

BMJ Best Practice

Nefropatia membranosa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	16
Opções de tratamento	18
Novidades	23
Acompanhamento	24
Recomendações	24
Complicações	24
Prognóstico	26
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Nível de evidência	29
Referências	30
Aviso legal	35

Resumo

- ◇ É uma doença crônica e imunomediada da membrana basal glomerular que pode apresentar resolução espontânea, persistir com função renal estável ou progredir para insuficiência renal em estágio terminal. É uma das causas mais comuns de síndrome nefrótica em adultos.
- ◇ Um diagnóstico de nefropatia membranosa idiopática deve ser realizado somente após as causas secundárias terem sido descartadas. É necessário realizar uma biópsia renal para obter o diagnóstico definitivo.
- ◇ A abordagem relacionada ao tratamento baseia-se no risco (baixo, moderado ou elevado) de progressão da doença renal.
- ◇ O tratamento de pacientes de baixo risco é em grande parte conservador, incluindo dieta com baixo teor de sódio e proteína e estatinas para a hiperlipidemia. A hipertensão é tratada com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou antagonistas do receptor de angiotensina II e o edema pode ser tratado com o uso de diuréticos.
- ◇ Pacientes com riscos moderado e elevado podem ser tratados com uma combinação de corticosteroides e agentes citotóxicos ou ciclosporina.

Definição

A nefropatia membranosa é uma doença imunomediada da membrana basal glomerular, frequentemente associada à síndrome nefrótica. É uma das causas mais comuns de síndrome nefrótica na população adulta. Ela pode ser descrita como idiopática (primária) ou secundária a uma causa subjacente.

Epidemiologia

Nos EUA, a prevalência de nefropatia membranosa é de aproximadamente 2000 pacientes por ano. Ao contrário de outras doenças glomerulares primárias, a incidência de nefropatia membranosa (NM) permanece constante desde a década de 80.[1] Ela é uma das causas mais comuns de síndrome nefrótica globalmente, logo atrás da esclerose glomerular segmentar focal, que é a etiologia mais comum.[2] [3] Essa doença afeta pacientes de todas as idades e raças, porém é mais comum em homens e mais frequentemente diagnosticada na meia idade. A incidência atinge a intensidade máxima a partir da quarta até a quinta década de vida.[4] A NM é rara na população pediátrica, mas é grave quando acomete esse tipo de população.[3]

Etiologia

Não é possível diferenciar entre nefropatia membranosa (NM) idiopática e secundária, baseando-se nas características clínicas. Um diagnóstico de NM idiopática é feito se nenhuma causa puder ser identificada. Representa até dois terços dos casos. Até um terço dos casos tem uma etiologia subjacente:[5] [6]

- Autoimune: lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren
- Infeciosa: hepatite B e C, sífilis
- Malignidade: carcinoma de órgão sólido (colorretal, pulmão etc.), linfoma ou melanoma
- Medicamentos: ouro, captopril, lítio, penicilamina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
- Outros: sarcoidose, pós-transplante renal.

Fisiopatologia

O modelo de nefrite de Heymann é um modelo experimental em ratos que forneceu esclarecimentos sobre a fisiopatologia proposta da nefropatia membranosa (NM). Nesse modelo, a megalina, o antígeno-alvo dos anticorpos nefritogênicos, é expressa na superfície dos podócitos. Primeiro, os imunocomplexos de IgG são depositados na superfície do espaço subepitelial da parede capilar glomerular. Em seguida, os fatores de complemento C5b a C9 são ativados. A ativação do sistema complemento recruta células inflamatórias e permite a liberação de vários oxidantes, proteases e citocinas que lesam a membrana basal glomerular (GBM). Essa cascata inflamatória causa um desequilíbrio funcional e físico da GBM com obliteração de podócitos, permitindo um aumento da permeabilidade proteica e dos níveis de excreção de proteína na urina.[7]

Entretanto, a megalina não foi encontrada em podócitos humanos nem detectada nos depósitos imunes subepiteliais em pacientes com NM, nos quais há formação de imunocomplexos. Em um subgrupo de bebês com NM pré-natal, a endopeptidase neutra foi identificada como o primeiro alvo proteico nos podócitos humanos de anticorpos nefritogênicos.[8] [9]

Demonstrou-se que uma alta proporção de pacientes com nefropatia membranosa idiopática apresenta anticorpos circulantes contra o receptor de fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R), uma proteína transmembranar localizada nos podócitos.[10] [11] PLA2R parece ser o principal antígeno na patogênese de NM idiopática em humanos. Em um estudo japonês, aproximadamente 10% dos pacientes com NM idiopática que apresentaram resultado negativo para anticorpos contra PLA2R mostraram ter uma prevalência maior de outra proteína transmembranar expressa em podócitos, chamada trombospodina tipo 1 contendo domínio 7A (THSD7A); portanto, a THSD7A também pode estar envolvida na patogênese de NM idiopática em humanos.[12]

Classificação

Classificação etiológica

Nefropatia membranosa (NM) idiopática ou primária

- Um diagnóstico é realizado caso nenhum agente etiológico possa ser identificado.
- Representa até dois terços dos casos.

NM secundária

- Até um terço dos casos tem uma causa subjacente.
- As causas autoimunes incluem lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren.
- Infecciosa: as hepatites B e C, além da sífilis, foram implicadas.
- Neoplasia maligna: carcinoma de órgão sólido (colorretal, pulmão etc.), linfoma ou melanoma pode estar subjacente a alguns casos de NM.
- Medicamentos: ouro, captopril, lítio, penicilamina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram sugeridos como agentes etiológicos.
- Outras causas possíveis são sarcoidose e pós-transplante renal.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 48 anos se consulta com o médico da família por causa de um edema de membros inferiores recente que está se agravando gradualmente. Nas últimas semanas, ele também percebeu um edema sob os olhos. A urinálise evidencia proteinúria significativa, e a coleta de urina de 24 horas confirma a proteinúria de 12 g. Ele não apresenta história de diabetes, hematúria macroscópica ou hipertensão.

Caso clínico #2

Uma mulher de 30 anos com história médica pregressa de lúpus se consulta com o médico da família por causa do agravamento do edema de membros inferiores. Ela não tem história pregressa de comprometimento renal. Uma urinálise revela mais de 3 cruzes (3+) de proteína e ausência de sangue; o sedimento urinário mostra gotículas lipídicas.

