têm demonstrado ajudar na preservação da função renal.
- ◇ O valor da imunossupressão na nefropatia por imunoglobulina A (NigA) é amplamente discutido. Há algumas evidências de que o tratamento inicial com corticosteroide pode reduzir a gravidade da proteinúria e retardar a deterioração renal em pessoas com proteinúria moderada, mas isso pode estar associado a efeitos adversos graves.

## Definição

A nefropatia por IgA é definida pela presença de depósitos imunes de IgA mesangial dominante ou codominante, frequentemente acompanhados por C3 e IgG em associação com uma glomerulonefrite proliferativa mesangial de gravidade variável. A etiologia desta glomerulonefrite comum permanece desconhecida. O quadro clínico é altamente variável. Pacientes geralmente se apresentam com episódios recorrentes de hematúria visível (que geralmente ocorrem após infecção do trato respiratório superior ou gastroenterite) ou hematúria invisível assintomática com ou sem proteinúria. Menos comumente, pacientes podem se apresentar com doença renal crônica estabelecida, síndrome nefrótica, hipertensão maligna ou glomerulonefrite rapidamente progressiva.[1]

## Epidemiologia

Nefropatia por imunoglobulina A é o padrão mais comum de glomerulonefrite no mundo todo. É diagnosticada em 40% de todas biópsias renais realizadas na Ásia, 20% de todas biópsias renais na Europa e 10% de todas biópsias renais nos EUA.[10] [11] [12] [13] [14] [15] Esses índices podem variar, pelo menos em parte, por causa de diferenças no rastreamento de saúde pública e práticas de biópsia. Em países com programas de rastreamento ativo para doença renal, e centros com um limiar baixo para realizar biópsia renal, a incidência relatada de nefropatia por imunoglobulina A é maior, na medida em que mais pacientes com doença leve são identificados.

É possível observar um aumento claramente definido da incidência da doença e da distribuição dos alelos de risco genéticos atualmente compreendidos do oeste em direção ao leste, da América do Norte à Ásia. A contribuição precisa de alelos específicos, no entanto, permanece incerta.

Nos quatro estudos familiares de nefropatia por imunoglobulina A familiar publicados amplamente, a ligação genética é diferente em cada família.[16] [17] [18] [19] O estudo de três novos loci (designados nefropatia por imunoglobulina A1, A2 e A3) não identificou nenhum gene candidato provável. O locus 2q36 identificado na linhagem canadense é potencialmente informativo, pois contém os genes COL4A3 e COL4A4, que codificam o colágeno de membrana basal, mutações que estão associadas com nefropatia da membrana basal fina.[20] Quatro estudos de associação genômica ampla da nefropatia por imunoglobulina A (EAGA) demonstraram um enriquecimento de polimorfismos nucleotídeos únicos (PNUs) implicados em traços autoimunes ou inflamatórios (alelos múltiplos dentro da região do antígeno leucocitário humano [HLA] no cromossomo 6p21 e no cromossomo 1q32, sugerindo um papel para proteínas regulatórias complementares).[21] [22] [23] [24] Além disso, um número de loci associados com nefropatia por imunoglobulina A codificam proteínas implicadas na manutenção da barreira intestinal e regulação da resposta imune da mucosa aos patógenos.

## Etiologia

A grande maioria dos casos de nefropatia por imunoglobulina A são idiopáticos, mas pode ocorrer secundariamente a outras doenças.[8]

A nefropatia por imunoglobulina A hepática, na qual a deposição de IgA mesangial está associada com doença hepática crônica (particularmente cirrose alcoólica), é a forma mais comum de nefropatia por imunoglobulina A secundária.[25] [26] Acredita-se que seja uma consequência de clearance hepático deficiente de IgA. IgA mesangial é um achado de autópsia comum em pacientes com doença hepática

crônica, mas apenas uma minoria apresenta manifestações clínicas de doença renal diferente de hematúria invisível.

A nefropatia por imunoglobulina A também foi relatada em associação com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>[27] [28] [29]</sup> O aumento policlonal da IgA sérica, uma característica de AIDS, tem sido citado como um fator predisponente. A força dessa associação é, no entanto, questionável; estudos de autópsia indicaram uma prevalência de nefropatia por imunoglobulina A entre zero e 7.75% em pacientes infectados por HIV. A nefropatia por imunoglobulina A é rara em mieloma por IgA ou outras gamopatias monoclonais por IgA. Essas observações indicam que uma carga circulante alta de IgA monoclonal ou policlonal não é suficiente para promover a deposição por IgA mesangial sem outras anormalidades do sistema IgA.

Evidências indiretas sugerem uma relação próxima entre nefropatia por IgA e a vasculite sistêmica dos pequenos vasos por IgA (conhecida anteriormente como púrpura de Henoch-Schönlein [PHS]). A vasculite por IgA é caracterizada por deposição de IgA em vasos sanguíneos de pequeno calibre afetando predominantemente pele, articulações, intestino e rins, com nefrite que pode ser histologicamente indistinguível da nefropatia por IgA. A nefropatia por IgA é cada vez mais considerada como uma vasculite por IgA sem a erupção cutânea.<sup>[30]</sup> Não se sabe porque algumas pessoas adquirem doença renal limitada (NigA), enquanto outras desenvolvem doença sistêmica (vasculite por IgA).

## Fisiopatologia

A patogênese da nefropatia por imunoglobulina A (NigA) não é completamente compreendida. Foi proposto que o evento desencadeante é a formação de imunocomplexos contendo IgA circulante que são propensos a deposição mesangial. Em pessoas suscetíveis, a IgA depositada gera graus variáveis de inflamação glomerular e formação de cicatrizes glomerulares e tubulointersticiais subsequentes.<sup>[31] [32]</sup> Os imunocomplexos de IgA circulantes são predominantemente compostos de IgA polimérica da subclasse IgA1 de baixa afinidade. A IgA1 presente nesses complexos exibe alterações sutis na composição de carboidratos ligados à região da dobradiça da IgA1. Há uma redução na quantidade de galactose presente nos glicanos na região da dobradiça e sugeriu-se que esta alteração desencadeia a produção de autoanticorpos na nefropatia por imunoglobulina A.<sup>[33]</sup> Autoanticorpos IgA e imunoglobulina G (IgG) específicos para a região de dobradiça foram detectados no soro de coortes de nefropatia por imunoglobulina A da Europa e Ásia e acredita-se que promovam formação de imunocomplexo na nefropatia por imunoglobulina A. A função da ativação do complemento na nefropatia por imunoglobulina A ainda não está clara, apesar da identificação frequente de C3 em biópsias renais e a identificação de uma associação entre nefropatia por imunoglobulina A e proteínas reguladoras do complemento em diversos estudos de associação genômica ampla (EAGAs) publicados.

## Classificação

Diversas classificações histopatológicas foram publicadas. A classificação mais amplamente validada entre elas é a classificação de Oxford.<sup>[2]</sup>

A classificação original de Oxford, publicada em 2009, envolve quatro lesões morfológicas independentes que apresentam reprodutibilidade alta inter- e intraobservador e estão independentemente associadas a um prognóstico desfavorável, independentemente dos achados clínicos no momento da biópsia renal:

1. Hiper celularidade mesangial (M0 ou M1)  
[Fig-1]
2. Hiper celularidade endocapilar (E0 ou E1)  
[Fig-2]
3. Glomeruloesclerose segmentar (S0 ou S1)  
[Fig-3]
4. Atrofia tubular/fibrose intersticial (T0, T1 ou T2).  
[Fig-4]

Desde sua publicação, a classificação de Oxford foi validada em diversas coortes de pacientes da América do Norte, Europa e Ásia.[3] [4] [5]

Na Classificação atualizada de Oxford, publicada em 2017, crescentes foram adicionadas às quatro lesões originais: C0 (sem crescentes), C1 (crescentes em menos de 25% dos glomérulos) e C2 (crescentes em 25% ou mais dos glomérulos), formando um novo escore MEST-C.[6] Esse é o resultado de um subgrupo de trabalho do Classification Working Group que demonstrou que crescentes (C1 ou C2) eram preditores independentes de desfechos renais em uma coorte agrupada de 3096 pacientes.[7] Outra adição notável à Classificação atualizada de Oxford de 2017 é a subclassificação de esclerose segmentar, identificando aqueles casos com evidências de hipertrofia podocitária e/ou lesão de ponta.

Ainda que a definição patológica de nefropatia por IgA seja simples, as variações dos fenótipos são marcantes: estão incluídas variações quanto a incidência geográfica, quadro clínico e progressão, histopatologia renal e recorrência de transplante.

Não há atualmente sistemas de classificação clínica para pacientes com nefropatia por imunoglobulina A que reflitam precisamente o fenótipo variado desta glomerulonefrite complexa.

Atualmente, não há prova de que a entidade conhecida como nefropatia por imunoglobulina A seja uma "doença" única (usando o termo "doença" em seu sentido convencional de uma única entidade compartilhando fatores etiológicos e processos patogênicos). Também não há provas de que a nefropatia por imunoglobulina A é a mesma "doença" em todas as partes do mundo.





## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem nipo-americano de 22 anos, até então saudável, apresenta hematúria visível acompanhada por dor no flanco. Ele apresenta uma história de 2 dias de faringite, febre, calafrios, mal-estar e cefaleia. O exame físico revela eritema e inflamação da úvula e da faringe, amígdalas aumentadas com exsudatos irregulares branco-acinzentados e linfadenopatia cervical anterior sensível à palpação. O restante do exame está normal. A urinálise mostra urina com coloração de refrigerante tipo cola com hematúria e proteína 3+.

### Caso clínico #2

Um homem branco de 23 anos, com uma história médica pregressa sem nada digno de nota, comparece à clínica para realizar um exame físico de rotina incluindo análise da urina, necessária para seu trabalho. Esta revela hematúria invisível e proteinúria leve. O exame físico não revela nenhum achado anormal significativo.

