



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Características Clínicas e Padrões de Terapêutica em Doentes com Glomerulopatias Primárias

Catarina Alves Ribeiro Portela

Junho'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Características Clínicas e Padrões de Terapêutica em Doentes com Glomerulopatias Primárias

Catarina Alves Ribeiro Portela

Orientado por:

Joana Gameiro

Junho'2020

Resumo

Introdução: As glomerulopatias são responsáveis por cerca de 20% dos casos de DRC globalmente. O tratamento adequado é essencial para diminuir a progressão da doença.

Objetivos: Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos doentes com DLM, GESF, N-IgA e NM; descrever as abordagens terapêuticas atuais e avaliar a resposta à terapêutica.

Métodos: Realizámos um estudo retrospectivo unicêntrico de doentes adultos com DLM, GESF, N-IgA ou NM seguidos no CHULN durante 2019. Foram excluídos doentes com DRC sob terapia de substituição renal e doentes perdidos no follow-up.

Resultados: Identificámos 159 doentes, 44.0% com N-IgA, 24.5% com GESF, 17.0% com DLM e 14.5% com NM. Na DLM todos os doentes realizaram terapêutica de 1ª linha com CCT, e 62.5% dos que transitaram para 2ª linha foram tratados com inibidores da calcineurina. Na GESF primária a CCT foi a 1ª linha mais usada, a 2ª linha foi necessária em 53.8% doentes, sendo a ciclosporina o fármaco mais usado e como 3ª linha os fármacos mais usados foram o tacrolimus, o RTX e o MMF. Na N-IgA 75.7% dos doentes realizaram apenas tratamento conservador. Dos que iniciaram IS, 82.3% foram tratados com CCT e 58.8% obtiveram remissão. Na NM 71.4% dos doentes cumpriram 6 meses de tratamento conservador. A maioria dos doentes realizou IS, dos quais 64.3% foram tratados com inibidores da calcineurina. O RTX foi o fármaco de 2ª e 3ª linha mais utilizado. No último follow-up, globalmente verificou-se diminuição da ProtU média e ligeiro agravamento da função renal.

Conclusões: Neste estudo identificámos discordância entre a prática clínica atual e as guidelines da KDIGO, o que reflete os estudos mais recentes e suporta a necessidade de atualização destas guidelines.

Palavras-chave: doença de lesões mínimas; glomeruloesclerose segmentar e focal; nefropatia a IgA; nefropatia membranosa

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: Glomerulonephritis are responsible for about 20% of CKD worldwide. Adequate treatment is essential to reduce disease progression.

Objectives: To describe demographic, clinical and laboratorial characteristics of patients with MCD, FSGS, IgAN and MN; to describe current treatment approaches and to evaluate treatment response.

Methods: We conducted a unicentric retrospective study of adult patients with MCD, FSGS, IgAN and MN followed at CHULN in 2019. Patients with CKD under renal replacement therapy and patients lost at follow-up were excluded.

Results: We identified 159 patients, 44.0% with N-IgA, 24.5% with GESF, 17.0% with DLM and 14.5% with NM. In MCD, all patients underwent 1st line therapy with CCT, and 62.5% of those who transitioned to a 2nd line were treated with calcineurin inhibitors. In primary GESF CCT was the most used 1st line treatment, and 2nd line was necessary in 53.8% of patients, cyclosporine being the most used. As a 3rd line, the most used drugs were tacrolimus, RTX and MMF. In patients with IgAN, 75.7% underwent only conservative treatment. Of those who initiated immunosuppression, 82.3% were treated with CCT and 58.8% obtained remission. In MN, 71.4% of patients fulfilled 6 months of conservative treatment. Most of the patients underwent immunosuppression, of which 64.3% were treated with calcineurin inhibitors. RTX was the most used 2nd and 3rd line drug. On the last follow-up, we observed a reduction in median proteinuria and a slight decline in renal function overall.

Conclusions: In this study we identified poor alignment between current clinical practice and KDIGO guidelines, which reflects recent studies and supports the need for an update of these guidelines.

Keywords: minimal change disease; focal segmental glomerulosclerosis; IgA nephropathy; membranous nephropathy

Índice

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas..... | 6 |
| Introdução..... | 8 |
| Doença de lesões mínimas..... | 10 |
| Glomeruloesclerose focal e segmentar..... | 13 |
| Nefropatia a IgA..... | 16 |
| Nefropatia membranosa..... | 18 |
| Métodos..... | 21 |
| Resultados..... | 23 |
| Doença de lesões mínimas..... | 24 |
| Glomeruloesclerose focal e segmentar..... | 26 |
| Nefropatia a IgA..... | 29 |
| Nefropatia membranosa..... | 31 |
| Discussão..... | 33 |
| Doença de lesões mínimas..... | 33 |
| Glomeruloesclerose focal e segmentar..... | 35 |
| Nefropatia a IgA..... | 38 |
| Nefropatia membranosa..... | 40 |
| Bibliografia..... | 44 |

Lista de Abreviaturas

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

ARA II – antagonista dos recetores da angiotensina II

CCT - corticoterapia

CMV - citomegalovírus

CYC - ciclofosfamida

DLM – doença de lesões mínimas

DRC – doença renal crónica

DRT – doença renal terminal

GESF – glomeruloesclerose segmentar e focal

HIV – vírus da imunodeficiência humana

iECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IS - imunossupressão

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LES – lúpus eritematoso sistémico

MMF – micofenolato de mofetil

N-IgA – nefropatia a imunoglobulina A

NM – nefropatia membranosa

ProtU – proteinúria

RPC – razão proteína-creatinina

RTX - rituximab

sCr – creatinina sérica

SN – síndrome nefrótica

TFG – taxa de filtração glomerular

TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

Introdução

As glomerulopatias são um grupo heterogéneo de doenças que causam inflamação dos glomérulos renais. São patologias raras com uma incidência de aproximadamente 12,3/100.000 indivíduos por ano, apesar de este valor poder estar subestimado devido ao curso por vezes assintomático destas patologias. No geral, são mais frequentes no sexo masculino e em idade mais jovem. Os doentes com infeções crónicas, como hepatite B ou C e HIV têm maior risco de desenvolvimento de algumas glomerulopatias. Para além disto, parece haver uma predisposição genética em alguns casos. (1)

As glomerulopatias são responsáveis por cerca de 20% dos casos de doença renal crónica (DRC) a nível global e são a principal causa de DRC em idade jovem. Todas as glomerulopatias podem originar DRC, no entanto a rapidez da progressão e a proporção de doentes afetados diferem de acordo com a patologia. Em Portugal, a DRC nos estádios 3 a 5 tem uma prevalência de 6,1% e representa um importante problema de saúde pública, associado a uma elevada morbilidade e mortalidade e a uma qualidade de vida diminuída. Assim, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado das glomerulopatias são essenciais para diminuir a progressão para DRC, especialmente em indivíduos mais jovens, e reduzir o *burden* desta doença. (2, 3)

Estas patologias têm variadas formas de apresentação. As mais frequentes, embora menos específicas, são as alterações urinárias assintomáticas, nomeadamente micro-hematúria, proteinúria subnefrótica e hematoproteinúria. Alguns doentes, especialmente jovens com idade inferior a 40 anos, podem manifestar macro-hematúria. As formas de apresentação mais específicas incluem a síndrome nefrótica, síndrome nefrítica e a glomerulonefrite rapidamente progressiva. Uma proporção dos indivíduos afetados vão apresentar-se mais tardiamente, já com DRC estabelecida. (4)

As glomerulopatias podem ser divididas em primárias, quando afetam diretamente os glomérulos; e secundárias a patologias com envolvimento sistémico (por exemplo diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico e síndrome de Sjögren); secundárias a neoplasias (por exemplo adenocarcinoma do cólon ou mama, mieloma múltiplo, linfoma Hodgkin); secundárias a fármacos (por exemplo propiltiouracilo, hidralazina, AINEs, ouro, penicilamina) ou secundárias a infeções (por exemplo Hepatite B ou C, infeção a *Streptococcus*, endocardite, sífilis). De entre as glomerulopatias primárias, as mais frequentes são a doença de lesões mínimas (DLM), a

glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), a nefropatia a IgA (N-IgA) e a nefropatia membranosa (NM). (2, 5)

O presente trabalho tem como objetivos: descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos doentes com DLM, GESF, N-IgA e NM; descrever as abordagens terapêuticas atuais e avaliar a resposta às terapêuticas nestes doentes.