Outras apresentações

O edema é a apresentação mais comum da nefropatia membranosa que causa síndrome nefrótica. Entretanto, alguns pacientes podem ser encaminhados após a descoberta incidental de proteinúria ou função renal anormal. Outros sintomas sistêmicos, como artralgia, olhos secos ou erupção cutânea, podem ser evidentes se uma causa secundária estiver presente.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A avaliação inicial deve começar com anamnese e exame físico detalhados, seguidos por exames laboratoriais. A biópsia renal permanece o teste padrão ouro para o diagnóstico. Como as nefropatias membranosas (NMs) idiopática e secundária podem se manifestar com síndrome nefrótica ou proteinúria, é necessária uma investigação adicional em todos os pacientes para averiguar as causas secundárias.

História

Os pacientes normalmente manifestam edema ou hipertensão. O edema pode ser leve ou intenso e começa mais frequentemente nas pernas. O edema da NM tem maior probabilidade de afetar a face que o edema provocado por outras causas, como insuficiência cardíaca. Os pacientes também podem relatar urina espumosa e sintomas inespecíficos de mal-estar, anorexia e fadiga. Eles também podem manifestar achados incidentais de proteinúria na tira reagente urinária ou função renal anormal no teste sorológico. Uma história detalhada inclui a avaliação dos fatores de risco de NM secundária, incluindo uma história de hepatite B ou C e doença autoimune e uma história completa de medicamentos. A revisão sistemática pode revelar sintomas sugestivos de malignidade de órgão sólido.

Exame

Os achados do exame físico podem incluir:

- Pressão arterial (PA) alta
- Xantasma causado por hipercolesterolemia
- Faixas brancas nas unhas (linhas de Muehrcke) decorrentes da hipoalbuminemia
- Edema localizado ou anasarca (grande edema generalizado)
- Achados específicos de doença subjacente (isto é, características de lúpus eritematoso sistêmico [LES], hepatite ou malignidade).

Investigações iniciais

Todos os pacientes com suspeita de NM devem ser submetidos aos seguintes exames:

- Creatinina sérica e clearance da creatinina: para avaliar a função renal. A taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser calculada usando o valor de creatinina sérica

[VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação de estudo em MDRD rastreável por IDMS]

- Ureia: pode demonstrar função renal anormal
- Microscopia de urina: pode mostrar corpúsculos adiposos ovais e cilindros gordurosos
- Relação proteína/creatinina na urina: pode ser seguida por uma coleta de urina de 24 horas, que pode revelar proteinúria significativa (>3.5 g/24 horas) indicativa de síndrome nefrótica
- Albumina sérica: a hipoalbuminemia será observada na síndrome nefrótica
- Perfil lipídico: a hiperlipidemia é comumente observada na síndrome nefrótica.

Investigação de nefropatia membranosa idiopática

Se houver suspeita de NM idiopática, os pacientes poderão ser examinados para autoanticorpos anti-PLA2R. Aproximadamente 80% dos pacientes com NM idiopática têm autoanticorpos contra PLA2R; portanto, esses anticorpos são altamente sugestivos de NM idiopática.^[11] No entanto, um teste positivo para autoanticorpos anti-PLA2R não descarta causas secundárias, como hepatite ou lúpus. Dois testes para autoanticorpos anti-PLA2R foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, e agora estão comercialmente disponíveis. Alguns centros no Reino Unido oferecem testes para autoanticorpos anti-PLA2R.

Os pacientes também podem ser testados para autoanticorpos anti-THSD7A; cerca de 10% dos pacientes com NM idiopática têm autoanticorpos 7A contendo domínios anti-Trombospondina tipo 1 (THSD7A) circulantes, mas não para PLA2R.^[23]

Investigações de causas secundárias

Exames laboratoriais específicos para as causas secundárias devem incluir:

- Sorologia para hepatites B e C
- TFHs: se elevados, podem sugerir hepatite subjacente
- Níveis de complemento (C3, C4 e CH50): podem estar reduzidos se a NM for associada ao LES
- FAN: para descartar LES subjacente
- Antiácido desoxirribonucleico (Anti-DNA) de fita dupla ou antígeno de anti-Smith, se os resultados do teste de FAN forem positivos: testes altamente específicos para LES
- Anti-SS-B e anti-SS-A: níveis elevados sugerem síndrome de Sjögren subjacente
- Sorologia para sífilis: pode ser necessária em grupos de alto risco

- Investigações para malignidade subjacente: se a história ou o exame clínico gerar suspeita clínica de tumor em órgão sólido, deve-se então realizar o rastreamento apropriado. Não são recomendadas rotineiramente para todos os pacientes.

Exames por imagem

A ultrassonografia renal bilateral com avaliação por Doppler das artérias renais deve ser realizada para avaliar outras possíveis causas de função renal diminuída. Especificamente, a ultrassonografia é útil para avaliar o tamanho dos rins, com o objetivo de descartar a hidronefrose; para avaliar as pressões arteriais sistólicas, com o objetivo de descartar a estenose da artéria renal; e para avaliar os índices de resistência para a doença microvascular.

Biópsia renal

Os pacientes são encaminhados a um especialista, que decidirá sobre a biópsia renal. O diagnóstico definitivo baseia-se nos achados da biópsia, que permanece o teste mais sensível e específico.

Microscopia óptica

- O espessamento da membrana basal glomerular (GBM) é difuso em todos os glomérulos na ausência de hiperplasia significativa.

Microscopia de imunofluorescência

- A imunoglobulina G (IgG) é observada em um padrão granular difuso, com C3 ao longo da GBM.

Microscopia eletrônica

- Estágio 1: a microscopia óptica é normal; pequenos depósitos elétron-densos subepiteliais com distribuição segmentar podem ser observados; a obliteração de processos podais focais é uma característica constante.
- Estágio 2: depósitos elétron-densos subepiteliais são observados com pequenas extensões da GBM (espículas); as espículas da GBM podem ser observadas com coloração de prata (segmentos da GBM entre depósitos densos).
- Estágio 3: depósitos densos são incorporados na GBM; o espessamento da GBM é detectável por microscopia óptica.
- Estágio 4: a GBM está evidentemente espessada, com depósitos elétron-densos iniciais agora elétron-lucentes.^[24]

Fatores de risco

Fortes

sexo masculino

- A razão de homens/mulheres é de 2:1.^[4]

idade >40 anos

- A incidência atinge a intensidade máxima a partir da quarta até a quinta década de vida. Entre a população adulta com nefropatia membranosa (NM) confirmada por biópsia, a porcentagem mais alta é de pacientes com mais de 40 anos de idade.^[4]