### Outras apresentações

A nefropatia por imunoglobulina A também pode ser reconhecida durante investigação de pacientes identificados com doença renal crônica estabelecida e hipertensão (cerca de 20% dos casos).<sup>[8]</sup> Esses pacientes geralmente têm entre 30 e 50 anos. Quadros clínicos menos comuns incluem síndrome nefrótica (<5% dos casos); glomerulonefrite rapidamente progressiva caracterizada por edema, hipertensão, hematúria e insuficiência renal (<5% dos casos); e hipertensão maligna (<1% dos casos).<sup>[8]</sup> <sup>[9]</sup> A hipertensão maligna comumente se apresenta com dor torácica (angina ou infarto do miocárdio), dispneia (edema pulmonar) ou sintomas neurológicos (cefaleias, distúrbios visuais, estado mental alterado, convulsões).<sup>[8]</sup> <sup>[9]</sup>

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A nefropatia por imunoglobulina A só pode ser diagnosticada com uma biópsia renal. Nenhuma combinação de parâmetros clínicos, sorológicos e imunológicos pode ser usada para substituir a biópsia renal.

### Avaliação clínica

Hematúria visível é relatada por cerca de metade dos pacientes e geralmente é precedida por uma infecção do trato respiratório superior (nefrite sinfaringítica) ou gastroenterite. Em geral, a hematuria visível é indolor, mas ocasionalmente pode ser acompanhada por dor lombar e disúria. Raramente pacientes desenvolvem lesão renal aguda, que resulta de hematuria glomerular intensa e levando à oclusão tubular e a dano por causa dos eritrócitos. Geralmente este fenômeno é reversível, mas pode ocorrer recuperação incompleta da função renal.

Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta hematuria invisível e proteinúria leve. Menos de 10% apresentam síndrome nefrótica ou glomerulonefrite rapidamente progressiva.<sup>[8]</sup> <sup>[36]</sup> <sup>[37]</sup>



Pacientes com idade entre 20 e 30 anos são mais comumente diagnosticados que outras faixas etárias. A nefropatia por imunoglobulina A afeta mais homens que mulheres, em uma proporção de pelo menos 2:1 na América do Norte e Europa Ocidental, mas ambos os sexos são igualmente afetados na Ásia.[10] Embora a nefropatia por imunoglobulina A seja comumente esporádica, têm sido relatados casos familiares. Nenhum estudo identificou os genes que provavelmente seriam causadores da doença.[21] [22] [23] [24] [34]

A nefropatia por imunoglobulina A também pode ser identificada durante investigação de pacientes com doença renal crônica estabelecida e hipertensão (aproximadamente 20% dos casos). Quadros clínicos menos comuns incluem síndrome nefrótica (<5% dos casos); glomerulonefrite rapidamente progressiva caracterizada por edema, hipertensão, hematúria e insuficiência renal (<5% dos casos); e hipertensão maligna (<1% dos casos).[8] [9] A hipertensão maligna comumente se apresenta com dor torácica (angina ou infarto do miocárdio), dispneia (edema pulmonar) ou sintomas neurológicos (cefaleias, distúrbios visuais, estado mental alterado, convulsões).[8] [9]

## Avaliação laboratorial

Não há exames laboratoriais nem sorológicos específicos para diagnosticar nefropatia por imunoglobulina A.

A microscopia de urina tende a exibir eritrocitúria com eritrócitos dismórficos consistentes com sangramento glomerular. Raramente cilindros eritrocitários também são vistos.

A proteinúria está comumente presente, com cerca de 60% dos pacientes apresentando <1 g/dia e até 10% dos pacientes apresentando proteinúria na faixa nefrótica.[8] [10]

A função renal (creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada) é rotineiramente checada no diagnóstico e regularmente durante o acompanhamento para monitorar a evolução da doença.

Os níveis dos complementos (C3 e C4) geralmente estão dentro dos limites normais e devem ser solicitados somente para excluir outras causas de doença renal, quando apropriado.[9] [38] [39]

## Biópsia de pele e rins

Um diagnóstico de NigA apenas pode ser feito por biópsia renal, que confirmará a deposição mesangial por IgA por imunofluorescência [Fig-5]

[Fig-6]

ou estudos de imunoperoxidase.

As indicações para biópsia renal variam de centro para centro. Em geral, ela é indicada em qualquer paciente com insuficiência renal consistente comprometida e/ou excreção persistente de >1 g de proteína/dia, mas não para hematúria invisível isolada.

A biópsia de pele só é realizada naqueles casos em que há suspeita de púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), sem haver nenhum papel no diagnóstico de nefropatia por imunoglobulina A. Na PHS, pode haver evidências de depósitos de IgA, C3, properdina e fibrina nos capilares da derme.[11] [12] [13] [40]

## Fatores de risco

## **Fracos**

### **história familiar de nefropatia por imunoglobulina A**

- Embora a nefropatia por imunoglobulina A seja comumente esporádica, têm sido relatados casos familiares.[16] [17] [18] [19] Diversos loci de suscetibilidade genética foram identificados usando análise genômica ampla.[21] [22] [23] [24] [34]

### **sexo masculino**

- Afeta mais homens que mulheres, com uma proporção de pelo menos 2:1 na América do Norte e Europa Ocidental, mas ambos os sexos são igualmente afetados na Ásia.[10]

### **idade entre 20 e 30 anos**

- Pessoas na faixa dos 20 e 30 anos são mais comumente diagnosticadas com nefropatia por imunoglobulina A que outras faixas etárias.

### **ancestralidade asiática/branca/de nativos norte-americanos**

- Mais comum em pessoas da América do Norte (tribos Zuni e Navajo), asiáticas e brancas que em pessoas negras.[10] [35]

### **Vasculite por IgA**

- A doença renal na vasculite por IgA (anteriormente conhecida como púrpura de Henoch-Schönlein [HSP]) é indistinguível da nefropatia por IgA, mas os pacientes com vasculite por IgA demonstram manifestações extrarrenais, como erupção cutânea vasculítica, dor abdominal e artralgia.

### **doença hepática crônica**

- A nefropatia por imunoglobulina A hepática, na qual a deposição de IgA mesangial está associada com doença hepática crônica (particularmente cirrose alcoólica), é a forma mais comum de nefropatia por imunoglobulina A secundária.[25] [26] Acredita-se que seja uma consequência de clearance hepático deficiente de IgA. IgA mesangial é um achado de autópsia comum em pacientes com doença hepática crônica, mas apenas uma minoria apresenta manifestações clínicas de doença renal diferente de hematúria invisível.

### **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Houve relatos de nefropatia por imunoglobulina A em associação com infecção por HIV e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).[27] [28] [29] O aumento policlonal da IgA sérica, uma característica de AIDS, tem sido citado como um fator predisponente.
- A associação é altamente variável e a doença renal é raramente de significância clínica.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **hematúria (comum)**

- Cerca de 50% dos pacientes apresentam hematúria visível geralmente precedida por infecção do trato respiratório superior (nefrite sinfaringítica) ou gastroenterite.[10]
- Em geral, a hematúria visível é indolor, mas ocasionalmente pode ser acompanhada por dor lombar e disúria.

- Um terço dos pacientes apresenta hematúria invisível assintomática.[8] [36] [37]

## Outros fatores de diagnóstico

### proteinúria (comum)

- Geralmente <2-3 g/dia; pacientes raramente apresentam proteinúria na faixa nefrótica.[10] [35]

### hipertensão (incomum)

- Os pacientes raramente apresentam hipertensão, a não ser que tenham doença renal crônica estabelecida. Na apresentação incomum de glomerulonefrite rapidamente progressiva, a hipertensão pode estar presente. É muito raro que a hipertensão maligna seja a primeira manifestação da doença.