I. Doença de Lesões Mínimas

A doença de lesões mínimas é a glomerulopatia mais comum na infância, correspondendo a 70-90% dos quadros de síndrome nefrótica (SN) idiopática nas crianças com mais de 1 ano de idade. A partir da puberdade outras causas tornam-se mais prevalentes, e na idade adulta a DLM é a terceira causa de SN idiopática depois da GESF e nefropatia membranosa, sendo responsável por cerca de 10-15% destes casos. (6)

A DLM tem uma incidência na infância que varia entre 2 e 7/100.000 e uma prevalência estimada entre 10 e 50/100.000. Nos adultos é menos frequente, com uma incidência de cerca de 0,6/100.000. Esta patologia é mais comum na Ásia, e nas crianças existe uma predominância do sexo masculino de 2:1, que não se verifica na adolescência e idade adulta. (6, 7)

Causas

A maioria dos casos de DLM é idiopática, mas existem também formas secundárias da doença associadas a atopia, infecções virais e bacterianas, doenças autoimunes e neoplasias malignas, nomeadamente a doença de Hodgkin. Está também descrita a relação com fármacos como os anti-inflamatórios não esteróides, e em alguns doentes há história de reações adversas medicamentosas prévias ao desenvolvimento da glomerulopatia. (2, 6, 8)

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DLM não está completamente esclarecida, mas pensa-se que resulte da desregulação de células do sistema imunológico e produção de fatores que aumentam a permeabilidade da barreira de filtração glomerular. (6, 8)

O envolvimento de células T disfuncionais na produção destes mediadores foi proposto com base: na indução da remissão na presença de agentes que suprimem a imunidade celular, como os corticosteroides e o vírus do sarampo, e na associação da DLM com o linfoma de Hodgkin. Alguns estudos demonstram um desequilíbrio nas subpopulações de células T nestes doentes, com uma maior prevalência de células Th2 e

de células T supressoras CD8+, tendo estas sido ligadas à indução de síndrome nefrótica e agravamento da função renal em ratos, respetivamente. A prevalência das células Th2 nestes doentes vai de encontro à evidência da relação da DLM com a atopia. Outros estudos sugerem uma redução da função das células T reguladoras em adultos afetados, o que é suportado pela associação entre a DLM e a síndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*), uma imunodeficiência primária rara em que ocorre uma disfunção grave das células T reguladoras. (6, 8, 9)

Foi também postulado um papel para as células B na fisiopatologia da DLM, suportado pela eficácia do tratamento com rituximab. No entanto, em estudos *in vitro* observou-se que o rituximab se liga diretamente à SMPDL3b, uma proteína existente na membrana dos podócitos, pelo que o seu efeito poderá ser independente das células B. Por outro lado, a depleção dos linfócitos B poderá afetar vias envolvidas na ativação dos linfócitos T e desta forma justificar a eficácia de fármacos anti-CD20. (6, 8, 9)

Algumas proteínas foram identificadas recentemente como possíveis mediadores de permeabilidade da barreira de filtração glomerular, nomeadamente a angiopoietina-like 4, a hemopexina e o c-mip, que em modelos experimentais induzem proteinúria e apagamento dos pedicelos. (6, 9)

Manifestações clínicas

Na maioria dos doentes, a DLM manifesta-se como uma SN de instalação rápida, frequentemente precedida de uma infeção respiratória alta e que é sensível à terapêutica com corticosteroides. A presença de hematúria é rara. Cerca de 14 a 21% das crianças e 30% dos adultos apresentam hipertensão arterial, que resolve com a remissão da doença. A função renal está normalmente preservada, embora, particularmente em adultos, possa ocorrer lesão renal aguda. (6, 10)

Histologia renal

Nas crianças, a biópsia não é por norma realizada, uma vez que a maioria dos casos de SN são no contexto de DLM. A presença de características que possam sugerir diagnósticos alternativos exige a realização de biópsia renal, tais como: resistência aos

corticosteroides, idade de início inferior a 1 ano ou após os 12 anos, macro-hematúria, C3 sérico diminuído, hipertensão arterial marcada, insuficiência renal sem hipovolémia significativa e história clínica sugestiva de causa secundária. (6)

Em adultos, a biópsia renal é crucial para o estabelecimento do diagnóstico e abordagem terapêutica. A microscopia ótica geralmente não revela alterações glomerulares e a imunofluorescência é habitualmente negativa, embora possam existir leves depósitos mesangiais de IgM e C3. A microscopia eletrônica permite detetar a alteração histológica característica da DLM, o apagamento dos pedicelos dos podócitos. (2, 6, 8)

Evolução para DRC

Nas crianças, após remissão do episódio inicial, cerca de 30% não sofrem recidivas durante os primeiros 18-24 meses, o que prevê uma remissão permanente. Ocasionalmente ocorrem recidivas vários anos após a resolução do episódio inicial e interrupção da terapêutica. Vinte a 30% progridem para recidivas infrequentes, e os restantes 40%-50% desenvolvem um curso de doença com recidivas frequentes, corticodependentes ou corticorresistentes, com necessidade de recurso a terapêutica de 2ª linha. Na DLM de início na idade adulta, verificam-se recidivas em cerca de 56%–76% dos doentes. (6, 8)

A evolução para DRC é pouco usual, atingindo aproximadamente 3% dos doentes com DLM de início na infância. A realização de biópsias subsequentes a adultos que desenvolvem DRC pode revelar a presença de GESF, o que indica que o diagnóstico inicial de DLM poderá estar incorreto ou que terá havido evolução da DLM para GESF. (6, 10)

II. Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

A glomeruloesclerose segmentar e focal corresponde a um padrão histológico de lesão renal, que pode representar uma podocitopatia primária, ou ser secundária a diversas situações. É uma das principais causas de SN nos adultos, responsável por cerca de 35% dos casos. (2, 11, 12)

A incidência da GESF parece estar a aumentar relativamente às outras glomerulopatias. A incidência estimada a nível global encontra-se entre 0,2 e 1,1/100.000 indivíduos por ano, no entanto na Austrália, onde existe uma política liberal de realização de biópsias renais, foram reportadas incidências de 1,8/100.000 no sexo feminino e 2,5/100.000 no sexo masculino. Em Portugal, segundo o Registo Nacional de Biópsias Renais, 11,4% dos doentes submetidos a biópsias renais em 2017 foram diagnosticados com GESF. Esta patologia é mais frequente no sexo masculino e na raça negra. (7, 13, 14)

Causas

A GESF pode ser classificada em 5 grupos, de acordo com a etiologia: GESF primária, adaptativa, genética, associada a infeções e induzida por fármacos/drogas. Atualmente propõe-se a criação de um sexto grupo, a GESF associada ao APOL1, pelas suas características distintas das outras formas genéticas. (14, 15)

A GESF primária ou idiopática parece estar relacionada com fatores circulantes, ainda não identificados, como sugerido pela recorrência imediata pós-transplante. (14)

A GESF genética é causada por mutações com elevada penetrância, a maioria segundo um padrão de hereditariedade autossómico recessivo de manifestação na infância, sendo as mais prevalentes as mutações no gene da nefrina (NPHS1) e da podocina (NPHS2). As GESF hereditárias com padrão de hereditariedade autossómico dominante, como as mutações dos genes ACTN4 e TRPC6, manifestam-se predominantemente na idade adulta. Os polimorfismos G1 e G2 no gene APOL1 conferem suscetibilidade para a GESF em indivíduos com ascendência na África subsahariana, e estão associados a pior prognóstico. (12, 14, 15)

A GESF adaptativa resulta de situações que condicionem hiperfiltração e hipertrofia glomerular, como a obesidade, as cardiopatias cianóticas congénitas, a anemia falciforme ou a redução da massa renal congénita ou adquirida. (14)

A GESF pode ainda ser secundária a infecções por HIV-1, CMV, parvovírus B19 e vírus Epstein-Barr, ou ao uso de IFN- α , - β ou - γ , bifosfonatos, lítio, sirolimus, antraciclina e heroína. (14)

Fisiopatologia

As múltiplas causas de GESF cursam com lesão dos podócitos e depleção destes por perda para o espaço urinário e incapacidade de replicação. Para compensar, os podócitos restantes hipertrofiam, de modo a cobrir uma maior superfície dos capilares glomerulares, mas o *stress* a que são sujeitos provoca lesão dos mesmos. Por outro lado, parece haver contribuição das células epiteliais parietais da cápsula de Bowman, que migram para o tufo glomerular para substituir os podócitos. Ao contrário destes, as células parietais são incapazes de produzir VEGF suficiente para a manutenção do endotélio, o que condiciona esclerose dos capilares afetados. (2, 14, 16)

Manifestações clínicas

Clinicamente manifesta-se como síndrome nefrótica ou proteinúria assintomática. A SN é a forma de apresentação mais comum, ocorrendo em 70 a 90% das crianças e 50 a 70% dos adultos. Cerca de 30 a 50% dos doentes apresentam hipertensão arterial, e 25 a 75% hematuria. A presença de agravamento da função renal à apresentação verifica-se em 20 a 30% dos doentes. (8, 11)