HLA-DR3

- Associado a um risco mais elevado de NM.[13]

doença autoimune

- Cerca de 10% a 20% dos pacientes com nefrite lúpica têm NM. A síndrome de Sjögren, a artrite reumatoide e a doença mista do tecido conjuntivo também foram associadas.[14]

hepatites B e C

- Os complexos antígeno-anticorpo circulantes podem se depositar no espaço subepitelial, causando a NM. Essas infecções também podem causar glomerulonefrite membranoproliferativa.[15] [16]

sífilis

- Atualmente, é uma causa rara, mas os complexos antígeno-anticorpo circulantes podem se depositar no espaço subepitelial, causando a NM.

carcinoma de órgão sólido

- Os carcinomas de pulmão e colorretal (mais comuns) podem causar o depósito de antígenos do tumor na superfície subepitelial e a ativação do complemento.[17]

medicações

- Os usos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ouro, penicilamina, lítio e captopril foram implicados como causas. O mecanismo associado à NM induzida por medicamento não está claro. A proteinúria normalmente se desenvolve nos primeiros 6 a 12 meses do tratamento medicamentoso, mas pode ocorrer tardiamente, em 3 a 4 anos. A descontinuação do medicamento causa a resolução da proteinúria em praticamente todos os casos.[18] [19] [20]

Fracos**sarcoidose**

- Os relatos e as séries de caso destacaram uma associação à NM.[21]

pós-transplante renal

- Tanto a NM recorrente quanto a "de novo" foram relatadas após o transplante renal.[22]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- história de doenças autoimunes, hepatite B ou C, sífilis, malignidade e uso de medicações, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ouro, penicilamina, lítio ou captopril.

edema (comum)

- Tipicamente generalizado, incluindo os membros inferiores e as regiões periorbitais.

pressão arterial (PA) elevada (comum)

- Pode ocorrer em decorrência da elevada retenção de sal e da sobrecarga de volume ou da disfunção renal com taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida.

Outros fatores de diagnóstico

proteinúria incidental ou função renal anormal (comum)

- Os pacientes podem procurar o médico após serem encaminhados com o achado incidental de proteinúria ou função renal anormal.

xantelasma (comum)

- Comumente observado como resultado da hipercolesterolemia.

urina espumosa (comum)

- Pode ser causada por aumento de proteína na urina.

fadiga/mal-estar (incomum)

- Sintoma inespecífico que pode indicar uma causa secundária subjacente.

anorexia (incomum)

- Sintoma inespecífico que pode indicar uma causa secundária subjacente.

linhas de Muehrcke (incomum)

- Linhas brancas nas unhas em decorrência da hipoalbuminemia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> • A proteinúria resultará em tira reagente positiva para proteína. 	positiva para proteína; sedimentos brandos, gotículas lipídicas ocasionalmente
relação proteína/creatinina na urina <ul style="list-style-type: none"> • O teste de amostra de urina pode ser realizado inicialmente. Ele pode ser seguido por uma coleta de urina de 24 horas em casos duvidosos. 	>3.5 é consistente com a síndrome nefrótica
ureia sérica <ul style="list-style-type: none"> • A anormalidade sugere a disfunção renal e ajudará a orientar o tratamento. 	normal ou elevado
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> • A elevação sugere comprometimento renal. O valor pode ser usado para calcular o clearance da creatinina. 	normal ou elevado

Exame	Resultado
clearance da creatinina <ul style="list-style-type: none"> Calculado com base na creatinina sérica quando a idade, o sexo e a etnia são levados em consideração. <p>[VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação de estudo em MDRD rastreável por IDMS]</p>	normal ou diminuído
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> A hipoalbuminemia de <30 g/L (<3 g/dL) é consistente com síndrome nefrótica. 	geralmente baixa
perfil lipídico <ul style="list-style-type: none"> A hiperlipidemia é observada na síndrome nefrótica em decorrência da síntese aumentada de proteínas reguladoras de lipídeos pelo fígado e da perda dessas proteínas pela urina. 	normal ou elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes da função hepática séricos ou plasmáticos <ul style="list-style-type: none"> A anormalidade pode sugerir hepatite B ou C subjacente. 	elevados em caso de hepatite
sorologia para hepatite B e C <ul style="list-style-type: none"> Infecções agudas ou crônicas podem estar associadas à nefropatia membranosa (NM). 	positiva quando há infecção por hepatite
fator antinuclear (FAN), antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla <ul style="list-style-type: none"> Altos títulos sugerem LES subjacente. 	elevados no lúpus eritematoso sistêmico (LES)
níveis do complemento <ul style="list-style-type: none"> Normalmente, C3, C4, CH50. 	baixo no LES
anti-SS-B e anti-SS-A <ul style="list-style-type: none"> A síndrome de Sjögren pode causar a NM secundária. 	positivos na síndrome de Sjögren
autoanticorpos anti-PLA2R <ul style="list-style-type: none"> Uma alta proporção de pacientes com nefropatia membranosa (NM) idiopática apresenta anticorpos circulantes contra o receptor de fosfolipase A2 do tipo M (PLA2R), uma proteína transmembranar localizada nos podócitos.^{[10] [11]} PLA2R parece ser o principal antígeno na patogênese de NM idiopática em humanos. Um teste positivo para autoanticorpos anti-PLA2R não descarta causas secundárias, como hepatite ou lúpus. 	teste positivo é sugestivo de NM idiopática
domínios anti-Trombospondina tipo 1 - contendo autoanticorpos 7A (THSD7A) <ul style="list-style-type: none"> Cerca de 10% dos pacientes com nefropatia membranosa (NM) idiopática têm anticorpos circulantes com autoanticorpos para THSD7A, mas não para PLA2R.^[23] 	teste positivo é sugestivo de NM idiopática

Exame	Resultado
ultrassonografia renal com Doppler da artéria renal <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a descartar outras patologias e causas de disfunção renal. Especificamente, a ultrassonografia é útil para avaliar o tamanho dos rins, com o objetivo de descartar a hidronefrose; para avaliar as pressões arteriais sistólicas, com o objetivo de descartar a estenose da artéria renal; e para avaliar os índices de resistência para a doença microvascular. 	variável
biópsia renal <ul style="list-style-type: none"> Encaminhamento ao especialista, que decidirá sobre a biópsia renal. O diagnóstico definitivo baseia-se nos achados da biópsia; o teste mais sensível e específico. Microscopia óptica: espessamento difuso da membrana basal glomerular (GBM) em todos os glomérulos na ausência de hiperplasia significativa. Microscopia de imunofluorescência: padrão granular difuso de IgG, com C3 ao longo da GBM. Microscopia eletrônica: estágio 1: microscopia óptica normal; pequenos depósitos elétron-densos subepiteliais com distribuição segmentar; a obliteração de processos podais focais é uma constante. Estágio 2: depósitos elétron-densos subepiteliais com pequenas extensões da GBM (espículas); espículas da GBM observadas com coloração de prata (segmentos da GBM entre depósitos densos). Estágio 3: depósitos densos são incorporados na GBM; o espessamento da GBM é detectável por microscopia óptica. Estágio 4: GBM evidentemente espessada com depósitos elétron-densos iniciais agora na forma elétron-lucente.^[24] 	alterações características com microscopia óptica, de imunofluorescência e eletrônica