### edema (incomum)

- Os pacientes raramente apresentam edema significativo, a não ser que esteja acompanhado com proteinúria na faixa nefrótica.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é sensível nem específica para nefropatia por imunoglobulina A. Achados semelhantes em outra doença renal.</li> </ul>	<b>eritrocitúria, proteinúria (geralmente &lt;2-3 g/dia)</b>
<b>microscopia e cultura de urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessárias para descartar infecção do trato urinário como causa de proteinúria ou hematúria persistente.</li> </ul>	<b>eritrócitos dismórficos, cilindros eritrocitários raros, sem crescimento bacteriano</b>
<b>bioquímica básica, incluindo taxa de filtração glomerular (TFG) estimada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitada de rotina para monitorar a função renal e a progressão da doença.</li> <li>• Não é sensível nem específica para nefropatia por imunoglobulina A.</li> </ul>	<b>geralmente normal em casos de hematúria invisível isolada; o risco de TFG estimada reduzida aumenta com elevação da proteinúria</b>
<b>níveis dos complementos C3 e C4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitados para excluir outras nefropatias por imunocomplexos.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>ultrassonografia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada em pacientes com anormalidades urinárias persistentes para excluir anormalidades renais estruturais.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>tomografia computadorizada (RUB)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografia computadorizada do rim, ureter, bexiga (RUB) também pode ser considerada em pacientes com anormalidades urinárias persistentes para excluir anormalidades renais estruturais.</li> </ul>	<b>normal</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É uma exigência absoluta para o diagnóstico de nefropatia por imunoglobulina A.</li> <li>As indicações variam de centro a centro.</li> </ul>	<b>deposição mesangial difusa de imunoglobulina A (IgA)</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>cistoscopia flexível</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser considerada em todos pacientes &gt;40 anos de idade com hematúria persistente para descartar um carcinoma de células transicionais.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada naqueles casos nos quais há suspeita de vasculite por IgA (conhecida como púrpura de Henoch-Schönlein [PHS]).</li> <li>A biópsia de pele não tem nenhum papel no diagnóstico de nefropatia por imunoglobulina A.</li> </ul>	<b>evidências de depósitos capilares de IgA, C3, properdina e fibrina</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Vasculite por IgA (conhecida como púrpura de Henoch-Schönlein [PHS])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizada pela presença de sintomas sistêmicos, incluindo erupção cutânea purpúrea (90% dos casos); dor abdominal (85% dos casos); dor nas articulações (70% dos casos); edema periférico; e sangramento gastrointestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não existem exames para diferenciar nefrite por vasculite por IgA, pois os achados histopatológicos são semelhantes.[9] As evidências histológicas de vasculite extrarrenal (por exemplo, pele ou trato gastrointestinal) apontarão para um diagnóstico de vasculite por IgA.</li> </ul>
<b>Doença da membrana basal glomerular fina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer hematúria visível.[8]</li> <li>É rara a ocorrência de proteinúria.</li> <li>Em geral, não evolui para doença renal em estágio terminal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As membranas basais aparecem difusamente finas na microscopia eletrônica e não há expansão mesangial na microscopia óptica.</li> <li>A imunofluorescência é negativa para IgA.[8]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Alport</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ocorrer hematúria visível.</li> <li>• É comum a ocorrência de proteinúria.</li> <li>• História familiar de insuficiência renal, principalmente em homens.</li> <li>• Perda auditiva neurossensorial e anormalidades oculares.[8]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A microscopia eletrônica revela separação longitudinal e espessamento da lâmina densa da membrana basal glomerular.</li> <li>• Além disso, as cadeias alfa 3, alfa 4 e alfa 5 do colágeno tipo IV estão ausentes na membrana basal.</li> </ul>
<b>Glomerulonefrite pós-estreptocócica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematúria visível ocorre 1 a 3 semanas após o início da infecção por estreptococos.</li> <li>• Hipertensão e edema ocorrem com frequência.</li> <li>• Hematúria recorrente não é característica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis elevados de anticorpos contra antígenos antiestreptocócicos (antiestreptolisina O ou anti-DNase B) são boas pistas diagnósticas.</li> <li>• O nível de C3 geralmente é baixo nas 2 primeiras semanas de infecção.</li> </ul>
<b>Lúpus eritematoso sistêmico (LES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestações extrarrenais de lúpus eritematoso sistêmico (LES; como erupção cutânea discoide, dor e inchaço nas articulações, úlceras orais e alopecia) podem estar presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode estar presente sorologia autoimune, como anticorpo antinuclear e anti-DNA de fita dupla, e os níveis de C3 e C4 são geralmente baixos na nefrite lúpica proliferativa grave.</li> <li>• Os achados à microscopia óptica são muito variáveis, mas os pacientes com nefrite lúpica grave apresentam lesões proliferativas difusas.</li> <li>• A imunofluorescência exibe um quadro completo (positividade para IgA, IgM, IgG, C3, C4, C1q e cadeias leves kappa e lambda).</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

O diagnóstico de nefropatia por imunoglobulina A exige biópsia renal. Nenhum acúmulo de evidências clínicas e laboratoriais tem especificidade e sensibilidade suficientes para evitar a necessidade de diagnóstico por biópsia. Os depósitos mesangiais de imunoglobulina A (IgA) são a marca registrada da doença e podem ser identificados por técnicas de imunofluorescência ou imunoperoxidase. Depósitos mesangiais de IgA juntamente com outras classes de imunoglobulina e complemento, também podem ser um achado de nefrite lúpica e, portanto, deve-se sempre pensar em lúpus eritematoso sistêmico se for feito um diagnóstico de nefropatia por imunoglobulina A.

Embora não possam ser, por si só, consideradas critérios diagnósticos, várias classificações histopatológicas da nefropatia por imunoglobulina A foram publicadas. A classificação mais amplamente validada entre elas é a classificação de Oxford.[2]

A classificação original de Oxford, publicada em 2009, envolve quatro lesões morfológicas independentes que apresentam reprodutibilidade alta inter- e intraobservador e estão associadas a um prognóstico desfavorável, independentemente dos achados clínicos no momento da biópsia renal:

1. Hiper celularidade mesangial (M0 ou M1)
2. Hiper celularidade endocapilar (E0 ou E1)
3. Glomeruloesclerose segmentar (S0 ou S1)
4. Atrofia tubular/fibrose intersticial (T0, T1 ou T2)

Desde sua publicação, a classificação de Oxford foi validada em diversas coortes de pacientes da América do Norte, Europa e Ásia.[3] [4] [5]

Na Classificação atualizada de Oxford, publicada em 2017, crescentes foram adicionadas às quatro lesões originais: C0 (sem crescentes), C1 (crescentes em menos de 25% dos glomérulos) e C2 (crescentes em 25% ou mais dos glomérulos), formando um novo escore MEST-C.[6] Esse é o resultado de um subgrupo de trabalho do Classification Working Group que demonstrou que crescentes (C1 ou C2) eram preditores independentes de desfechos renais em uma coorte agrupada de 3096 pacientes.[7] Outra adição notável à Classificação atualizada de Oxford de 2017 é a subclassificação de esclerose segmentar, identificando aqueles casos com evidências de hipertrofia podocitária e/ou lesão de ponta.

## Abordagem passo a passo do tratamento

As estratégias de tratamento atuais têm como foco protelar a progressão da doença por nefropatia por imunoglobulina A e a necessidade subsequente de diálise e transplante renal; no entanto, nem todos pacientes com nefropatia por imunoglobulina A precisam de tratamento para prevenção de danos renais progressivos.[41] [42] Uma avaliação do risco de desenvolver doença renal progressiva deve ser realizada quando for decidido qual tratamento deve ser oferecido. Os preditores de doença renal progressiva incluem:

- Parâmetros clínicos (grau de proteinúria, hipertensão e comprometimento existente da taxa de filtração glomerular [TFG])
- Lesões histológicas (hipercelularidade mesangial [M1], hipercelularidade endocapilar [E1], hipercelularidade segmentar [S1], fibrose intersticial/atrofia tubular [T2]).[2] Na Classificação atualizada de Oxford, publicada em 2017, crescentes foram adicionadas às quatro lesões originais: C0 (sem crescentes), C1 (crescentes em menos de 25% dos glomérulos) e C2 (crescentes em 25% ou mais dos glomérulos), formando um novo escore MEST-C.[6]

Uma combinação de achados glomerulares ou glomerulares e tubulointersticiais terá um impacto na deteriorização da função renal. Apesar da presença combinada de achados tubulointersticiais e glomerulares representar aumento do risco de progressão renal, a velocidade de declínio de função renal não pode ser somada diretamente para quantificar o risco total e a deterioração da função renal.[2]

Há evidências que sugerem que certas lesões histopatológicas podem ser mais responsivas a terapia imunossupressora que outras, mas esses achados não foram confirmados em estudos prospectivos. As recomendações de tratamento não devem, portanto, ser baseadas somente nas lesões histológicas.

Há duas estratégias de tratamento principais:

- Terapia de suporte (não imunossupressora) (por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina [IECAs], antagonistas do receptor de angiotensina II, controle adicional da pressão arterial e redução do risco cardiovascular), que deve ser considerada em todos pacientes com nefropatia por imunoglobulina A, e
- Terapia imunomoduladora para pacientes selecionados que estão sob risco elevado de doença renal progressiva.

### Terapia de suporte

Os pacientes com hematúria ou proteinúria isolada <0.5 g/dia, pressão arterial normal e taxa de filtração glomerular (TFG) normal não precisam de nenhum tratamento específico. A terapia de suporte deve ser oferecida a todos os outros pacientes com nefropatia por imunoglobulina A.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) diminuem a pressão intraglomerular reduzindo a lesão glomerular. Uma vez que haja desenvolvimento de hipertensão (>140/90 mmHg) e/ou proteinúria (>0.5 g/dia), todos os pacientes devem receber IECAs e/ou antagonistas do receptor de angiotensina II como tratamento de primeira linha, a menos que haja contraindicação.[43] [44] [45] [46] Os antagonistas do receptor de angiotensina II geralmente são reservados a pacientes intolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), mas ambos os medicamentos devem ser considerados em pacientes com proteinúria persistente, apesar do uso de IECAs.[47] A terapia combinada com antagonista do receptor de angiotensina II e um IECA deve ser usada apenas sob



supervisão de especialista. O objetivo recomendado do tratamento é reduzir a excreção de proteína para  $<0.5$  a  $1$  g/dia.[35]

## Terapia imunomoduladora

Em pacientes com proteinúria persistente  $>1$  g/dia apesar do bloqueio do sistema renina-angiotensina máximo e bom controle da pressão arterial, imunossupressão deve ser considerada.

Ensaio clínico randomizado e controlado têm mostrado resultados conflitantes quanto aos efeitos nefroprotetores do óleo de peixe em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A e função renal em declínio.[35] Uma metanálise de 2012 constatou que não há dados suficientes para confirmar a eficácia de óleos de peixe com ômega-3 no tratamento de nefropatia por imunoglobulina A.[48] Embora não haja evidências claras do benefício, a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sugere iniciar essa terapia relativamente benigna em pacientes com função renal em declínio.