Histologia renal

A biópsia renal revela a existência de esclerose de distribuição focal, não envolvendo todos os glomérulos, e em padrão segmentar, afetando apenas uma porção do glomérulo. Quanto à imunofluorescência, tipicamente verifica-se deposição granular, focal e segmentar de IgM, C3 e C1. A microscopia eletrónica permite observar apagamento dos pedicelos dos podócitos. A GESF pode ser classificada quanto à morfologia das lesões em: variante colapsante, *tip*, celular, peri-hilar ou não especificada. Os vários tipos morfológicos apresentam diferentes características clínicas,

sendo a variante colapsante a que apresenta pior prognóstico e a variante *tip* a que responde mais frequentemente à terapêutica. (9, 11)

Evolução para DRC

A GESF é a glomerulopatia primária com maior probabilidade de evoluir para DRC. Entre as diferentes formas da doença, a associação com o APOL1 constitui um maior risco de progressão. Nos EUA, cerca de 40% dos doentes com GESF e doença renal terminal são de raça negra, e destes, 72% apresentam as variantes de risco do APOL1. O nível de proteinúria e a creatinina sérica inicial têm implicações prognósticas, com valores mais elevados a conferirem maior risco de progressão para doença renal terminal (DRT). Os diferentes tipos morfológicos evoluem de forma diferente, sendo a variante *tip* a de melhor prognóstico, com evolução para DRT em 6% dos doentes, e a variante colapsante a de pior prognóstico, com 65% dos doentes a progredir para DRT. (8, 11, 14)

III. Nefropatia a IgA

A nefropatia a IgA é a glomerulopatia mais comum nos países desenvolvidos. Apresenta uma incidência de cerca de 2.5/100,000 adultos, que poderá estar subestimada devido ao seu curso frequentemente assintomático. Em Portugal, cerca de 13% das biópsias renais realizadas em 2017 foram atribuídas a esta patologia. É mais frequente no sexo masculino, na segunda e terceira décadas de vida e no sudeste asiático. (2, 7, 8, 13)

Causas

Pensa-se que a N-IgA resulte da conjugação de fatores genéticos e ambientais. Vários polimorfismos genéticos foram associados a esta patologia, nomeadamente em *loci* relacionados com o sistema complemento, o complexo de histocompatibilidade major e a função da barreira epitelial intestinal. Vários estudos verificaram a ocorrência de formas familiares da doença, que parecem seguir um padrão de hereditariedade autossómico dominante com penetrância variável. (2, 17, 18)

Fisiopatologia

A fisiopatologia da N-IgA parece seguir um modelo *multi-hit*. Neste modelo, o evento primordial é a síntese de moléculas de IgA1 deficientes em galactose nos resíduos de O-glicano da região *hinge* (Gd-IgA1) pelos linfócitos B das mucosas, possivelmente após estimulação por agentes patogénicos, o que sugere a existência de um defeito no sistema imune a este nível. Esta hipótese é suportada pelas agudizações observadas em alguns doentes durante infeções respiratórias e gastrointestinais. A região *hinge* da Gd-IgA1 contém resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNac), que são reconhecidos por anticorpos anti-glicano, formando complexos imunes circulantes. Estes complexos imunes vão depositar-se no mesângio, promovendo inflamação do glomérulo e proliferação mesangial. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da via alternativa do complemento contribui para a fibrose glomerular e túbulo-intersticial. (8, 17-19)

Manifestações clínicas

As manifestações mais comuns são a hematúria microscópica e a doença renal crónica progressiva. Os doentes com hematúria microscópica podem apresentar proteinúria residual, e uma proporção destes virão a desenvolver hipertensão arterial e proteinúria significativa. Uma síndrome clínica clássica associada a esta patologia é a hematúria macroscópica sinfaringítica, que está presente em 10 a 15% dos doentes, a maioria com idade inferior a 40 anos. A síndrome nefrótica é rara, ocorrendo em apenas 5% dos doentes. Cerca de 15% dos doentes já apresentam DRC ao diagnóstico, sendo geralmente doentes mais velhos com uma longa duração de doença não diagnosticada. (2, 19-21)

Histologia renal

As alterações à microscopia ótica variam entre uma arquitetura glomerular quase normal, hiperplasia mesangial ou, mais raramente, glomerulonefrite necrotizante focal segmentar com proliferação extra-capilar. A imunofluorescência revela depósitos mesangiais difusos IgA-dominantes, podendo estar também presente C3, IgG e IgM. À microscopia eletrónica, verificam-se depósitos densos que correspondem à IgA mesangial, podendo também observar-se afinamento da membrana basal glomerular. (8, 20)

Evolução para DRC

A N-IgA é uma doença progressiva numa porção significativa dos indivíduos afetados. Estima-se que entre 20 e 40% dos doentes desenvolvam doença renal terminal nos 20 anos após o diagnóstico. Vários estudos identificaram como fatores de risco de progressão da DRC a presença de hipertensão arterial, proteinúria persistente, especialmente se superior a 1g/dia e uma taxa de filtração glomerular (TFG) basal diminuída à apresentação inicial. Para além disto, parece existir uma correlação entre os níveis séricos de Gd-IgA1 e de anticorpos anti-glicano e a progressão da doença, mas o seu papel como biomarcadores carece de mais investigação. (17, 18)

IV. Nefropatia Membranosa

A nefropatia membranosa é uma doença glomerular de mediação imune. Em 80% dos casos é primária e está associada à presença de anticorpos contra antígenos dos podócitos, dos quais os mais frequentes são o anti-PLA2R e o anti- THSD7A. (22)

A incidência estimada da NM é de 1,2/100.000 indivíduos por ano. Em Portugal, dos doentes submetidos a biópsia renal em 2017, 7,6% foram diagnosticados com NM. Esta patologia afeta mais o sexo masculino, numa proporção de 2:1, e principalmente na 5ª e 6ª décadas de vida, sendo rara nas crianças. É mais frequente nos caucasianos e menos nos hispânicos. (7, 8, 13, 22)

Causas

A NM pode ser dividida em primária ou secundária. A NM primária é a forma mais prevalente nos adultos, representando cerca de 80% dos casos nesta faixa etária, e é rara na infância. É mediada por anticorpos anti-PLA2R em 85% dos casos, anticorpos anti-THSD7A em 3 a 5% dos casos e nos restantes 10% por mecanismos desconhecidos. A nível genético, a NM primária parece estar relacionada com alelos de risco nos genes HLA, nomeadamente o HLA-DQA1, que conferem predisposição à autoimunidade. Além disto, foram identificados polimorfismos em regiões não-codificantes do gene PLA2R, estando a homozigotia combinada para os alelos de risco do HLA e PLA2R associada a um aumento de 79 vezes do risco de NM. (2, 22, 23)

A NM secundária é mais frequente na população pediátrica. As causas até agora identificadas incluem: doenças autoimunes, como LES e tiroidite autoimune; doenças aloimunes, como a doença do enxerto vs hospedeiro e pós-transplante; infeções, como hepatite B e C, HIV e parasitas; fármacos, como anti-inflamatórios não esteróides, inibidores das COX-2, penicilamina e ouro; neoplasias malignas como as do pulmão, próstata, cólon e hematológicas. (22, 23)

Fisiopatologia

A NM primária resulta da produção de anticorpos IgG4 contra proteínas expressas pelos podócitos, sendo os principais o anti-PLA2R e anti-THSD7A. Cerca de 10% dos doentes são negativos para estes anticorpos, o que sugere a existência de

anticorpos contra outros antigénios dos podócitos. Os anticorpos estão presentes na circulação e depositam-se na região subepitelial dos capilares glomerulares. Pensa-se que esta deposição se inicia semanas a meses antes das manifestações clínicas da doença, sendo despoletada por *triggers* ambientais, em indivíduos com suscetibilidade genética. (8, 22)

Os níveis serológicos de anti-PLA2R/THSD7A podem contribuir para o diagnóstico, e correlacionam-se com o grau de proteinúria, o prognóstico e a resposta à terapêutica. Da mesma forma que o aparecimento de proteinúria sucede a elevação destes anticorpos, a remissão clínica também ocorre posteriormente à remissão imunológica. Assim, os anti-PLA2R/THSD7A podem ser um melhor biomarcador do que a proteinúria, em doentes submetidos a terapêutica imunossupressora. (2, 22)

O conhecimento atual dos mecanismos fisiopatológicos da NM é baseado em estudos do modelo Heymann em ratinhos. Neste modelo, a deposição de complexos imunes provoca lesão dos podócitos através da ativação do complemento e formação do complexo de ataque à membrana C5b-9. Nos humanos, sugere-se um mecanismo semelhante, tendo em conta a proeminência de C3, C4d e C5b-9 nos depósitos glomerulares e a relação entre os níveis serológicos e urinários de C5b-9 e a atividade da doença. A lesão progressiva dos podócitos leva ao aumento da excreção urinária de proteínas e eventualmente à instalação de síndrome nefrótica. (8, 22)

Manifestações clínicas

A NM é a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática nos adultos não-diabéticos, sendo esta a forma de apresentação clínica em 80% dos doentes. Os restantes 20% apresentam proteinúria subnefrótica, apesar da maioria destes eventualmente evoluírem para proteinúria nefrótica. Cerca de 30 a 40% dos doentes apresentam hematuria e 10 a 20% hipertensão arterial. A função renal é habitualmente normal à apresentação inicial, com apenas menos de 10% dos doentes a manifestar agravamento desta. (22, 24)