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Glomeruloesclerose e segmentar focal	<ul style="list-style-type: none"> Mais comum em pessoas negras. Clinicamente indistinguível, pois se manifesta com características da síndrome nefrótica. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia renal mostra glomeruloesclerose na microscopia óptica em um padrão focal e segmentar. A imunofluorescência é geralmente negativa.
Doença de lesão mínima	<ul style="list-style-type: none"> É mais comum em crianças. Clinicamente indistinguível, pois se manifesta com características da síndrome nefrótica. 	<ul style="list-style-type: none"> A microscopia eletrônica da biópsia revela obliteração difusa de podócitos. Microscopia óptica e por imunofluorescência normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Glomerulonefrite mesangioproliferativa	<ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se com a síndrome nefrótica. A hematúria também pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia renal; as microscopias óptica e eletrônica mostram um padrão de proliferação celular; a microscopia de imunofluorescência pode mostrar padrões de depósito de imunocomplexo. • Níveis de complemento mais comumente baixos e crioglobulinas podem estar presentes.
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> • Pode afetar outros sistemas de órgãos, como o coração e os nervos periféricos. A hipotensão pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A microscopia óptica revela depósitos amiloides glomerulares com a coloração com vermelho congo sob luz polarizada. A microscopia eletrônica revela depósito de fibras de proteína.
Nefropatia diabética	<ul style="list-style-type: none"> • História de diabetes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia renal: expansão mesangial, fibrose e nódulos de Kimmelstiel-Wilson clássicos.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de todos os pacientes baseia-se no risco de progressão para a insuficiência renal em estágio terminal. O tratamento da nefropatia membranosa (NM) secundária também envolve o tratamento da causa subjacente.[25]

Risco de progressão para insuficiência renal em estágio terminal

Os pacientes são divididos em 3 categorias, baseadas no modelo desenvolvido com os dados derivados do Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry.[26] Esse modelo é baseado no CrCl inicial, na função renal e na proteinúria mais alta durante um período de observação de 6 meses.[27] [26]

- Baixo risco de progressão: inclui pacientes que apresentam CrCl normal, proteinúria inferior a 4 g/24 horas e função renal estável. Esses pacientes normalmente apresentam síndrome nefrótica, mas têm um prognóstico excelente em longo prazo. O tratamento deve ser conservador, incluindo uma dieta com baixo teor de sódio e proteína e o tratamento da hipertensão, hiperlipidemia e edema, se houver.
- Risco moderado de progressão: inclui pacientes com CrCl normal, proteinúria de 4 a 8 g/24 horas e função renal estável. Eles têm uma probabilidade de 55% de desenvolvimento de insuficiência renal crônica em até 10 anos. Em associação com todas as medidas conservadoras oferecidas aos pacientes de baixo risco, pode ser usada uma combinação de corticosteroides e agentes citotóxicos ou ciclosporina ou tacrolimo.
- Risco elevado de progressão: inclui pacientes que apresentam proteinúria persistente superior a 8 g/24 horas, independentemente do grau de disfunção renal. Eles têm uma probabilidade de 66% a 80% de progressão para a insuficiência renal crônica em até 10 anos. Pacientes com função renal diminuída também são considerados de risco elevado de progressão. Dados que dão suporte ao uso de corticosteroides e citotóxicos são muito menos convincentes para o grupo de risco elevado que para os pacientes com risco moderado. Além disso, os efeitos adversos do tratamento, especialmente as infecções, são mais prevalentes na população de risco elevado.

Aconselhamento alimentar

Restrição alimentar de sódio e diuréticos devem ser usados para tratar o edema. A redução da ingestão de proteína para cerca de 0.8 g/kg diariamente, baseada no peso corporal ideal, diminui a proteinúria na faixa nefrótica. Entretanto, é provável que a restrição de proteína na dieta isoladamente não provoque a remissão completa da NM.[28]

Medicamentos anti-hipertensivos

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem reduzir a proteinúria e retardar a progressão da doença renal e são medicações de escolha para o tratamento da hipertensão.1[C]Evidence 2[C]Evidence Os antagonistas do receptor de angiotensina II podem ser prescritos se os IECAs não forem tolerados.3[C]Evidence No estudo Modification of Diet in Renal Disease, os pacientes com proteinúria superior a 1 g/dia apresentaram um desfecho significativamente melhor quando a pressão arterial (PA) foi reduzida para menos de 125/75 mmHg, em comparação com os pacientes com meta de pressão arterial mais alta.[29] O efeito antiproteinúrico é geralmente modesto (<30% de diminuição) e é mais significativo em pacientes com níveis mais baixos de proteinúria. Em pacientes com evidências de resposta antiproteinúrica significativa, o efeito é geralmente observado em até 2 meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser instruídos a seguir uma dieta com

baixo teor de sal, pois uma ingestão com teor elevado pode afetar significativamente os efeitos benéficos do bloqueio da angiotensina II.[30] [31]

Medicamentos diuréticos

Os medicamentos diuréticos são iniciados para tratar o edema. A furosemida é a primeira opção e pode ser usada em combinação com um diurético tiazídico se a monoterapia não for bem-sucedida para tratar o edema. É aconselhável verificar os níveis de eletrólitos antes do início do tratamento e monitorá-los nas consultas de acompanhamento.