As diretrizes da KDIGO sugerem um curso de 6 meses de corticosteroides em pacientes com proteinúria persistente  $>1$  g/dia e função renal preservada (taxa de filtração glomerular  $>50$  mL/minuto por  $1.73$  m<sup>2</sup>) após um período de 3 a 6 meses de otimização de controle da pressão arterial e terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou antagonista do receptor de angiotensina II.[49] Isso é baseado em diversos estudos pequenos que investigam o uso de corticosteroides na nefropatia por imunoglobulina A.[50] [51] De maneira semelhante, uma revisão sistemática constatou que o uso de corticosteroides foi associado com um risco reduzido de progressão da doença renal, mas um risco maior de eventos adversos.[52] É difícil tirar conclusões firmes desses estudos pois os IECAs e/ou antagonistas do receptor de angiotensina II foram usados em apenas uma minoria de pacientes, ou foram interrompidos antes do recrutamento para os estudos. Além disso, o controle da pressão arterial foi abaixo do ideal.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, o ensaio Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING), os pacientes com NigA recebendo metilprednisolona por via oral, quando comparados aos sob placebo, apresentaram um aumento do risco de eventos adversos graves, principalmente devido ao excesso de infecções graves, acarretando o encerramento precoce do ensaio clínico.[53] Embora os desfechos compostos primários (doença renal em estágio terminal, morte em decorrência de insuficiência renal ou uma redução de 40% na TFGe) fossem inferiores no grupo sob metilprednisolona por via oral, não é possível tirar nenhuma conclusão sobre os benefícios renais potenciais, pois eles devem ser ponderados em relação aos eventos adversos graves observados e o encerramento precoce do estudo por motivo de segurança dos pacientes.

Pacientes que se apresentam com síndrome nefrótica de início repentino e achados histológicos de deposição de IgA mesangial com alterações glomerulares mínimas e obliteração de podócitos disseminada devem ser tratados como se tivessem doença de lesão mínima concomitante. A maioria dos pacientes tratados com corticosteroide em altas doses, como prednisolona, apresentará remissão completa da proteinúria.

Há poucas evidências que oferecem suporte ao uso de outros agentes imunossupressores (como ciclofosfamida, azatioprina ou micofenolato) na nefropatia por imunoglobulina A, exceto em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A crescêntica.

Tonsilectomia e administração de corticosteroides em pulsos é um esquema de tratamento preferido no Japão, apesar de da escassez de dados de ensaios clínicos prospectivos robustos para dar suporte a

essa abordagem. Não há evidências quanto ao benefício da tonsilectomia em populações brancas.[54] [55] [56] [57]

No ensaio clínico para nefropatia por imunoglobulina A de STOP, não houve diferença na progressão da doença renal para pacientes que receberam imunossupressão, além de terapia de suporte intensiva otimizada, comparado com pacientes recebendo apenas terapia de suporte intensiva otimizada.[58] Contudo, como o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado publicado, que incluía período hereditário de 6 meses de terapia de suporte intensiva otimizada, o estudo destaca a importância de garantir que a terapia intensiva de suporte seja otimizada em todos pacientes diagnosticados com nefropatia por imunoglobulina A antes de considerar a imunossupressão.

## Lesão renal aguda

Pode ocorrer lesão renal aguda durante episódios de hematúria visível por causa da obstrução tubular pelos eritrócitos e necrose tubular aguda.

Na nefropatia por imunoglobulina A não crescêntica, com medidas de suporte simples incluindo evitação de nefrotoxinas e manejo hídrico rigoroso, a recuperação é normal e nenhuma terapia específica é necessária. Se não houver sinais de recuperação dentro de 48 horas da apresentação, será necessário realizar uma biópsia renal para excluir nefropatia por imunoglobulina A.

A nefropatia por imunoglobulina A crescêntica que se manifesta como uma glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) deve ser tratada da mesma forma que uma GNRP associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), com ciclofosfamida e corticosteroides, apesar de haver poucos dados que exibem um benefício dessa abordagem de tratamento.[59]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso			( resumo )
baixo risco de progressão			
.....	1a	observação	
risco moderado de progressão			
.....	1a	terapia de suporte	
risco elevado de progressão			
.....	1a	terapia de suporte	
.....	adjunto	óleo de peixe	
.....	adjunto	corticosteroides	
lesão renal aguda			
.....			

Em curso		( resumo )	
■	nefropatia por imunoglobulina A não crescêntica	1a	evitação de nefrotoxinas e manejo hídrico rigoroso
■	nefropatia por imunoglobulina A crescêntica	1a	terapia imunossupressora combinada

## Opções de tratamento

### Em curso

#### baixo risco de progressão

##### 1a observação

» Pacientes com hematúria ou proteinúria isoladas <0.5 g/dia e uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal não precisam de tratamento.

#### risco moderado de progressão

##### 1a terapia de suporte

##### Opções primárias

» **benazepril**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **captopril**: 12.5 a 50 mg por via oral três vezes ao dia

**OU**

» **enalapril**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lisinopril**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ramipril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **quinapril**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **trandolapril**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

##### Opções secundárias

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

## Em curso

OU

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **candesartana**: 8-32 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **irbesartana**: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **olmesartana**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma vez que haja desenvolvimento de hipertensão (>140/90 mmHg) e/ou proteinúria (>0.5 g/dia), todos os pacientes devem receber IECAs e/ou antagonistas do receptor de angiotensina II como tratamento de primeira linha, a menos que haja contraindicação.[43] [44] [45] [46] Os antagonistas do receptor de angiotensina II geralmente são reservados a pacientes intolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), mas ambos os medicamentos devem ser considerados em pacientes com proteinúria persistente, apesar do uso de IECAs.[47] A terapia combinada com antagonista do receptor de angiotensina II e um IECA deve ser usada apenas sob supervisão de especialista. O objetivo recomendado do tratamento é reduzir a excreção de proteína para <0.5 a 1 g/dia.[35]

## risco elevado de progressão

1a

## terapia de suporte

## Opções primárias

» **benazepril**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **captopril**: 12.5 a 50 mg por via oral três vezes ao dia

OU

## Em curso

» **enalapril**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lisinopril**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ramipril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **quinapril**: 20-80 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **trandolapril**: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

#### Opções secundárias

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **candesartana**: 8-32 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **irbesartana**: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **olmesartana**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma vez que haja desenvolvimento de hipertensão (>140/90 mmHg) e/ou proteinúria (>0.5 g/dia), todos os pacientes devem receber IECAs e/ou antagonistas do receptor de angiotensina II como tratamento de primeira linha, a menos que haja contraindicação.[43] [44] [45] [46] Os antagonistas do receptor de

## Em curso

angiotensina II geralmente são reservados a pacientes intolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), mas ambos os medicamentos devem ser considerados em pacientes com proteinúria persistente, apesar do uso de IECAs.[47] A terapia combinada com antagonista do receptor de angiotensina II e um IECA deve ser usada apenas sob supervisão de especialista. O objetivo recomendado do tratamento é reduzir a excreção de proteína para <0.5 a 1 g/dia.[35]

## adjunto

## óleo de peixe

## Opções primárias

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3:** 4-12 g/dia por via oral administrados em doses fracionadas

» Em pacientes com proteinúria persistente >1 g/dia apesar do bloqueio do sistema renina-angiotensina máximo e bom controle da pressão arterial, imunossupressão deve ser considerada.

» Ensaios clínicos randomizados e controlados têm mostrado resultados conflitantes quanto aos efeitos nefroprotetores do óleo de peixe em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A e função renal em declínio.[35] Uma metanálise de 2012 constatou que não há dados suficientes para confirmar a eficácia de óleos de peixe com ômega-3 no tratamento de nefropatia por imunoglobulina A.[48] Embora não haja evidências claras do benefício, a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sugere iniciar essa terapia relativamente benigna em pacientes com função renal em declínio.

## adjunto

## corticosteroides

## Opções primárias

» **prednisolona:** 1 mg/kg/dia por via oral por 6-8 semanas, em seguida reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta até completar um ciclo total de tratamento de 6 meses

## OU

» **metilprednisolona:** 500-1000 mg/dia por via intravenosa por 3 dias consecutivos no início do primeiro, terceiro e quinto mês  
-e-  
» **prednisolona:** 0.5 mg/kg/dia por via oral administrado em dias alternados, reduzir



## Em curso

lentamente de acordo com a resposta ao longo de 6 meses

» Em pacientes com proteinúria persistente >1 g/dia apesar do bloqueio do sistema renina-angiotensina máximo e bom controle da pressão arterial, imunossupressão deve ser considerada.

» As diretrizes da KDIGO sugerem um curso de 6 meses de corticosteroides em pacientes com proteinúria persistente >1 g/dia e função renal preservada (taxa de filtração glomerular >50 mL/minuto por 1.73 m<sup>2</sup>) após um período de 3 a 6 meses de otimização de controle da pressão arterial e terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou antagonista do receptor de angiotensina II.[49] Isso é baseado em diversos estudos pequenos que investigam o uso de corticosteroides na nefropatia por imunoglobulina A.[50] [51] De maneira semelhante, uma revisão sistemática constatou que o uso de corticosteroides foi associado com um risco reduzido de progressão da doença renal, mas um risco maior de eventos adversos.[52] É difícil tirar conclusões firmes desses estudos pois os IECAs e/ou antagonistas do receptor de angiotensina II foram usados em apenas uma minoria de pacientes, ou foram interrompidos antes do recrutamento para os estudos. Além disso, o controle da pressão arterial foi abaixo do ideal.

» Embora os desfechos compostos primários no ensaio clínico TESTING (doença renal em estágio terminal, morte em decorrência de insuficiência renal ou uma redução de 40% na TFG<sub>e</sub>) fossem inferiores no grupo sob metilprednisolona por via oral, não é possível tirar nenhuma conclusão sobre os benefícios renais potenciais, pois eles devem ser ponderados em relação aos eventos adversos graves observados e o encerramento precoce do estudo por motivo de segurança dos pacientes.[53]

## lesão renal aguda

■ nefropatia por imunoglobulina A não crescêntica

1a

**evitação de nefrotoxinas e manejo hídrico rigoroso**

» Lesão renal aguda pode ocorrer durante episódios de hematúria visível por causa da obstrução tubular com eritrócitos e necrose tubular aguda.