Histologia renal

Nos estádios iniciais podem não se observar alterações na microscopia ótica. Nas fases seguintes, pode verificar-se espessamento da membrana basal glomerular, com deposição subepitelial de complexos imunes e aumento da matriz extracelular em redor destes depósitos, formando *spikes* na superfície externa da parede capilar. A imunofluorescência revela um padrão granular de IgG4 no exterior das paredes capilares, sendo também frequentemente detetada a presença de C3, C4d e C5b-9. A existência de depósitos de C4d na ausência de C1q é característica da NM primária, sendo a presença de C1q mais característica da NM secundária, especialmente associada ao LES. A deteção de PLA2R co-localizada com a IgG é outra característica que contribui para a distinção entre NM primária e secundária. Na microscopia eletrónica observam-se depósitos subepiteliais densos, correspondentes à deposição de IgG, e apagamento dos pedicelos dos podócitos. A presença de depósitos densos subendoteliais ou mesangiais, e de inclusões túbulo-reticulares nas células endoteliais sugerem uma etiologia secundária. (22, 24)

Evolução para DRC

Cerca de 30% dos doentes com NM não tratada sofrem remissão espontânea, 60% desenvolvem DRC, e 35% progridem para doença renal terminal nos 10 anos após o diagnóstico. Com o tratamento adequado, apenas 10% evoluem para doença renal terminal em 10 anos. Os fatores de risco identificados para a progressão da doença incluem a idade, o sexo masculino, a proteinúria mantida, a TFG diminuída à apresentação, a elevação persistente de anti-PLA2R após a terapêutica e a excreção urinária aumentada de C3d e C5b-9. Os doentes que não desenvolvem SN raramente evoluem para DRC. (22)

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico de doentes adultos com glomerulopatia diagnosticada entre 1972 e 2019 e que foram seguidos no Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN) durante 2019. O CHULN é um centro académico e de referência localizado em Lisboa, Portugal, que serve uma população de 3,000,000 habitantes. Este estudo foi aprovado pelo Comité de Ética de acordo com as *guidelines* institucionais. Devido à natureza retrospectiva e não-interventiva do estudo, o consentimento informado foi dispensado pelo Comité de Ética.

Participantes

Foram incluídos doentes adultos (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de glomerulopatia primária. As glomerulopatias primárias incluídas foram DLM, GESF, N-IgA e NM, definidas de acordo com dados clínicos e histopatológicos. (8)

Foram excluídos doentes com DRC sob terapia de substituição renal e doentes perdidos no follow-up.

Variáveis e outcomes

As variáveis foram recolhidas a partir dos registos clínicos individuais dos participantes. As seguintes variáveis foram analisadas: características demográficas do doente (idade e género); síndrome clínica (síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, lesão renal aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, alterações urinárias assintomáticas e doença renal crónica) (4); valores laboratoriais à apresentação (creatinina sérica (sCr), proteinúria de 24 horas ou razão proteína-creatinina (RPC)); resultado da biópsia renal; terapêutica de imunossupressão utilizada; valores laboratoriais à data do último follow-up (creatinina sérica (sCr), proteinúria de 24 horas ou razão proteína-creatinina (RPC)).

As variáveis categóricas foram descritas com o número total e percentagem para cada categoria, enquanto que as variáveis contínuas foram descritas com a média \pm desvio padrão.

Foi avaliado o tempo de follow-up, a resposta à terapêutica, ocorrência de recidivas e progressão da DRC. Remissão total foi definida como proteinúria inferior a 0.3g/24h, com sCr normal e albumina sérica superior a 3.5g/dL. Remissão parcial foi definida como proteinúria entre 0.3 e 3.4g/24h com diminuição da proteinúria maior ou igual a 50% do valor máximo, e sCr estável (variação inferior a 25%). (25) DRC foi definida como lesão renal ou TFGe inferior a 60 ml/min/1.73m² persistentes durante mais de 3 meses. (26)

Resultados

Um total de 159 doentes com glomerulopatia em seguimento em consulta externa de Nefrologia durante o ano de 2019 foram incluídos neste estudo. A data de apresentação da patologia glomerular destes doentes variou entre 1972 e 2019, mas a maioria destes doentes foi diagnosticada após 2011 (61.6%, n=98), e 36.5% (n=58) após 2015. A idade média de apresentação da doença foi 37.1 ± 18.7 anos, 90 (56.6%) doentes eram do género masculino, e o follow-up médio destes na consulta foi de 10.1 ± 8.7 anos. Vinte e nove doentes (18.2%) foram diagnosticados na infância em consulta de Nefrologia Pediátrica, tendo posteriormente transitado para seguimento em Nefrologia de adultos após os 18 anos.

Foram seguidos neste período, 70 doentes com N-IgA (44.0%), 39 doentes com GESF (24.5%), 27 doentes com DLM (17.0%), e 23 doentes com NM (14.5%).

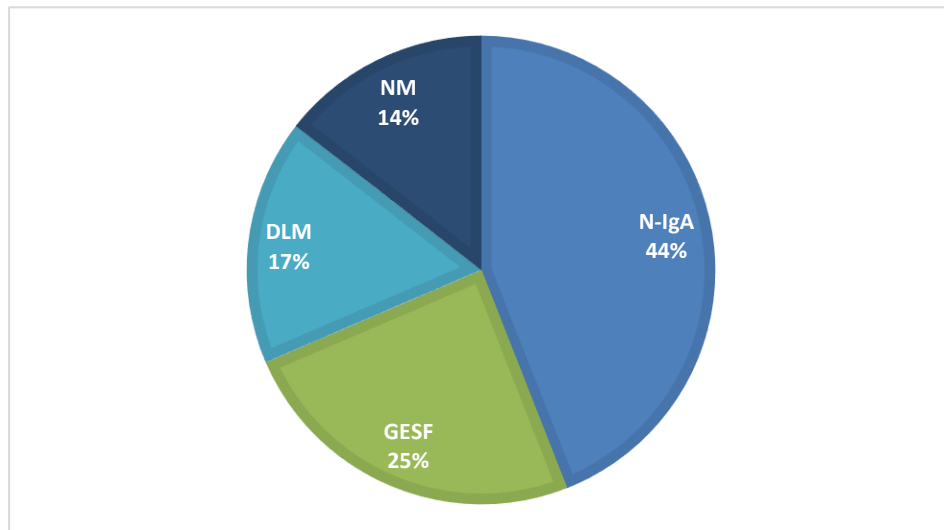


Figura 1 – Distribuição dos doentes por glomerulopatia

Doença de Lesões Mínimas

Foram incluídos 27 indivíduos com DLM, sendo 59.3% do género masculino, diagnosticados entre 1972 e 2019. A idade média de apresentação foi 37.9 ± 20.0 anos, sendo que a apresentação do diagnóstico em 6 doentes (22.2%) foi com idade inferior a 18 anos. (Tabela 1) Todos os doentes adultos foram submetidos a biópsia renal documentando histologicamente a presença de DLM.

A proteinúria urinária (ProtU) média à apresentação foi de 8.9 ± 6.4 g/24h e a creatinina sérica (sCr) média 0.84 ± 0.30 mg/dL. Onze doentes (40.7%) tinham hematúria à apresentação inicial.

Todos os doentes realizaram imunossupressão (IS), sendo a corticoterapia (CCT) a primeira linha utilizada em todos os doentes. A maioria dos doentes respondeu à corticoterapia (85.2%, n=22), dos quais 5 doentes foram corticodependentes (18.5%). Os restantes 4 (14.8%) doentes foram corticorresistentes. Em 8 doentes (29.6%) verificou-se uma ou mais recidivas da doença.

Dezasseis doentes (59.3%) transitaram para uma 2ª linha terapêutica, dos quais 62.5% foram tratados com inibidor da calcineurina (ciclosporina em 8 doentes e tacrolimus em 2 doentes), 25% com CCT + ciclosporina e 12.5% com micofenolato de mofetil (MMF). A necessidade de 3 ou mais linhas terapêuticas verificou-se em 5 doentes (18.5%), 4 dos quais medicados com MMF e apenas um medicado com ciclosporina. Relativamente a complicações associadas à IS, registaram-se infeções graves em 2 doentes (7.4%).

O follow-up médio foi de 8.9 ± 9.8 anos. À data do último follow-up, a idade média dos doentes foi de 46.7 ± 18.8 anos. A sCr média era de 0.89 ± 0.19 mg/dL, e a ProtU média 0.910 ± 0.65 g/24h. No último follow-up, a maioria dos doentes encontrava-se em remissão, 59.3% em remissão total e 29.6% em remissão parcial.