Estatinas

A hiperlipidemia é comum em pacientes com NM. Anormalidades lipídicas são fatores importantes no risco elevado vascular associado à proteinúria; portanto, o tratamento da hiperlipidemia é muito importante.[32] [33] Estatinas são os agentes antilipídicos mais efetivos na síndrome nefrótica associada à NM. Elas podem ter um efeito antiproteinúrico sinérgico quando associadas aos IECAs, embora esse efeito seja pequeno e observado principalmente em pacientes com proteinúria inferior a 3 g/24 horas.[32] [33] Elas não afetam a progressão para a doença renal em estágio terminal.4[C]Evidence

Terapia corticosteroide, citotóxica e imunossupressora

A diretriz de prática clínica de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para glomerulonefrite foi publicada em 2012.[34] A diretriz sugere que a terapia inicial para nefropatia membranosa idiopática tenha duração de 6 meses, com ciclos mensais alternados de corticosteroides orais e intravenosos e agentes alquilantes orais. A diretriz afirma que o agente alquilante de escolha é a ciclofosfamida. Os pacientes devem ser tratados de forma conservadora por, no mínimo, 6 meses após a conclusão desse esquema terapêutico antes de o tratamento ser considerado malsucedido. Os pacientes que optam por não receber o esquema terapêutico cíclico de corticosteroide/agente alquilante, ou com contraindicação a esse esquema, podem receber ciclosporina ou tacrolimo por, no mínimo, 6 meses.[34] [35]

Uma combinação de corticosteroides e clorambucila, ciclofosfamida ou ciclosporina pode ser oferecida a pacientes com risco moderado a elevado de progressão para a insuficiência renal em estágio terminal. Os efeitos colaterais em longo prazo dos agentes citotóxicos incluem a redução da fertilidade, carcinoma de bexiga e mielodisplasia, que são as principais desvantagens relacionadas à aplicação universal dessa forma de tratamento.

- Uma revisão Cochrane constatou que um corticosteroide associado a um agente alquilante apresentou benefícios de curto e longo prazo em NM idiopática em adultos com síndrome nefrótica, e que a ciclofosfamida foi mais segura que a clorambucila.[36] [37]
- Em outro estudo, 81 pacientes com NM evidenciada por biópsia e proteinúria na faixa nefrótica foram randomizados para os grupos de tratamento e controle. O grupo de tratamento recebeu clorambucila nos meses 2, 4 e 6 e corticosteroides durante os meses 1, 3 e 5. A sobrevida renal de 10 anos, sem insuficiência renal em estágio terminal, foi de 60% na população de controle, em comparação com 92% no grupo de tratamento.[38] [39] O mesmo grupo de pesquisa comparou a associação de clorambucila e corticosteroides com a associação de ciclofosfamida e corticosteroides. Eles randomizaram e acompanharam 87 pacientes por um período mínimo de 1 ano. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na remissão da síndrome nefrótica: ambos os tratamentos foram considerados igualmente efetivos. De seis a 30 meses depois, 30% do grupo de clorambucila e 25% do grupo de ciclofosfamida apresentaram recidiva.[40]

- A clorambucila e a prednisolona foram comparadas ao tratamento conservador em um grupo-controle histórico de pacientes com NM progressiva idiopática. O tratamento consistiu em prednisolona por 6 meses com clorambucila concomitante por 14 semanas. A sobrevida sem insuficiência renal em estágio terminal foi de 90% no grupo tratado, comparada com somente 20% no grupo-controle histórico após 8 anos de acompanhamento.[41]
- Não há vantagens relacionadas ao tratamento com corticosteroides isoladamente para a indução da remissão da proteinúria ou a preservação da função renal.[42]
- Em um ensaio clínico randomizado e controlado de ciclosporina e baixas doses de prednisolona, cerca de 75% dos pacientes alcançaram a remissão completa ou parcial, comparados a 22% no grupo de placebo. A recidiva ocorreu em cerca de 40% dos pacientes em até 1 ano de descontinuação do tratamento com ciclosporina.[43] A dose baixa prolongada de ciclosporina (>1 ano) resulta em índices mais altos e mais sustentados de remissão e pode ser considerada para manutenção em longo prazo de pacientes com função renal preservada que chegam à remissão completa ou parcial, mas apresentam recidiva quando a ciclosporina é descontinuada, ou que não toleram doses altas.[44] [45]
- A ciclosporina foi usada com alguma eficácia em um pequeno ensaio clínico com pacientes de risco elevado. O CrCl médio neste estudo no momento do início do tratamento foi de cerca de 55 e a proteinúria média foi de 11 g/24 horas. Houve uma redução significativa na proteinúria e uma deterioração mais lenta da função renal no grupo da ciclosporina em 12 meses. Os corticosteroides não foram administrados neste estudo.[46]

A escolha entre os esquemas terapêuticos baseados em ciclofosfamida/clorambucila e em ciclosporina depende principalmente da preferência do médico e do paciente. A terapia inicial de escolha consiste em um ciclo de 6 meses alternando ciclos mensais de corticosteroides orais e intravenosos e agentes alquilantes orais. A ciclofosfamida oral é o agente alquilante de escolha.[34] Em pacientes com função renal diminuída, um corticosteroide associado a um medicamento citotóxico fornece a melhor proteção contra doença renal progressiva. Um estudo mostrou que os pacientes em esquema terapêutico com prednisolona associada a clorambucila apresentaram menos risco de progredir para uma doença renal em estágio terminal que os pacientes que receberam ciclosporina ou tratamento de suporte isoladamente.[47] A ciclosporina ou o tacrolimo deve ser administrado em pacientes que atendem aos critérios da terapia inicial, mas que optam pelo não recebimento do esquema terapêutico de corticosteroides/agentes alquilantes, ou que apresentam alguma contraindicação a esse esquema.[34] A duração do tratamento em pacientes com risco elevado de progressão deve ser adaptada a cada paciente e à forma como eles respondem ao tratamento. As recidivas são tratadas da mesma forma que os episódios iniciais, de acordo com o risco de progressão para a doença renal em estágio terminal. Recomenda-se profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis* para pacientes tratados com ciclofosfamida e contra candidíase para pacientes tratados com corticosteroides.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

todos os pacientes

Em curso		(resumo)	
		1a	dieta com baixo teor de sal e proteína
..... ■ com hipertensão	mais		inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina II
..... ■ com hiperlipidemia	mais		estatina
..... ■ com edema	mais		furosemida ± hidroclorotiazida
..... ■ com risco de progressão moderado ou elevado para insuficiência renal em estágio terminal	mais		terapia corticosteroide + citotóxica ou imunossupressora
..... ■ com uma causa secundária	mais		tratamento específico de causa subjacente

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

dieta com baixo teor de sal e proteína

» A redução da ingestão de proteína para cerca de 0.8 g/kg/dia, baseada no peso corporal ideal, diminui a proteinúria na faixa nefrótica. Entretanto, a restrição de proteína alimentar isoladamente provavelmente não provocará a remissão completa da síndrome nefrótica.^[28] A restrição de sódio alimentar pode ajudar a reduzir o edema.