» Na nefropatia por imunoglobulina A não crescêntica, com medidas de suporte simples

## Em curso

## ■ nefropatia por imunoglobulina A crescêntica

1a

incluindo evitação de nefrotoxinas e manejo hídrico rigoroso, a recuperação é normal e nenhuma terapia específica é necessária. Se não houver sinais de recuperação dentro de 48 horas da apresentação, será necessário realizar uma biópsia renal para excluir nefropatia por imunoglobulina A.

**terapia imunossupressora combinada****Opções primárias**

» **prednisolona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, em seguida reduzir a dose gradualmente para 10 mg/dia de acordo com a resposta ao longo de 2 anos

-e-

» **ciclofosfamida**: 2 mg/kg/dia por via oral por 3 meses

-e-

» **azatioprina**: 2 mg/kg/dia por via oral iniciando após um ciclo de 3 meses de ciclofosfamida, continuar por um mínimo de 2 anos

» A nefropatia por imunoglobulina A pode se apresentar como uma glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) decorrente de uma glomerulonefrite crescêntica. Mais raramente um paciente conhecido com nefropatia por imunoglobulina A pode desenvolver uma glomerulonefrite crescêntica concomitante.

» A terapia imunossupressora combinada deve ser considerada em pacientes que se apresentam com uma glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) caracterizada por evidências de inflamação ativa e deterioração progressiva rápida (por exemplo, aumento da creatinina, hematóproteinúria e lesões necrosantes focais e crescentes na biópsia renal). Esse tratamento demonstrou em alguns estudos melhorar a sobrevida renal.[35] [44] [60]

## Novidades

### Budesonida com revestimento entérico

Considerando que o sistema imunológico da mucosa pode ser uma fonte importante de IgA1 pouco galactosilada na nefropatia por imunoglobulina A, houve grande interesse na imunossupressão direcionada com formulação com revestimento entérico de budesonida, que administra a budesonida às placas de Peyer ileocecais, sendo mínima a exposição sistêmica ou os efeitos colaterais. Estudos iniciais demonstraram que o tratamento com budesonida com revestimento entérico reduz a albuminúria.[61] [62] Em um estudo de fase 2b multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo avaliando a eficácia e a segurança da budesonida com revestimento entérico na NigA (NEFIGAN), o uso de budesonida com revestimento entérico resultou em uma redução na proteinúria e na estabilização da taxa de filtração glomerular em comparação com pacientes recebendo placebo.[63] Um estudo de fase 3 está atualmente em planejamento.

### Blisibimode

Maturação das células B e sobrevida dependem da presença de fator de ativação de células B (BAFF) e ligante que induz a proliferação (APRIL). Os níveis séricos de BAFF são elevados em pacientes com distúrbios autoimunes e se correlacionam com os níveis de autoanticorpos, e há novas evidências que dão suporte a um papel da FCB na nefropatia por IgA. O blisibimode, um antagonista peptídeo seletivo de BAFF, está sendo estudado em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A em um estudo internacional, multicêntrico, controlado e randomizado, e resultados preliminares de um estudo BRIGHT SC sugerem que o blisibimode via subcutânea pode evitar o agravamento da proteinúria na nefropatia por IgA.[64] Ele recebeu a designação de medicamento órfão da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA por essa indicação.

### Fostamatinibe

Além do BAFF e do ligante que induz a proliferação, a sobrevida e a maturação efetiva das células B estas também são dependentes da sinalização por meio do receptor da célula B (BCR). O eixo da tirosina quinase de Bruton-tirosina quinase esplênica (Syk) é uma das principais vias de transdução de sinal intracelular ativadas após ligação de BCR. Há cada vez mais evidências quanto a um papel da Syk na produção de autoanticorpos e na patogênese de vários distúrbios autoimunes. A expressão de Syk foi relatada no rim e pode ter um papel na regulação da resposta do rim à lesão, particularmente na nefropatia por imunoglobulina A.[65] O estudo SIGN (Syk Inhibition for Glomerulonephritis) é um estudo internacional, multicêntrico de fase 2, randomizado e controlado que está em andamento e investiga a segurança e eficácia do fostamatinibe no tratamento da nefropatia por IgA.[66]

### Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 das células B. A administração resulta em uma depleção sustentada de células B circulantes durante 6 a 12 meses. Há evidências claras da eficácia em diversos distúrbios autoimunes relacionados a células B (incluindo vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA], artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico). Em um pequeno ensaio clínico randomizado e controlado aberto, o uso de rituximabe comparado à terapia convencional (sem imunossupressão) resultou em mais eventos adversos, e não melhorou significativamente a função renal ou proteinúria por mais de 1 ano, apesar da depleção efetiva de células B circulantes.[67]

### Bortezomibe

O proteassoma tem um papel importante na degradação da proteína ubiquitilada e regula a expressão da proteína e função nas células. O imunoproteassoma é um tipo específico de proteassoma encontrado exclusivamente em células apresentadoras de antígenos, onde tem uma função no processamento de antígeno e apresentação para ligação do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Atividade de imunoproteassoma elevada tem sido observada na nefropatia por imunoglobulina A, um fenômeno possivelmente causado por liberação de interferona em uma resposta imune aberrante da mucosa a

infecções virais.[68] O bortezomibe é um inibidor de proteassoma com seletividade para linhagem de células B, usado atualmente no tratamento de mieloma múltiplo. Um estudo monocêntrico aberto exploratório do efeito da inibição do proteassoma com bortezomibe na nefropatia por imunoglobulina A está atualmente em andamento nos EUA.[69]

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes devem passar por exames de rotina de acordo com as diretrizes locais para manejo de doença renal crônica, o que inclui universalmente o monitoramento de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e grau de proteinúria. Os pacientes que recebem inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou antagonistas do receptor de angiotensina II devem ser monitorados para hipercalcemia e um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) quando iniciarem o tratamento, e com qualquer ajuste na dose. Pacientes que fazem uso de imunossuppressores devem ser avaliados rotineiramente quanto a complicações do tratamento. Isso deve incluir monitoramento de leucopenia, intolerância à glicose e função renal e anormalidades eletrolíticas.

### Instruções ao paciente

Os pacientes geralmente são orientados a monitorar a pressão arterial e seguir as modificações alimentares e a medicação. Recomenda-se acompanhamento de rotina junto a um médico de atenção primária e/ou nefrologista.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença renal crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Geralmente está associada a proteinúria persistente e anemia de doença crônica. O manejo deve ter como objetivo desacelerar a progressão e tratar complicações de doença renal crônica como sobrecarga de volume, hipercalcemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia, osteodistrofia renal, hipertensão, anemia, dislipidemia e disfunção sexual.</p>		
<b>doença renal em estágio terminal (DRET)</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A taxa de progressão para DRET é de cerca de 1% a 2% por ano a partir do diagnóstico.<sup>[10] [34]</sup> Pacientes com hipertensão sustentada, proteinúria persistente, insuficiência renal e um escore de biópsia renal de Oxford de M1 E1 S1 T2 estão sob maior risco de desenvolver DRET, e podem desenvolver DRET em um período de tempo significativamente menor (60% dos pacientes em um período de 7 anos).<sup>[35]</sup></p> <p>Pacientes que desenvolvem DRET precisam de terapia renal substitutiva vitalícia (diálise ou transplante de rim) e tratamento das complicações associadas, que incluem anemia e osteodistrofia.</p>		
<b>lesão renal aguda</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Lesão renal aguda é relativamente incomum na nefropatia por imunoglobulina A (<5%) e pode ocorrer como um resultado de glomerulonefrite rapidamente progressiva secundária a nefropatia por imunoglobulina A crescêntica, ou hematúria glomerular volumosa resultando em oclusão tubular por eritrócitos. Nesta última, o curso da doença é geralmente benigno e a função renal retorna aos valores iniciais dentro de semanas.		

## Prognóstico

A nefropatia por imunoglobulina A tem sido tradicionalmente considerada como uma doença benigna. No entanto, agora é bem reconhecido que uma proporção significativa de pacientes desenvolverá doença renal crônica lentamente progressiva e hipertensão, apresenta um perfil de risco cardiovascular elevado, e está em risco de doença renal em estágio terminal (DRET). Aproximadamente 30% dos pacientes com nefropatia por imunoglobulina A evoluirão para insuficiência renal em estágio terminal em 10 a 25 anos a partir do diagnóstico. Deve-se considerar o transplante renal para pacientes que desenvolvem DRET. Um quarto a metade dos receptores de transplante apresentam recorrência da doença.<sup>[10] [34] [70]</sup>

O tratamento de pacientes com nefropatia por imunoglobulina A proteinúrica com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou antagonistas do receptor de angiotensina II pode retardar o declínio da função renal. Em um estudo, o tratamento com IECA foi associado com um risco diminuído de aumento de >50% no nível de creatinina sérica e uma diminuição significativa na proteinúria (de 2 g/dia para 0.9 g/dia) em um acompanhamento de 6 anos.<sup>[46]</sup> A combinação de IECAs e antagonistas do receptor de angiotensina II resultou em um grau maior de redução de proteinúria do que o observado com cada agente usado isoladamente, mas não há estudos avaliando os efeitos da terapia combinada na sobrevida renal.<sup>[47]</sup>

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

#### KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis

**Publicado por:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
Glomerulonephritis Work Group

**Última publicação em:**  
2012



## Artigos principais

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2402-14.
- Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int. 2017 May;91(5):1014-21.
- Barratt J, Feehally J. Primary IgA nephropathy: new insights into pathogenesis. Semin Nephrol. 2011 Jul;31(4):349-60.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl. 2012 Jun;2(2):139-274. [Texto completo](#)
- Lv J, Zhang H, Wong MG, et al; TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. JAMA. 2017 Aug 1;318(5):432-42.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36. [Texto completo](#)
- Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. Semin Nephrol. 2004 May;24(3):256-68.
- Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology (Carlton). 2015 Nov;20(11):788-800. [Texto completo](#)

## Referências

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2402-14.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009 Sep;76(5):534-45.
- Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients. Am J Kidney Dis. 2012 Nov;60(5):812-20.
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int. 2014 Oct;86(4):828-36. [Texto completo](#)
- Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. Kidney Int. 2011 Aug;80(3):310-7.

6. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1014-21.
7. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):691-701.
8. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2088-97.
9. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002 Sep 5;347(10):738-48.
10. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1995 Feb;47(2):377-87.
11. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997 Jun;29(6):829-42.
12. Iseki K, Miyasoto F, Uehara H, et al. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):914-9.
13. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):920-3.
14. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* 2003 Jun;63(6):2286-94.
15. Waldherr R, Rambauser M, Duncker D, et al. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(11):943-6.
16. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet.* 2000 Nov;26(3):354-7.
17. Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet.* 2006 Dec;79(6):1130-4. [Texto completo](#)
18. Paterson AD, Liu XQ, Wang K, et al. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Aug;18(8):2408-15. [Texto completo](#)
19. Karnib HH, Sanna-Cherchi S, Zalloua PA, et al. Characterization of a large Lebanese family segregating IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Mar;22(3):772-7. [Texto completo](#)
20. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Dec;28(12):2946-60. [Texto completo](#)
21. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet.* 2012;8(6):e1002765. [Texto completo](#)

22. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011 Mar 13;43(4):321-7. [Texto completo](#)
23. Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1791-7. [Texto completo](#)
24. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014 Nov;46(11):1187-96. [Texto completo](#)
25. Pouria S, Feehally J. Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Oct;14(10):2279-82.
26. Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1987 Mar;9(3):183-90.
27. Beaufils H, Jouanneau C, Katlama C, et al. HIV-associated IgA nephropathy - a post-mortem study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(1):35-8.
28. Katz A, Bargman JM, Miller DC, et al. IgA nephritis in HIV-positive patients: a new HIV-associated nephropathy? *Clin Nephrol.* 1992 Aug;38(2):61-8.
29. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327(10):702-6. [Texto completo](#)
30. Meadow SR, Scott DG. Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. *J Pediatr.* 1985 Jan;106(1):27-32.
31. Tomino Y. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2007;157:1-7.
32. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999 Jul;104(1):73-81.
33. Barratt J, Feehally J. Primary IgA nephropathy: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol.* 2011 Jul;31(4):349-60.
34. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000 Aug;36(2):227-37.
35. Brenner BM, Levine SA. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Boston, MA: Saunders; 2007:3072.
36. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005 Sep-Oct;18(5):503-12.
37. Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001 Apr 15;110(6):434-7.

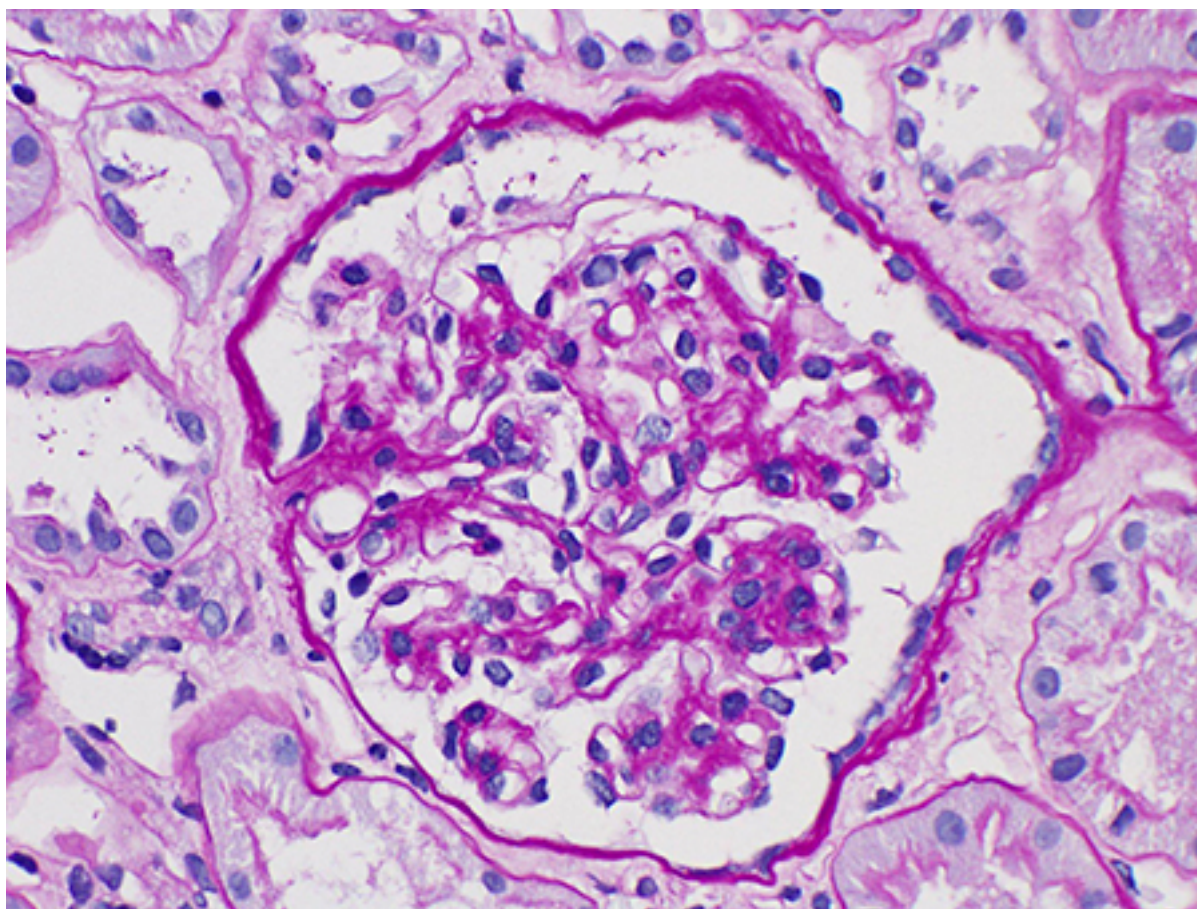
38. Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2004 May;24(3):197-217.
39. Davin JC, Ten Berge IT, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):823-34.
40. Hasbargen JA, Copley JB. Utility of skin biopsy in the diagnosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1985 Aug;6(2):100-2.
41. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012 May;81(9):833-43.
42. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun;9(6):320-27.
43. Rosselli JL, Thacker SM, Karpinski JP, et al. Treatment of IgA nephropathy: an update. *Ann Pharmacother.* 2011 Oct;45(10):1284-96.
44. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1939-44.
45. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1934-8.
46. Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun;14(6):1578-83.
47. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jul;38(1):18-25.
48. Liu LL, Wang LN, Liu LL, et al. Omega-3 fatty acids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol.* 2012 Feb;77(2):119-25.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012 Jun;2(2):139-274. [Texto completo](#)
50. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):883-7.
51. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jan;15(1):157-63.
52. Lv J, X, Wang H. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jun;23(6):1108-16.
53. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al; TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Aug 1;318(5):432-42.

54. Xie Y, Chen X, Nishi S, et al. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int.* 2004 Apr;65(4):1135-44.
55. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD003962.
56. Chen Y, Tang Z, Wang Q, et al. Long-term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):170-75.
57. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):736-43.
58. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373(23):2225-36. [Texto completo](#)
59. Tumlin JA, Hennigar RA. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2004 May;24(3):256-68.
60. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13(1):142-8.
61. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Oct;26(10):3237-42. [Texto completo](#)
62. Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2015 Nov;20(11):788-800. [Texto completo](#)
63. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2117-27.
64. ClinicalTrials.gov. BRIGHT-SC: blisibimod response in IgA nephropathy following at-home treatment by subcutaneous administration. Sep 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
65. Kim MJ, McDaid JP, McAdoo SP, et al. Spleen tyrosine kinase is important in the production of proinflammatory cytokines and cell proliferation in human mesangial cells following stimulation with IgA1 isolated from IgA nephropathy patients. *J Immunol.* 2012 Oct 1;189(7):3751-8. [Texto completo](#)
66. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy study of fostamatinib to treat immunoglobulin A (IgA) nephropathy. Aug 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
67. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1306-13.
68. Coppo R, Camilla R, Alfarano A, et al. Upregulation of the immunoproteasome in peripheral blood mononuclear cells of patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009 Mar;75(5):536-41.

69. ClinicalTrials.gov. Pilot study of Velcade® in IgA nephropathy. Aug 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
70. Beerman I, Novak J, Wyatt RJ, et al. The genetics of IgA nephropathy. Nat Clin Pract Nephrol. 2007 Jun;3(6):325-38.