Tabela 1 – Caracterização dos doentes com DLM

| Características | N= 27 |
|--|--------------|
| Género masculino – n (%) | 16 (59.3) |
| Apresentação | |
| Idade média de apresentação (anos) | 37.9±20.0 |
| - Idade < 18 anos – n (%) | 6 (22.2) |
| ProtU média à apresentação (g/24h) | 8.9±6.4 |
| sCr média à apresentação (mg/dL) | 0.84±0.30 |
| Hematúria – n (%) | 11 (40.7) |
| Terapêutica | |
| 1ª linha de IS – n (%) | |
| - Corticoterapia | 27 (100) |
| Resposta à 1ª linha – n (%) | 22 (85.2) |
| Corticodpendente – n (%) | 5 (18.5) |
| Corticorresistente – n (%) | 4 (14.8) |
| Recidiva – n (%) | 8 (29.6) |
| 2ª linha de IS – n (%) | 16 (59.3) |
| - Corticoterapia + Inibidor da calcineurina | 4 (25) |
| - Inibidor da calcineurina | 10 (62.5) |
| - Micofenolato de mofetil | 2 (12.5) |
| 3ª linha de IS – n (%) | 5 (18.5) |
| - Inibidor da calcineurina | 1 (20) |
| - Micofenolato de mofetil | 4 (80) |
| Complicações da IS – n (%) | 2 (7.4) |
| - Sépsis grave – n (%) | 1 (3.7) |
| - Nocardiose – n (%) | 1 (3.7) |
| Necessidade de 3 ou mais linhas terapêuticas – n (%) | 5 (18.5) |
| Follow-up | |
| Follow-up médio (anos) | 8.9±9.8 |
| Idade à data de follow-up (anos) | 46.7±18.8 |
| sCr à data de follow-up (mg/dL) | 0.89±0.19 |
| ProtU à data de follow-up (g/24h) | 0.910±0.65 |
| Remissão total à data de follow-up – n (%) | 16 (59.3) |
| Remissão parcial à data de follow-up – n (%) | 8 (29.6) |

Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

Dos 39 indivíduos com GESF primária, 53.8% eram do género masculino, diagnosticados entre 1989 e 2019. A idade média de apresentação foi 30.1 ± 15.8 anos, sendo que a apresentação em 9 doentes (23.1%) foi com idade inferior a 18 anos. (Tabela 2)

Na maioria dos doentes (76.9%) a manifestação inicial da doença foi a síndrome nefrótica. Dos restantes, 15.4% apresentavam proteinúria subnefrótica e 7.7% doença renal crónica. À apresentação, a ProtU média era de 6.19 ± 4.71 g/24h e a sCr média 1.16 ± 0.72 mg/dL, e 48.7% dos doentes tinham hematuria. Todos os doentes foram submetidos a biópsia renal que documenta presença de GESF e foram excluídas causas secundárias de GESF.

Todos os doentes estudados iniciaram IS durante um follow-up médio de 9.5 ± 6.8 anos. A CCT foi a 1ª linha mais utilizada em 89.7% dos doentes. Nos restantes, um doente foi medicado com CCT + ciclosporina, um doente com CCT + MMF, um doente com ciclosporina e um doente com rituximab (RTX). Trinta e quatro doentes (87.2%) responderam à 1ª linha com remissão total. Dos doentes tratados com CCT, 7 (20%) revelaram-se corticodependentes e 4 (11.4%) corticorresistentes. Registou-se a ocorrência de recidivas em 9 doentes (23.1%).

Vinte e um doentes (53.8%) necessitaram de 2ª linha terapêutica, dos quais 42.9% foram tratados com um inibidor da calcineurina (ciclosporina na maioria dos casos e tacrolimus em apenas um doente), 23.8% com MMF, 9.5% com CCT + ciclosporina, e 9.5% com CCT+MMF. Nos restantes três doentes, um foi medicado com CCT, um com ciclofosfamida oral (CYC) e um com RTX. Em 9 doentes (23.1%) verificou-se necessidade de 3 ou mais linhas terapêuticas, 33.3% foram medicados com inibidor da calcineurina (na maioria dos casos tendo sido utilizado o tacrolimus), 33.3% foram medicados com RTX, 22.2% com CCT+MMF e 11.1% com MMF.

Relativamente a complicações associadas à IS, registaram-se infeções graves em 2 doentes (5.1%).

O follow-up médio foi de 9.5 ± 6.8 anos. À data do último follow-up, a idade média dos doentes era de 39.3 ± 14.9 anos, a ProtU média era de 1.68 ± 3.67 g/24h e a sCr média de 1.27 ± 0.78 mg/dL, sendo superior a 2mg/dL em 23.1% dos doentes. No último follow-up, a maioria dos doentes encontrava-se em remissão, 43.6% em remissão total e 28.2% em remissão parcial.

Tabela 2 - Caracterização dos doentes com GESF

| <i>Características</i> | <i>N=39</i> |
|--|-------------|
| Género masculino – n (%) | 21 (53.8) |
| <i>Apresentação</i> | |
| Idade média de apresentação (anos) | 30.1±15.8 |
| - Idade < 18 anos – n (%) | 9 (23.1) |
| ProtU média à apresentação (g/24h) | 6.19±4.71 |
| sCr média à apresentação (mg/dL) | 1.16±0.72 |
| Hematúria – n (%) | 19 (48.7) |
| Modo de apresentação – n (%) | |
| - Síndrome nefrótica | 30 (76.9) |
| - Proteinúria subnefrótica | 6 (15.4%) |
| - Doença renal crónica | 3 (7.7%) |
| <i>Terapêutica</i> | |
| 1ª linha de IS – n (%) | 39 (100) |
| - Corticoterapia | 35 (89.7) |
| - Corticoterapia + Inibidor da calcineurina | 1 (2.6) |
| - Corticoterapia + Micofenolato de mofetil | 1 (2.6) |
| - Inibidor da calcineurina | 1 (2.6) |
| - Rituximab | 1 (2.6) |
| Resposta à 1ª linha – n (%) | 34 (87.2) |
| Corticodependente – n (%) | 7 (20) |
| Corticorresistente – n (%) | 4 (11.4) |
| Recidiva – n (%) | 9 (23.1) |
| 2ª linha de IS – n (%) | 21 (53.8) |
| - Corticoterapia | 1 (4.8) |
| - Corticoterapia + Inibidor da calcineurina | 2 (9.5) |
| - Corticoterapia + MMF | 2 (9.5) |
| - Inibidor da calcineurina | 9 (42.9) |
| - Micofenolato de mofetil | 5 (23.8) |
| - Ciclofosfamida | 1 (4.8) |
| - Rituximab | 1 (4.8) |
| 3ª linha de IS – n (%) | 9 (23.1) |
| - Inibidor da calcineurina | 3 (33.3) |
| - Corticoterapia + MMF | 2 (22.2) |
| - Micofenolato de mofetil | 1 (11.1) |
| - Rituximab | 3 (33.3) |
| Complicações da IS – n (%) | 2 (5.1) |
| - Pneumonia | 2 (5.1) |
| Necessidade de 3 ou mais linhas terapêuticas – n (%) | 9 (23.1) |
| <i>Follow-up</i> | |
| Follow-up médio (anos) | 9.5±6.8 |
| Idade à data de follow-up (anos) | 39.3±14.9 |
| sCr à data de follow-up (mg/dL) | 1.27±0.78 |

| | |
|--|-----------|
| - sCr >2mg/dL – n (%) | 9 (23.1) |
| ProtU à data de follow-up (g/24h) | 1.68±3.67 |
| Remissão total à data de follow-up – n (%) | 17 (43.6) |
| Remissão parcial à data de follow-up – n (%) | 11 (28.2) |

Nefropatia a IgA

O estudo incluiu 70 doentes com N-IgA, dos quais 58.3% eram do género masculino, diagnosticados entre 1984 e 2019. A idade média de apresentação foi 35.9 ± 11.3 anos, sendo que 21.4% dos doentes foram diagnosticados com idade inferior a 18 anos. (Tabela 3)

Quanto ao modo de apresentação, a hematoalbuminúria foi a clínica mais prevalente, afetando 50% dos doentes, 20% (n=14) apresentavam DRC na altura do diagnóstico, onze doentes (15.7%) manifestaram-se com hematuria microscópica, e dez doentes (14.3%) com síndrome nefrótica.

À apresentação, todos os doentes tinham hematuria. A ProtU média foi de 1.62 ± 2.12 g/24h, sendo que 54.3% dos doentes apresentava inicialmente ProtU inferior a 1g/24h, 31.4% ProtU entre 1 e 3.5g/24h, e 14.3% ProtU superior a 3.5g/24h. A sCr média à apresentação foi de 1.29 ± 0.21 mg/dL.

Na maioria dos doentes (84.3%, n=59) o diagnóstico foi comprovado com a realização de biópsia renal, mas em onze doentes (15.7%) o diagnóstico de N-IgA é apenas presuntivo, uma vez que apresentam hematuria microscópica ou proteinúria inferior a 500mg/24h sem alteração da função renal.