■ com hipertensão

mais

inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor de angiotensina II

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **enalapril**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

OU

» **lisinopril**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

Opções secundárias

» **losartana**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia

OU

» **irbesartana**: 150 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

» Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem reduzir a proteinúria e retardar a progressão da doença renal e são medicações de escolha para o tratamento da hipertensão.^{1[C]Evidence 2[C]Evidence}

Em curso

■ com hiperlipidemia

mais

» Os antagonistas do receptor de angiotensina II podem ser prescritos se os IECAs não forem tolerados.^{3[C]}[Evidence](#)

» Em pacientes com evidências de resposta antiproteinúrica significativa, o efeito é geralmente observado em até 2 meses após o início do tratamento.

» Os pacientes devem ser instruídos a seguir uma dieta com baixo teor de sal, pois a ingestão de muito sal pode afetar significativamente os efeitos benéficos do bloqueio da angiotensina II.

estatina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [sinvastatina](#): 40 mg por via oral uma vez ao dia à noite

OU

» [atorvastatina](#): 10 mg por via oral uma vez ao dia à noite

OU

» [pravastatina](#): 40 mg por via oral uma vez ao dia à noite

» As anormalidades lipídicas são provocadas pelo aumento na síntese hepática e perda urinária de proteínas reguladoras. O risco vascular aumentado resultante, em decorrência de anormalidades lipídicas, é um importante alvo terapêutico.

» As estatinas são consideradas os agentes antilipídicos mais efetivos para a síndrome nefrótica associada à nefropatia membranosa (NM), mas não afetam a progressão para a insuficiência renal.^{4[C]}[Evidence](#)

» A dose de estatina deve ser reduzida quando administrada concomitantemente com a ciclosporina.

■ com edema

mais

furosemida ± hidroclorotiazida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [furosemida](#): 40-120 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

Em curso

■ com risco de progressão moderado ou elevado para insuficiência renal em estágio terminal

mais

Opções secundárias

» **furosemida**: 40-120 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

-e-

» **hidroclorotiazida**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Um diurético é iniciado para tratar o edema.

» A furosemida é a primeira opção e pode ser usada associada ao diurético tiazídico se a monoterapia não for bem-sucedida para tratar o edema.

» É aconselhável verificar os níveis de eletrólitos antes do início do tratamento e monitorá-los nas consultas de acompanhamento.

terapia corticosteroide + citotóxica ou imunossupressora

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» **clorambucila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **tacrolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As diretrizes sugerem que a terapia inicial de escolha deve consistir em um tratamento de 6 meses de duração alternando ciclos mensais de corticosteroides orais e intravenosos e agentes alquilantes orais. A ciclofosfamida é o agente alquilante de escolha. Os pacientes devem ser tratados de forma conservadora por, no mínimo, 6 meses após a conclusão desse esquema terapêutico antes de o tratamento ser considerado malsucedido. Os pacientes que

Em curso

optam por não receber o esquema terapêutico cíclico de corticosteroide/agente alquilante, ou com contraindicação a esse esquema, podem receber ciclosporina ou tacrolimo por, no mínimo, 6 meses.[34] Um especialista deve ser consultado para orientação quanto à dosagem.

» Com um esquema terapêutico alternado mensal de clorambucila e corticosteroide, a ausência de progressão para a insuficiência renal em estágio terminal em 10 anos foi de 60% na população de controle e 92% no grupo de tratamento.[38] [39] Com ciclosporina e baixas doses de prednisolona, cerca de 75% dos pacientes alcançaram a remissão completa ou parcial, comparados aos 22% no grupo de placebo.

» Em pacientes com função renal diminuída, um corticosteroide associado a um medicamento citotóxico fornece a melhor proteção contra doença renal progressiva. Um estudo mostrou que os pacientes em esquema terapêutico com prednisolona associada a clorambucila apresentaram menos risco de progredir para uma doença renal em estágio terminal que os pacientes que receberam ciclosporina ou tratamento de suporte isoladamente.[47]

» A dose baixa de ciclosporina prolongada (>1 ano) resulta em índices mais altos e mais prolongados de remissão e pode ser considerada para manutenção em longo prazo de pacientes com função renal preservada que apresentam recidiva quando a ciclosporina é descontinuada.[44] [45]

» Uma revisão sistemática concluiu que um corticosteroide associado a um agente alquilante reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas e a doença renal em estágio terminal, porém causou mais efeitos adversos. A ciclofosfamida foi considerada mais segura que a clorambucila e a ciclosporina, enquanto o micofenolato não mostrou superioridade em relação aos agentes alquilantes.[36]

» O hemograma completo mensal é recomendado durante o tratamento citotóxico ou imunossupressor. Consulte os protocolos locais para obter orientação quanto à dosagem. Recomenda-se profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis* para pacientes tratados com ciclofosfamida e contra candidíase para pacientes tratados com corticosteroides.

■ com uma causa secundária

mais tratamento específico de causa subjacente

Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um terço dos pacientes apresenta a nefropatia membranosa como consequência de uma afecção subjacente, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, hepatite B ou C ou malignidade (comumente do pulmão ou colorretal). O tratamento de qualquer causa subjacente geralmente causa remissão dos sintomas.

Novidades

Micofenolato

Age parcialmente ao inibir a enzima limitante da velocidade para a via "de novo" da síntese de purina. O melhor estudo até hoje em pacientes com nefropatia membranosa (NM) idiopática é um ensaio clínico piloto conduzido por Miller et al.[48] Para todos os 16 pacientes, o tratamento com uma variedade de outros imunossuppressores não tinha sido eficaz, e eles foram tratados, em média, por 8 meses. Durante o estudo, 6 pacientes apresentaram uma queda de 50% ou mais na proteinúria, 2 apresentaram uma redução pequena na proteinúria, 4 não apresentaram alterações, 3 foram retirados do estudo por causa de efeitos adversos significativos e 1 parou de usar o medicamento por vontade própria com menos de 6 meses de tratamento. Todos os que responderam ao tratamento apresentaram redução da proteinúria em até 6 meses, sugerindo que esse pode ser o tempo de exposição necessário antes de o tratamento ser considerado malsucedido.[48] São necessários ensaios clínicos adicionais com essa medicação para confirmar esses resultados iniciais.