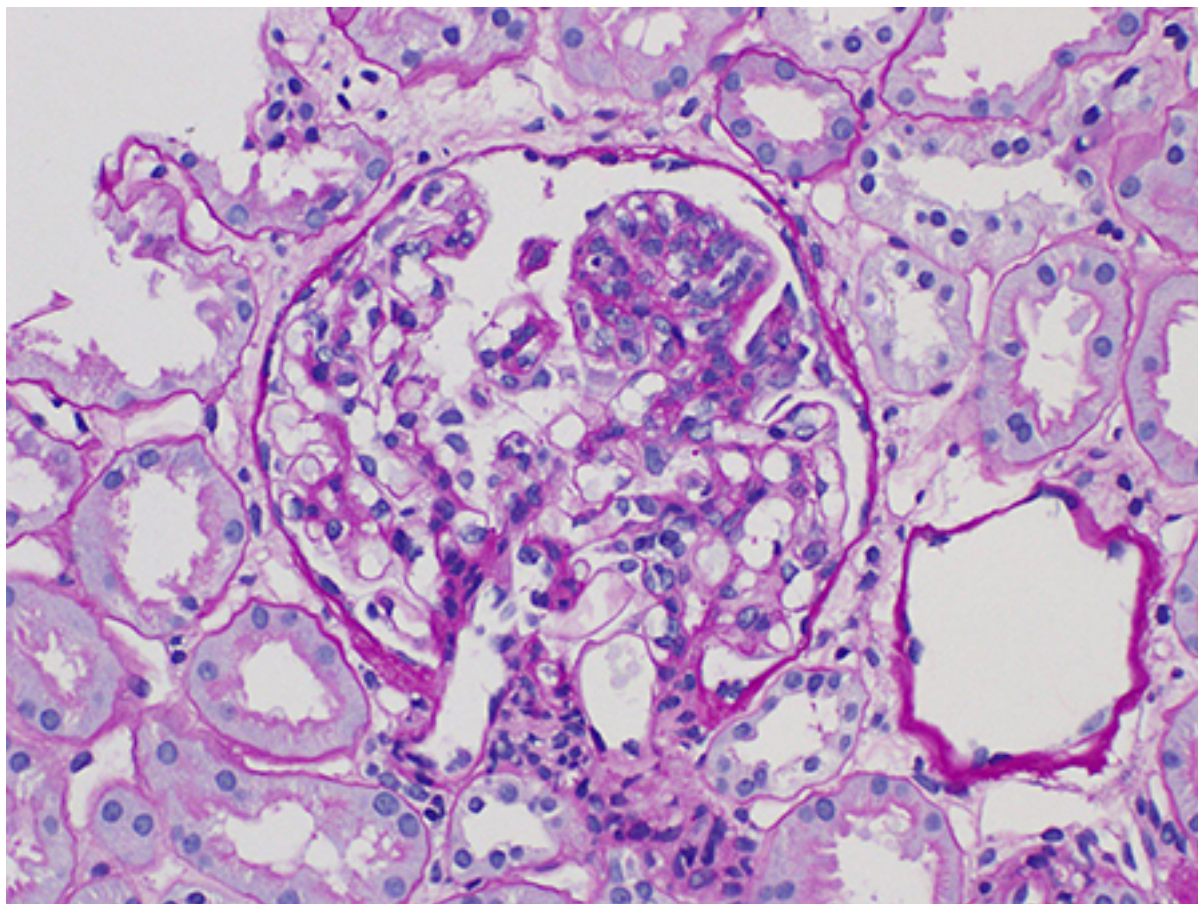
## Imagens



*Figura 1: Hiper celularidade mesangial em nefropatia por IgA (Coloração com ácido periódico de Schiff, x600)*

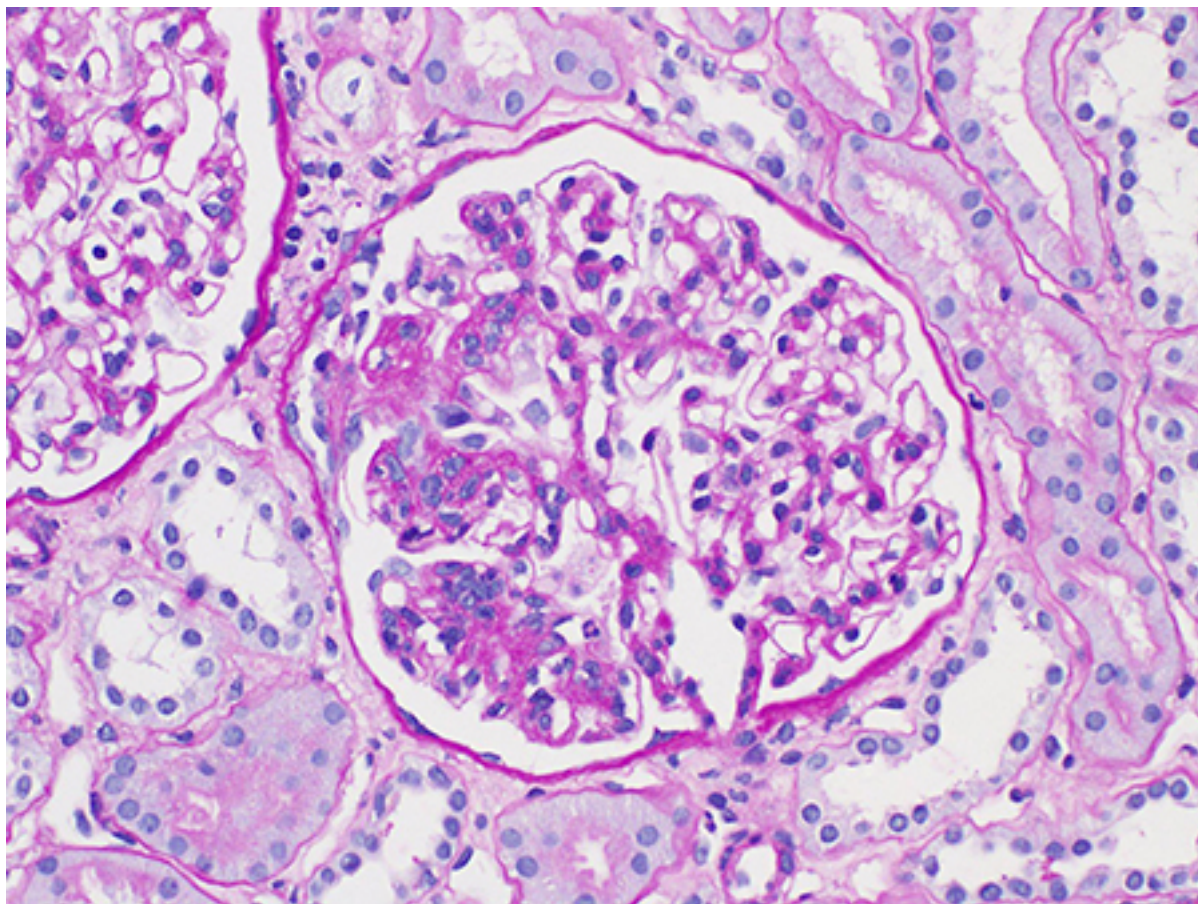
*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*





*Figura 2: Hiper celularidade endocapilar em nefropatia por IgA (Coloração com ácido periódico de Schiff, x400)*

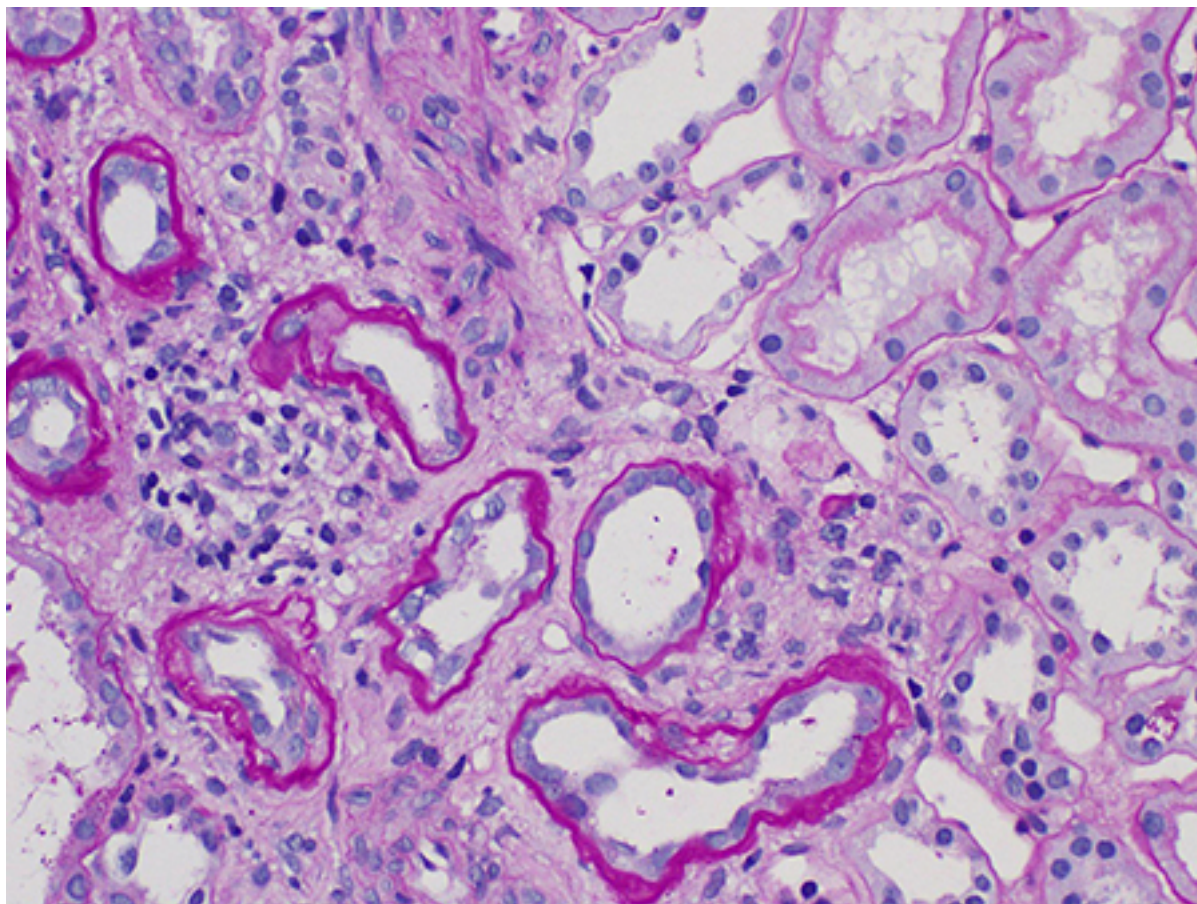
*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*



*Figura 3: Glomeruloesclerose segmentar em nefropatia por IgA (Coloração com ácido periódico de Schiff, x400)*