A maioria dos doentes (75.7%) realizou apenas tratamento conservador com medidas antiproteinúricas. Dezassete doentes (24.3%) foram medicados com IS, dos quais 14 (82.3%) com CCT, e os restantes 3 (17.6%) com inibidor da calcineurina (ciclosporina em 2 doentes e tacrolimus em 1). Sete doentes (41.2%) não apresentaram qualquer resposta à terapêutica, seis doentes (35.3%) apresentaram remissão total da proteinúria em resposta à IS e quatro doentes (23.5%) apresentaram remissão parcial, mas com progressiva deterioração da função renal.

O follow-up médio destes doentes foi de 10.3 ± 7.1 anos. À data do último follow-up, a idade média dos doentes foi de 46.2 ± 18.4 anos, a ProtU média de 0.87 ± 1.27 g/24h e a sCr média de 1.83 ± 0.9 mg/dL, verificando-se que 30% dos doentes apresentavam sCr igual ou superior a 2 mg/dL e 10% sCr igual ou superior a 5 mg/dL.

Tabela 3 - Caracterização dos doentes com N-IgA

| <i>Características</i> | <i>N= 70</i> |
|---|--------------|
| Género masculino – n (%) | 41 (58.6) |
| <i>Apresentação</i> | |
| Idade média de apresentação (anos) | 35.9±11.3 |
| - Idade < 18 anos – n (%) | 15 (21.4) |
| ProtU média (g/24h) | 1.62±2.12 |
| - ProtU <1g – n (%) | 38 (54.3) |
| - ProtU 1-3.5g – n (%) | 22 (31.4) |
| - ProtU >3.5g – n (%) | 10 (14.3) |
| sCr média (mg/dL) | 1.29±0.21 |
| Hematúria – n (%) | 70 (100) |
| Modo de apresentação – n (%) | |
| - Síndrome nefrótica | 10 (14.3) |
| - Doença renal crónica | 14 (20) |
| - Hematoproteinúria | 35 (50) |
| - Hematúria | 11 (15.7) |
| Nefropatia IgA presuntiva (sem biópsia) – n (%) | 11 (15.7) |
| <i>Terapêutica</i> | |
| Tratamento conservador | 53 (75.7) |
| Imunossupressão – n (%) | 17 (24.3) |
| - Corticoterapia | 14 (82.3) |
| - Inibidor da calcineurina | 3 (17.6) |
| Remissão total em resposta à imunossupressão | 6 (35.3) |
| Remissão parcial em resposta à imunossupressão | 4 (23.5) |
| Sem resposta à imunossupressão – n (%) | 7 (41.2) |
| <i>Follow-up</i> | |
| Follow-up médio (anos) | 10.3±7.1 |
| Idade à data de follow-up (anos) | 46.2±18.4 |
| sCr à data de follow-up (mg/dL) | 1.83±0.9 |
| - sCr ≥ 2mg/dL – n (%) | 21 (30) |
| - sCr ≥ 5mg/dL – n (%) | 7 (10) |
| ProtU à data de follow-up (g/24h) | 0.87±1.27 |

Nefropatia Membranosa

Foram identificados 23 doentes com NM, diagnosticados entre 1981 e 2019, 52.2% dos quais do género masculino.

A idade média de apresentação foi 47.9 ± 4.2 anos, tendo 26.1% dos doentes idade igual ou superior a 65 anos à apresentação. Na maioria dos casos (78.3%, n=18) a apresentação inicial foi como síndrome nefrótica, nos restantes como DRC (21.7%, n=5). A ProtU média à apresentação era de 6.68 ± 2.62 g/24h, a sCr média 1.18 ± 0.03 mg/dL e 52.2% dos doentes (n=12) apresentavam hematúria microscópica.

Foi realizada biópsia renal em 21 doentes, documentando NM histologicamente. Em 21 doentes (91.3%) tratava-se de NM primária e em 2 doentes (8.7%) secundária a neoplasia do cólon e a hepatite B. A pesquisa de anticorpo anti-recetor da fosfolipase A2 (anti-PLA2R) para diagnóstico de NM primária foi realizada em 8 doentes, sendo que em 2 doentes o diagnóstico de NM primária foi realizado apenas com base na pesquisa do anti-PLA2R.

Dos doentes com NM primária, 66.7% (n=14) foram submetidos a IS, dos quais 6 doentes iniciaram imediatamente após o diagnóstico e os restantes 8 doentes após 6 meses de tratamento conservador sem remissão. Três doentes apresentaram remissão do quadro com o tratamento conservador. Quatro doentes não foram submetidos a imunossupressão.

Relativamente ao tratamento imunossupressor, em 64.3% (n=9) a 1ª linha utilizada foi um inibidor de calcineurina, ciclosporina em 7 doentes e tacrolimus em 2 doentes, em 14.3% dos doentes (n=2) foi utilizada a combinação de CCT+CYC, em 14.3% dos doentes (n=2) CCT em monoterapia, e em 7.1% dos casos (n=1) foi utilizado RTX.

Verificou-se ocorrência de recidiva da síndrome nefrótica em 42.9% (n=6) dos casos, e apenas 57.1% necessitaram apenas de uma linha terapêutica. A 2ª linha de terapêutica foi RTX em quatro doentes (66.7%), tacrolimus em um doente (16.7%) e MMF em um doente (16.7%). Dois doentes (9.5%) necessitaram de 3 ou mais linhas terapêuticas, tendo sido utilizado RTX em ambos os casos.

O follow-up médio destes doentes foi de 11.4 ± 3.5 anos. À data do último follow-up, a idade média dos doentes foi de 58.6 ± 0.7 anos, a ProtU média de 1.31 ± 0.78 g/24h e a sCr média de 1.32 ± 0.44 mg/dL, sendo que 4 doentes (17.4%) apresentavam sCr superior a 2 mg/dL.

Tabela 4 - Caracterização dos doentes com NM

| <i>Características</i> | <i>N = 23</i> |
|--|---------------|
| Género masculino - n (%) | 12 (52.2) |
| <i>Apresentação</i> | |
| Idade média de apresentação (anos) | 47.9±4.2 |
| - Idade ≥ 65 anos - n (%) | 6 (26.1) |
| ProtU média à apresentação (g/24h) | 6.68±2.62 |
| sCr média à apresentação (mg/dL) | 1.18±0.03 |
| Hematúria - n (%) | 12 (52.2) |
| Modo de apresentação - n (%) | |
| - Síndrome nefrótica | 18 (78.3) |
| - Doença renal crónica | 5 (21.7) |
| Nefropatia membranosa primária - n (%) | 21 (91.3) |
| Nefropatia membranosa secundária - n (%) | 2 (8.7) |
| - Neoplasia do cólon | 1 (4.3) |
| - Hepatite B | 1 (4.3) |
| <i>Terapêutica (NM primária)</i> | |
| 6 meses de tratamento conservador - n (%) | 15 (71.4) |
| Remissão espontânea com tratamento conservador - n (%) | 3 (20) |
| IS logo após o diagnóstico - n (%) | 6 (28.6) |
| 1ª linha de IS - n (%) | 14 (66.7) |
| - Corticoterapia + Ciclofosfamida | 2 (14.3) |
| - Corticoterapia | 2 (14.3) |
| - Inibidor da calcineurina | 9 (64.3) |
| - Rituximab | 1 (7.1) |
| Recidiva - n (%) | 6 (42.9) |
| 2ª linha de IS - n (%) | 6 (42.9) |
| - Inibidor da calcineurina | 1 (16.7) |
| - Micofenolato de mofetil | 1 (16.7) |
| - Rituximab | 4 (66.7) |
| 3ª linha de IS - n (%) | 2 (9.5) |
| - Rituximab | 2 (100) |
| Necessidade de apenas uma linha terapêutica - n (%) | 8 (57.1) |
| Necessidade de 3 ou mais linhas terapêuticas - n (%) | 2 (9.5) |
| Sem tratamento imunossupressor - n (%) | 7 (33.3) |
| <i>Follow-up</i> | |
| Follow-up médio (anos) | 11.4±3.5 |
| Idade à data de follow-up (anos) | 58.6±0.7 |
| sCr à data de follow-up (mg/dL) | 1.32±0.44 |
| - sCr >2mg/dL - n (%) | 4 (17.4%) |
| ProtU à data de follow-up (g/24h) | 1.31±0.78 |

Discussão

Doença de Lesões Mínimas

Neste estudo identificámos 27 doentes com DLM, com uma ProtU média de 8.9 ± 6.4 g/24h. Todos os doentes realizaram IS com CCT como 1ª linha, tal como é recomendado pelas *guidelines* da KDIGO. Vários estudos desde 1970 atestam a eficácia dos corticosteroides na redução rápida da proteinúria e indução de remissão nos doentes com DLM, apesar de a longo prazo não se ter verificado diferença na taxa de remissão dos doentes tratados em relação aos do grupo de controlo. (27, 28) Mesmo assim, os corticosteroides continuam a ser o fármaco de 1ª linha para o tratamento desta doença.