Rituximabe

Nenhum ensaio clínico controlado de rituximabe em NM está disponível. Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o epítipo CD20 das células B. Ele tem sido usado com sucesso há vários anos no tratamento do linfoma não Hodgkin, conhecido por estar associado à proliferação de células B CD20 positivas. Em um pequeno estudo, 8 pacientes com NM idiopática e proteinúria na faixa nefrótica persistente foram tratados com injeções intravenosas semanais por 1 mês. Esse ciclo de tratamento foi responsável pela depleção completa das células CD20+ por até 12 meses. Cinco dos 8 pacientes apresentaram um declínio lento, porém progressivo, da proteinúria a níveis subnefróticos nos primeiros 6 meses, sendo esse declínio menor nos outros 3 pacientes. A proteinúria permaneceu baixa por até 1 ano após o tratamento.[49] [50] Uma revisão sistemática de 21 relatos de caso e séries de casos sugeriu que rituximabe, com doses de 375 mg/m² uma vez por semana por 4 semanas, ou de 1 g nos dias 1 e 15, alcança uma taxa de 15% a 20% de remissão completa e um índice de 35% a 40% de remissão parcial.[51] No Reino Unido, o NHS concluiu que não existem evidências suficientes para disponibilizar o rituximabe com base nos dados atuais.[52] São necessários ensaios clínicos adicionais com essa medicação para confirmar esses resultados iniciais e explorar o uso potencial na NM.

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

ACTH sintético administrado por 1 ano diminuiu a proteinúria em pacientes com NM.[53] [54] Um pequeno estudo piloto randomizado, comparando metilprednisolona associada a um agente citotóxico por 6 meses com ACTH sintético duas vezes por semana por 1 ano, não revelou diferenças significativas entre os 2 grupos.[55] Embora esses estudos sugiram que o tratamento prolongado com ACTH sintético possa ser efetivo, estudos randomizados mais extensos com um acompanhamento mais longo são necessários, antes que possam ser feitas recomendações terapêuticas. A formulação sintética do ACTH usada nesses estudos não está disponível nos EUA.

Recomendações

Monitoramento

O acompanhamento é ambulatorial, com foco principal no controle da pressão arterial (PA) e redução da proteinúria. A ureia e a creatinina séricas, a proteinúria (medida pela razão proteína-creatinina urinárias) e os eletrólitos precisam ser medidos a cada consulta. Os testes da função hepática, incluindo a aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), devem ser realizados periodicamente se o paciente estiver em uso de estatinas para manejo da hiperlipidemia. Um perfil lipídico em jejum deve ser realizado anualmente.

O rastreamento de rotina para trombose da veia renal (Doppler, ressonância nuclear magnética [RNM], venografia renal) não é recomendado, mas é justificada a avaliação clínica dos sinais e sintomas da trombose da veia renal (dor no flanco, hematuria microscópica ou macroscópica com elevação evidente na lactato desidrogenase sérica), da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. Se for necessária a anticoagulação para tratar uma complicação trombótica, então é necessário continuar o tratamento com varfarina enquanto o paciente permanecer nefrótico, com uma duração mínima de 6 meses. A razão normalizada internacional alvo (INR-alvo) é de 2.0 a 3.0.

O acompanhamento adicional e o monitoramento em grupos de risco moderado a elevado são baseados nas intervenções farmacológicas. O hemograma completo com diferencial deve ser verificado mensalmente se a ciclofosfamida ou clorambucila estiver sendo prescrita.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a adotar uma dieta com baixo teor de sal e restringir a ingestão de proteína para aproximadamente 0.8 g/kg/dia (com base no peso corporal ideal), mas não excluir completamente a proteína por causa do risco de desnutrição. Eles devem estar cientes da importância da adesão às medicações e dos possíveis efeitos adversos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipovolemia secundária à diurese excessiva	curto prazo	alta
Exacerba os efeitos renais adversos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), antagonistas dos receptores de angiotensina II e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que podem causar a insuficiência renal aguda. O ajuste do tratamento diurético é necessário para reduzir o edema preservando o volume circulante.		
edema generalizado	curto prazo	alta
Secundário à síndrome nefrótica. Os diuréticos são a base do tratamento.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença arterial coronariana	longo prazo	média
Maior predisposição que pode estar relacionada à hipertensão e hiperlipidemia ou a qualquer causa secundária de nefropatia membranosa (NM) que possa afetar as artérias coronarianas de forma independente.		
doença renal crônica	longo prazo	média
Os principais determinantes de um desfecho renal relativamente desfavorável incluem disfunção renal mais grave como sintoma inicial, nível mais elevado de proteinúria, ausência de resposta ao tratamento inicial e maior quantidade de alterações fibróticas, como fibrose intersticial e glomeruloesclerose à biópsia renal inicial. O tratamento pode necessitar de terapia renal substitutiva e, como último recurso, o transplante renal.		
osteoporose relacionada a corticosteroides	longo prazo	média
As complicações dos corticosteroides incluem a osteoporose. Muitos pacientes, especialmente pacientes do sexo feminino que tomam corticosteroides de ação prolongada, são aconselhados a tomar suplementos de cálcio e vitamina D.		
hipertrigliceridemia	variável	alta
Provavelmente é uma consequência do aumento da síntese de lipoproteínas hepáticas e da perda de proteínas reguladoras de lipídeos na urina. Um aumento das lipoproteínas de baixa densidade e do colesterol representa o padrão mais comum. A redução dos lipídeos pode não ter necessariamente um efeito renoprotetor, mas previne a mortalidade cardiovascular. O tratamento inicial é feito com dieta e exercícios, seguido por tratamento medicamentoso com sequestradores de ácido biliar, fibratos e ácido nicotínico.		
colesterol elevado	variável	alta
O padrão mais comum de hiperlipidemia é uma elevação no colesterol associada a lipoproteínas de baixa densidade. O colesterol elevado está associado a um aumento no risco cardiovascular e, se a dieta e os exercícios isoladamente não puderem reduzir os níveis a um padrão aceitável, então a terapia com estatinas é recomendada.		
hipercoagulabilidade	variável	média
A síndrome nefrótica provoca perda urinária de antitrombina III, níveis alterados de proteínas C e S e aumento da agregabilidade plaquetária, resultando em hipercoagulabilidade. As complicações trombóticas poderão ocorrer, incluindo trombose venosa renal, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. O rastreamento de rotina para a trombose da veia renal não é recomendado, mas os sintomas e sinais a serem investigados incluem dor no flanco, hematúria e uma elevação evidente na lactato desidrogenase sérica. É aconselhável a anticoagulação com heparina e varfarina, se qualquer uma dessas complicações surgir.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
efeitos colaterais relacionados à terapia citotóxica	variável	média
Os efeitos colaterais em longo prazo dos agentes citotóxicos incluem a redução da fertilidade, carcinoma de bexiga e mielodisplasia, que são as principais desvantagens relacionadas à aplicação universal dessa forma de tratamento.		
suscetibilidade a infecções	variável	média
<p>A incidência de infecção pode ser elevada, mesmo em pacientes que não recebam o tratamento imunossupressor. Isso é causado pela perda urinária aumentada e catabolismo da imunoglobulina G (IgG). O tratamento com corticosteroides e imunossupressores também tem efeito.</p> <p>Recomenda-se profilaxia contra pneumonia por <i>Pneumocystis</i> para pacientes tratados com ciclofosfamida e contra candidíase para pacientes tratados com corticosteroides.</p> <p>Outras infecções são tratadas conforme se apresentem.</p>		