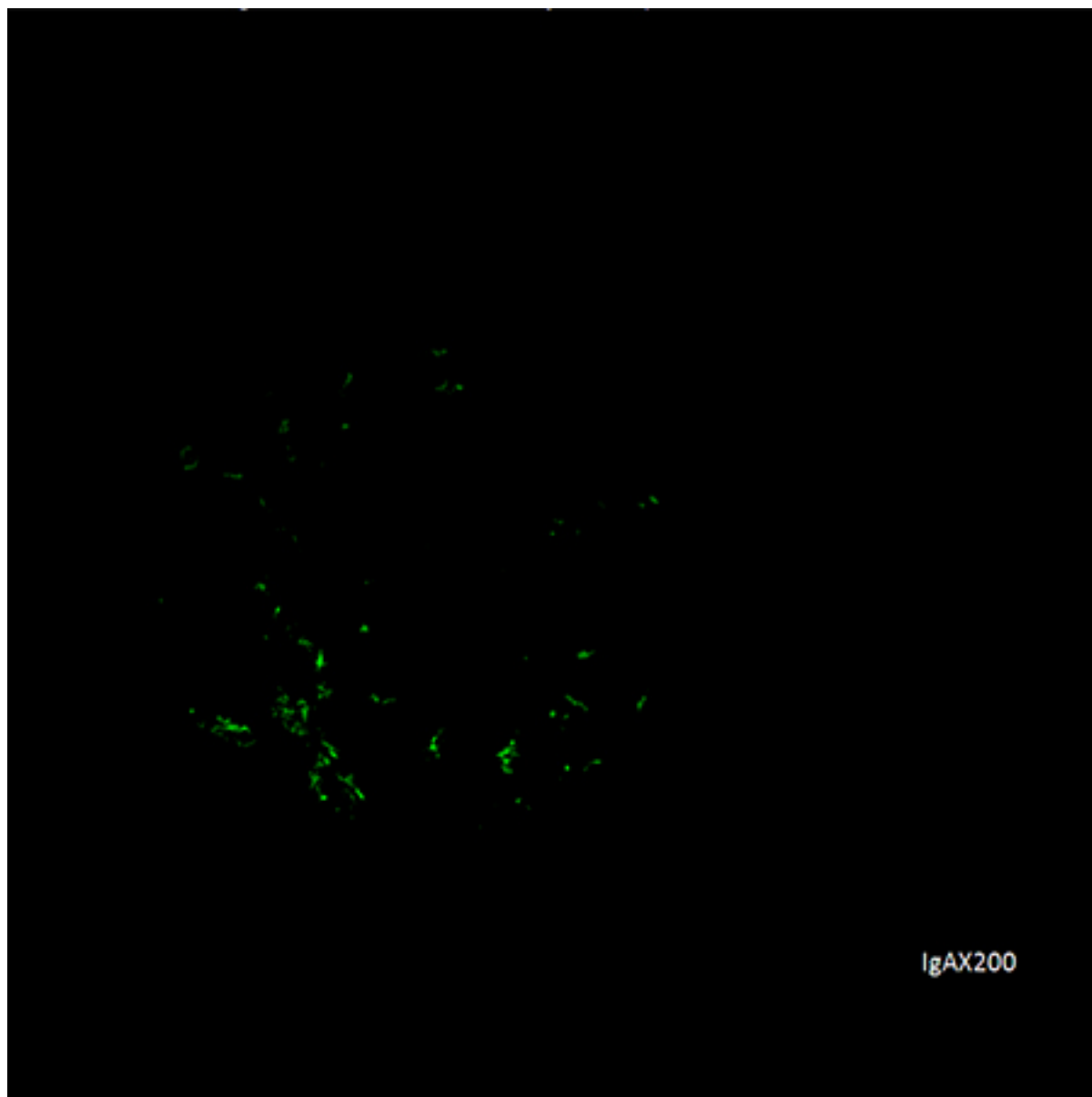
*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*





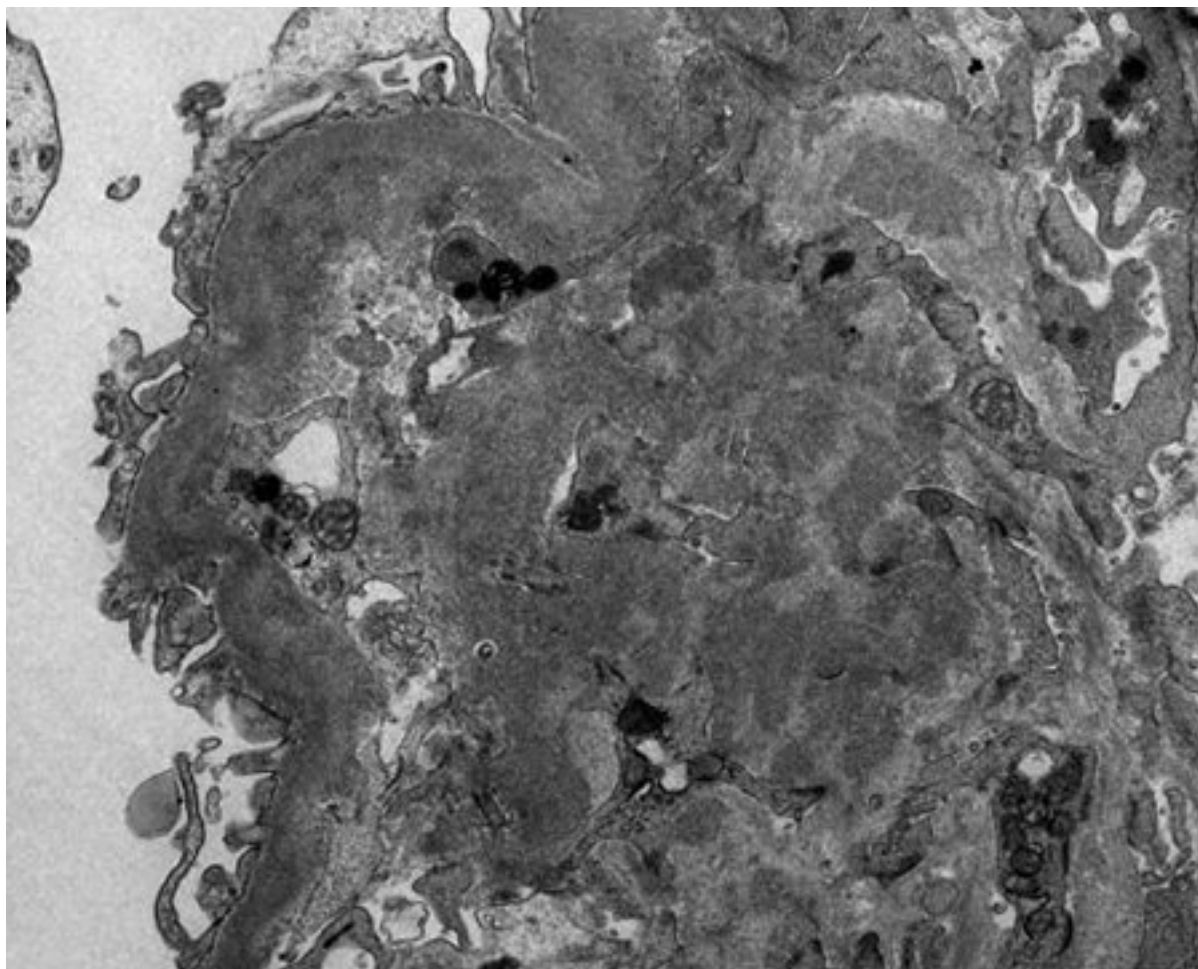
*Figura 4: Atrofia tubular e fibrose intersticial em nefropatia por IgA (os túbulos atrofiados são vistos à esquerda do campo, e os túbulos normais são vistos à direita) (Coloração com ácido periódico de Schiff, x400)*

*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*



*Figura 5: Coloração por imunofluorescência para IgA exibindo coloração granular forte no mesângio globalmente (imunofluorescência anti-IgA, x200)*

*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*



*Figura 6: Depósitos elétron-densos em regiões mesangial e paramesangial (eletromicrografia, x1000)*

*Cortesia dos Drs. Hwei Yee Lee, Cristine Ding e Yong Howe Ho (Tan Tock Seng Hospital, Cingapura)*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice		
	Numerais de 5 dígitos	10,000
	Numerais de 4 dígitos	1000
	Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Jonathan Barratt, PhD, FRCP**

---

The Mayer Professor of Renal Medicine

Department of Infection, Immunity & Inflammation, University of Leicester, Honorary Consultant Nephrologist, John Walls Renal Unit, Leicester General Hospital, Head of the Postgraduate Specialty School of Clinical Academic Training, Health Education East Midlands, UK

DIVULGAÇÕES: JB has consultancies with Kancera AB, AduroBiotech, Anthera Pharmaceuticals, Calliditas, Novartis, Omeros, and EMD Serono. He is also an author of a number of references cited in this monograph.

#### **See Cheng Yeo, MBBS, MRCP (UK), M.Med (Int Med)**

---

Adjunct Assistant Professor

Deputy Head & Consultant, Department of Renal Medicine, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

DIVULGAÇÕES: SCY is an author of a reference cited in this monograph.

### // Reconhecimentos:

Dr Jonathan Barratt and Dr See Cheng Yeo would like to gratefully acknowledge Dr Hani Bleibel and Dr Chike Nzerue, previous contributors to this monograph. HB and CN declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Richard Lafayette, MD**

---

Associate Professor of Medicine

Nephrology Division, Stanford University Medical Center, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: RL declares that he has no competing interests.

#### **Alan Salama, MA, MBBS, PhD, FRCP**

---

Professor of Nephrology

UCL Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: AS declares that he has no competing interests.