O tratamento com corticosteroides deve ser administrado durante 16 semanas antes de se declarar corticorresistência, dado que neste período quase 80% dos doentes obtêm remissão da doença. (29) A duração do tratamento não deve ser muito prolongada devido ao risco de efeitos secundários. Pensa-se que entre 14 e 30% dos doentes apresentem resistência à CCT. (30) No nosso estudo, 14.8% dos doentes foram corticorresistentes, podendo estes representar casos de GESF não diagnosticada, pelo que a realização de nova biópsia renal deve ser considerada.

A maioria dos doentes respondeu à CCT, e 18.5% foram corticodependentes, ou seja, sofreram recidiva da doença durante ou nos 15 dias após o fim da terapêutica. A evidência atual sugere que as recidivas ocorrem em 56-76% dos doentes adultos, mas no nosso estudo apenas 29.6% apresentaram uma ou mais recidivas da doença durante um follow-up médio de 8.9 ± 9.8 anos. (6) As KDIGO recomendam que, nos doentes com recidivas infrequentes, seja utilizada novamente a CCT. Nos indivíduos com recidivas frequentes ou corticodependentes, deve recorrer-se a CYC ou a um inibidor da calcineurina no caso de recidivas sob CYC ou para preservar a fertilidade. O MMF deve ser reservado para os casos de intolerância aos agentes referidos. (25)

Dos 16 doentes (59.3%) que necessitaram de uma 2ª linha terapêutica, a maioria realizou tratamento com um inibidor da calcineurina, e nenhum doente foi tratado com CYC. Em doentes corticodependentes, corticorresistentes e com recidivas frequentes, a CYC permitiu obter taxas de remissão entre 69 e 86%, com manutenção desta em mais de 60% dos doentes após 4 anos. A combinação de CCT com a CYC não demonstrou benefícios adicionais. (28, 31) Vários autores avaliaram a eficácia dos inibidores da calcineurina comparativamente à CYC, concluindo que tanto a ciclosporina como o

tacrolimus apresentaram taxas de remissão superiores à CYC após 24 semanas de terapêutica, tendo ambos os inibidores da calcineurina permitido obter remissão mais rapidamente do que a CYC. (32-34) *Ponticelli C, et al* demonstraram que aos 2 anos de follow-up 63% dos doentes tratados com CYC e apenas 25% dos tratados com ciclosporina mantinham-se em remissão. (32) No estudo de *Eguchi A, et al*, a combinação de ciclosporina com CCT induziu remissão mais rapidamente do que a monoterapia com corticosteroides na primeira recidiva da doença, tendo sido utilizada no nosso estudo em 25% dos doentes que necessitaram de 2ª linha. (35)

Nos restantes 12.5%, a terapêutica de 2ª linha selecionada foi o MMF. Nos doentes que transitaram para 3ª linha terapêutica, a maioria também foi tratada com MMF. Este fármaco foi estudado apenas em pequenas coortes, em combinação com CCT, tendo apresentado uma eficácia na indução de remissão de cerca de 60-70% e possibilitado a redução da dose de corticosteroide em doentes corticodependentes ou com recidivas frequentes que não responderam à ciclofosfamida. (36, 37)

Apesar de, no nosso estudo, nenhum doente ter sido tratado com RTX, a sua utilização parece promissora considerando o provável envolvimento das células B na fisiopatologia da doença. Em doentes com recidivas frequentes ou corticodependentes, o RTX foi eficaz na indução de remissão em 100% dos doentes e na redução do número de recidivas durante o 1º ano de follow-up. (38) *Cortazar FB, et al*, verificaram que a depleção contínua de células B com RTX permitiu a obtenção de remissão parcial em todos os indivíduos. A remissão completa ocorreu em 84.6% dos doentes com recidivas frequentes e corticodependentes, mas em apenas 14.3% dos doentes corticorresistentes. (39)

Após um follow-up médio de 8.9 ± 9.8 anos verificou-se uma redução significativa da ProtU média, encontrando-se a maioria dos doentes (59.3%) em remissão total, e 29.6% em remissão parcial à data do último follow-up. A função renal dos doentes manteve-se estável, verificando-se um aumento de apenas 0.05 mg/dL na sCr média, o que era esperado devido à baixa frequência de evolução para DRC da DLM. (6)

Glomeruloesclerose Segmentar e Focal

Foram identificados 39 indivíduos com GESF primária. A frequência de SN e hematúria estava de acordo com os valores descritos na literatura, mas menos doentes do que o esperado (7.7% vs. 20-30%) apresentavam doença renal crônica à data do diagnóstico.

As *guidelines* da KDIGO recomendam que a IS seja iniciada nos doentes com clínica de SN e que nos doentes com proteinúria subnefrótica se realize apenas bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona com iECA ou ARA II. (25) No nosso estudo, 76.9% dos doentes apresentavam SN e 15.4% proteinúria subnefrótica, mas todos iniciaram IS. Vários estudos suportam a importância da redução da proteinúria na GESF, verificando que os doentes com proteinúria nefrótica persistente apresentaram pior prognóstico, com menor sobrevivência renal a longo prazo. (40, 41)

As KDIGO sugerem que a terapêutica imunossupressora de 1ª linha seja a CCT, o que se verificou em 89.7% dos doentes neste estudo. (25) A CCT parece ser eficaz na indução de remissão em cerca de 50-62% dos doentes com GESF primária. (40, 42) No nosso estudo, 20% dos doentes tratados com CCT revelaram-se corticodependentes e 11.4% corticorresistentes.

Como 1ª linha alternativa, para os doentes intolerantes ou com contraindicações aos corticosteroides, as KDIGO sugerem a utilização de inibidores da calcineurina. (25) Neste grupo de 39 doentes, apenas 2 foram medicados com ciclosporina como 1ª linha (um deles em combinação com CCT), tendo os restantes sido tratados com CCT + MMF e RTX. A remissão total verificou-se em 87.2% dos doentes, mas 23.1% sofreram recidiva. Tal como na DLM, nos doentes com GESF e recidivas infrequentes, é recomendado um novo ciclo de CCT, enquanto que no caso de recidivas frequentes ou corticodependência deve ser utilizada CYC, inibidores da calcineurina ou MMF. (25)

Mais de metade dos doentes no nosso estudo (53.8%) necessitaram de terapêutica de 2ª linha, tendo a ciclosporina sido o fármaco mais utilizado. As *guidelines* da KDIGO sugerem a utilização de ciclosporina ou MMF + CCT em doentes com GESF corticorresistente. (25) A ciclosporina parece ser eficaz na remissão da proteinúria, no entanto está associada a elevadas taxas de recidiva. Em doentes corticorresistentes, a ciclosporina permitiu atingir a remissão em 60-70% dos indivíduos, embora com recidivas em 60-69% destes. (43, 44) Relativamente ao efeito na função renal, os resultados são contraditórios, havendo estudos que sugerem um

efeito benéfico, neutro e até prejudicial devido à nefrotoxicidade da ciclosporina. (43-45) No estudo de *Goumenos DS, et al*, 85.7% dos doentes tratados com ciclosporina + CCT obtiveram remissão da SN, concluindo-se que esta combinação pode ser utilizada em doentes com maior risco de ocorrência de efeitos adversos decorrentes de doses elevadas de CCT. (40)

O MMF foi utilizado em um terço dos doentes que necessitaram de 2ª linha terapêutica e um terço dos que transitaram para 3ª linha. *Senthil Nayagam L, et al*, compararam a eficácia do MMF + CCT relativamente a corticosteroides em monoterapia, concluindo que, apesar de não existirem diferenças na proporção de doentes que obtiveram remissão (70% vs. 69%), os doentes tratados com MMF + CCT atingiram a remissão mais rapidamente e necessitaram de uma menor dose cumulativa de corticosteroides. (46) No estudo de *Gipson DS, et al*, foi demonstrado que, em doentes corticorresistentes, a terapêutica com MMF + CCT não apresentou diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão comparativamente com a ciclosporina (33% vs. 46%). A ciclosporina foi mais eficaz na redução da proteinúria, mas por outro lado, verificou-se um maior declínio na TFG devido aos seus efeitos nefrotóxicos. (45) Em doentes refratários a CCT, ciclofosfamida e/ou inibidores da calcineurina, o MMF permitiu uma redução substancial da proteinúria em 44%, apesar de nenhum ter conseguido remissão total. (47)

Num doente o fármaco de 2ª linha selecionado foi o tacrolimus, que também foi utilizado em quase um terço dos doentes que necessitaram de 3ª linha. O tacrolimus parece ser eficaz na redução da proteinúria em cerca de 42-68% dos doentes, mesmo em doentes resistentes ou dependentes de ciclosporina, apesar de ter efeitos nefrotóxicos, na sua maioria reversíveis. (48, 49)

O RTX foi utilizado como 1ª linha em um doente, como 2ª linha em um doente e como 3ª linha em três doentes. Não existem muitos ensaios clínicos que atestem a eficácia do RTX na GESF. Uma meta-análise realizada por *Hansrivijit P, et al*, (que integrou apenas estudos observacionais), determinou que este fármaco é capaz de induzir remissão em cerca de 53.6% dos doentes, apresentando uma taxa de recidiva de 47.3%, e foi bem tolerado, com uma frequência reduzida de eventos adversos. (50)

Nos doentes com GESF, verificou-se alguma discordância com as *guidelines* da KDIGO. Após um follow-up médio de 9.5 ± 6.8 anos, a maioria dos doentes encontrava-se em remissão, com uma ProtU média de 1.68 ± 3.67 g/24h. A GESF é uma doença de progressão lenta, e a persistência da proteinúria é um dos principais preditores de

evolução para DRC, pelo que, no nosso estudo, apenas 23.1% dos doentes apresentavam sCr superior a 2mg/dL. (14)

Nefropatia IgA

O nosso estudo incluiu 70 doentes com N-IgA. A proporção de doentes que se apresentaram com hematoproteinúria e DRC foi semelhante ao descrito, contudo a síndrome nefrótica revelou-se mais prevalente do que o esperado.