Prognóstico

Pacientes que alcançam a remissão completa da proteinúria apresentam um prognóstico excelente em longo prazo. Mesmo uma remissão parcial foi reconhecida como um preditor de desfecho positivo em longo prazo. O pior prognóstico está associado ao sexo masculino, idade avançada no diagnóstico, disfunção renal na linha basal e níveis mais altos de proteinúria.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Chronic kidney disease in adults: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

How a skilful and motivated urinary sediment examination can save the kidneys

Publicado por: Research Laboratory on Urine, Milan, Italy

Última publicação em:
2007

Internacional

KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2012

KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Chronic kidney disease in adults: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Internacional

KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2012

KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2013

Asia

Evidence-based guidelines clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014

Publicado por: Japanese Society of Nephrology

Última publicação em:
2016

Nível de evidência

1. Diminuição da PA: existem evidências de baixa qualidade de que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são mais eficazes que o controle na redução da PA em pessoas com insuficiência renal crônica.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
2. Risco de progressão para insuficiência renal em estágio terminal: existem evidências de baixa qualidade de que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são mais eficazes que o controle na redução do risco de doença renal em estágio terminal.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Risco de progressão para insuficiência renal em estágio terminal: existem evidências de baixa qualidade de que os antagonistas do receptor da angiotensina são eficazes em retardar a evolução da doença. Não há nenhum ensaio clinicamente importante que compare os inibidores da ECA com os antagonistas do receptor da angiotensina II.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
4. Risco de progressão para insuficiência renal em estágio terminal: existem evidências de baixa qualidade de que as estatinas afetam a taxa de declínio da função renal, mas, provavelmente, elas não têm efeitos adversos renais e podem ser utilizadas para outras indicações (tal como na hiperlipidemia).
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:621-631. [Resumo](#)
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;59:1983-1994. [Texto completo](#)
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754-762. [Resumo](#)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;2(suppl):139-274. [Texto completo](#)
- Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:787-796. [Resumo](#)
- Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004293. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61:219-227. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:621-631. [Resumo](#)
2. Swaminathan SL, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:483-487. [Texto completo](#)
3. Chen A, Frank R, Vento S, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol.* 2007;8:11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;59:1983-1994. [Texto completo](#)
5. Ehrenreich T, Porush JG, Churg J, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1976;295:741-746. [Resumo](#)

6. Cahen R, Francois B, Trolliet P, et al. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:172-180. [Resumo](#)
7. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspension. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100:660-664.
8. Debiec H, Guignon V, Mougenot M, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346:2053-2060. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1205-1213. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1137-1143. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, et al. Prevalence of enhanced granular expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7A in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2015;10:e0138841. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:1-11. [Resumo](#)
14. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:212-220. [Resumo](#)
15. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*. 1990;37:663-676. [Resumo](#)
16. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328:465-470. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int*. 1999;56:355-377. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*. 1996;276:466-469. [Resumo](#)
19. Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG. Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1984;101:176-179. [Resumo](#)
20. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:1083-1086. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Taylor RG, Fisher C, Hoffbrand BI. Sarcoidosis and membranous glomerulonephritis: a significant association. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1297-1298. [Texto completo](#) [Resumo](#)

22. Steinmuller DR, Stilmant MM, Idelson BA, et al. De novo development of membranous nephropathy in cadaver renal allografts. Clin Nephrol. 1978;9:210-218. [Resumo](#)
23. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(24):2277-2287. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. Pathol Annu. 1968;3:145-186.
25. Glascock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 1992;7(suppl 1):64-71. [Resumo](#)
26. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int. 1997;51:901-907. [Resumo](#)
27. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1188-1194. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. Kidney Int. 2001;60:235-242. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med. 1995;123:754-762. [Resumo](#)
30. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, et al. Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 1992;7(suppl 1):91-96. [Resumo](#)
31. Ruggenenti P, Mosconi L, Vendramin G, et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 2000;35:381-391. [Resumo](#)
32. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Kidney Int. 2001;59:260-269. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;41:565-570. [Erratum in: Am J Kidney Dis. 2004;43:193.] [Resumo](#)
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012;2(suppl):139-274. [Texto completo](#)
35. Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis. PLoS One. 2017 Sep 12;12(9):e0184398. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:787-796. [Resumo](#)

37. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004293. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320:8-13. [Resumo](#)
39. 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.* 1995;48:1600-1604. [Resumo](#)
40. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:444-450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61:219-227. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320:210-215. [Resumo](#)
43. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al; North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001;59:1484-1490. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994;45:1446-1456. [Resumo](#)
45. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3127-3132. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al; Canadian Glomerulonephritis Study Group. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;47:1130-1135. [Resumo](#)
47. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:744-751. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:250-256. [Resumo](#)
49. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet.* 2002;360:923-924. [Erratum in: *Lancet.* 2002;360:2090.] [Resumo](#)
50. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;4:1851-1857. [Texto completo](#) [Resumo](#)

51. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:734-744. [Texto completo](#) [Resumo](#)

52. NHS England. Clinical commissioning policy: Rituximab for the treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults. Aug 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

53. Berg AL, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:1305-1307. [Texto completo](#)

54. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. Kidney Int. 1999;56:1534-1543. [Texto completo](#) [Resumo](#)

55. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis. 2006;47:233-240. [Resumo](#)

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	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 20, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

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

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Manish Suneja, MD, FASN, FACP

Professor

Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA

DIVULGAÇÕES: MS receives royalties from McGraw-Hill as an editor of the book DeGowin's Diagnostic Examination.

// Reconhecimentos:

Professor Manish Suneja would like to gratefully acknowledge Dr Aash Bhatt, a previous contributor to this topic. AB declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Ajay Kumar, MD, FACP

Medical Director

Blood Management, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: AK has received a fee for speaking about perioperative blood management from Ortho-Biotech and has also received reimbursement from medscape.com for the education webcast of the same presentation.

Guy Neild, MD, FRCP, FRCPath

Professor of Nephrology

Institute of Urology and Nephrology, University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: GN declares that he has no competing interests.