Em relação à terapêutica, 75.7% dos doentes não foram submetidos a IS, tendo apenas realizado tratamento conservador anti-proteinúrico e anti-hipertensivo. As KDIGO recomendam a terapêutica com iECA ou ARA II nos doentes com ProtU superior a 1g/24h, sugerindo também a sua utilização quando a ProtU é superior a 0.5g/24h. (25) Os estudos de *Hwang HS, et al* e *Reich HN, et al* comprovaram que a persistência da ProtU acima de 1g/24h é um importante preditor da evolução para DRC, pelo que o objetivo da terapêutica anti-proteinúrica é manter a ProtU abaixo desse valor. (51, 52) É ainda recomendado o controlo da pressão arterial, com o objetivo de a manter abaixo de 130/80 mmHg se a ProtU inicial for inferior a 1g/24h, ou de 125/75 mmHg se a ProtU inicial for superior a esse valor. (25) O tratamento conservador na N-IgA é fundamental para atrasar a progressão da doença e pode prevenir a utilização de imunossuppressores. No estudo *Supportive Versus Immunosuppressive Treatment of Progressive IgA Nephropathy (STOP-IgAN)*, dos doentes que inicialmente se qualificavam para IS, quase um terço já não necessitava desta terapêutica após 6 meses de otimização do tratamento conservador. (53)

Os restantes doentes (24.3%) realizaram terapêutica com imunossuppressores, sendo a CCT o regime mais utilizado (82.3%). As *guidelines* da KDIGO recomendam a utilização de CCT em doentes com proteinúria persistentemente acima de 1g/24h após 6 meses de tratamento conservador otimizado e TFG superior a 50 ml/min/1.73m². (25) Um estudo retrospectivo da coorte do *European Validation Study of the Oxford Classification of IgAN (VALIGA)* observou que, comparativamente aos doentes que cumpriram apenas tratamento conservador, os doentes tratados com CCT + tratamento conservador apresentaram uma maior redução da proteinúria e mais lento declínio da função renal. Estes resultados foram válidos mesmo em doentes com TFG inferior a 50ml/min/1.73m². (54) No estudo STOP-IgAN, verificou-se que os doentes submetidos a CCT atingiram com maior frequência a remissão total do que os doentes que realizaram apenas tratamento conservador. A CCT foi também a única terapêutica que resultou numa redução da proteinúria aos 12 meses de follow-up. No entanto, a diminuição da TFG foi semelhante nos dois grupos, e a CCT estava associada a eventos

adversos graves. (55) O estudo *Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global* (TESTING) também demonstrou que a CCT se associa a efeitos adversos graves, nomeadamente infeções. (56) Mais recentemente, *Fellstrom BC, et al* realizaram um ensaio clínico com uma formulação de budesonido de libertação no íleo distal, com base na evidência do envolvimento da mucosa intestinal na fisiopatologia da N-IgA. Este ensaio demonstrou que a terapêutica com budesonido, tanto na dose de 8mg/dia como de 16mg/dia, resultou numa redução da proteinúria de até 27%, efeito que se manteve após 3 meses de cessação da terapêutica. A função renal dos doentes tratados com ambas as dosagens de budesonido manteve-se estável durante a terapêutica, enquanto que no grupo do placebo a TFG diminuiu progressivamente. A incidência de eventos adversos foi semelhante para os três grupos, no entanto, 2 dos 13 efeitos adversos graves reportados foram associados ao budesonido, nomeadamente uma trombose venosa e uma deterioração da função renal inexplicada. (57) No geral, a CCT é eficaz na N-IgA, desde que otimizado o tratamento conservador e ponderados os seus benefícios e os riscos de eventos adversos.

Três doentes (17.6%) foram tratados com inibidor da calcineurina. Não existe evidência consistente do papel desta classe de imunossupressão na N-IgA. *Song YH, et al* realizaram uma meta-análise sobre a eficácia e segurança destes agentes e observaram diminuição da proteinúria e maior frequência de remissão completa, em comparação com a administração de corticosteroides ou placebo. Não se verificou influência dos inibidores da calcineurina na função renal, mas estes agentes estavam associados a um aumento do risco de efeitos adversos. (58) Neste estudo, os doentes tratados com inibidor da calcineurina apresentaram apenas remissão parcial da proteinúria, com progressivo agravamento da função renal.

Durante um follow-up médio de 10.3 ± 7.1 anos, observou-se uma redução da ProtU média, que à data do último follow-up foi de 0.87 ± 1.27 g/24h, encontrando-se dentro dos valores pretendidos para melhorar o prognóstico (ProtU inferior a 1g/24h). No geral, a função renal sofreu um ligeiro agravamento, no entanto apenas 30% dos doentes apresentavam sCr superior a 2mg/dL, o que reflete o carácter lentamente progressivo da N-IgA, mesmo sem terapêutica imunossupressora.

Nefropatia Membranosa

Neste estudo foram identificados 23 doentes com NM. Apesar de cerca de 80% se ter manifestado a apresentação clínica mais comum, a síndrome nefrótica, uma proporção de doentes maior do que a esperada já apresentava DRC à data do diagnóstico.

Entre os doentes com NM primária, 71.4% cumpriram 6 meses de tratamento conservador após o diagnóstico, dos quais 20% obtiveram remissão espontânea. O tratamento conservador deve ser iniciado em todos os doentes após o diagnóstico e mantido durante o curso da doença. Consiste no controlo da pressão arterial, administração de fármacos antiproteinúricos (iECA ou ARA II), estatinas para a hiperlipidémia, restrição salina e diuréticos para o edema e uma dieta pobre em proteínas. A anticoagulação deve ser iniciada em doentes com albumina sérica inferior a 2.5g/L e outros fatores de risco, desde que a razão risco/benefício seja favorável. (22) Considerando que cerca de 30% dos doentes com NM obtêm remissão espontânea, as KDIGO recomendam que se aguarde durante pelo menos 6 meses sob tratamento conservador, (25) no entanto, 28.6% dos doentes iniciaram IS logo após o diagnóstico. Os critérios para início precoce de IS incluem: proteinúria superior a 10g/dia ou a 8g/dia após 3 meses de tratamento conservador; agravamento inexplicado da função renal; SN complicado de eventos tromboembólicos ou anasarca. (22)

Após os 6 meses de tratamento conservador, 38.1% dos doentes iniciaram IS, uma vez que mantiveram proteinúria significativa ou deterioração da função renal. O score de Toronto permite avaliar o risco de progressão para DRC e auxilia na decisão de início de IS. Divide os doentes em três categorias: baixo risco (ProtU inferior a 4g/dia e TFG estável); risco intermédio (ProtU entre 4 e 8 g/dia e TFG estável); alto risco (ProtU superior a 8g/dia, redução inferior a 50% ou TFG em declínio). Os doentes com risco intermédio e alto devem iniciar IS, desde que não apresentem TFG inferior a 30 ml/min/1.73m², sCr superior a 3.5 mg/dL, fibrose renal ou mais de 50% de glomérulos esclerosados. (22)

Relativamente aos doentes que realizaram IS, apenas 2 doentes (14.3 %) efetuaram um regime terapêutico com CYC, apesar da recomendação da KDIGO de utilizar este agente como 1ª linha. (25)

A CCT em monoterapia foi utilizada em 14.3% dos doentes, apesar de não existir evidência da sua eficácia na NM. (59-61) Todos estes doentes necessitaram de terapêutica de 2ª linha.

Os inibidores da calcineurina são indicados como 1ª linha alternativa, e uma meta-análise realizada por *Qiu TT, et al*, verificou que estes fármacos são tão eficazes como a CYC na indução da remissão, apesar de estarem associados a maior taxa de recidiva. (62) Neste estudo, os inibidores da calcineurina foram a 1ª linha utilizada em 64.3% dos casos, dos quais 43.9% sofreram recidiva.

No nosso estudo, o RTX foi o fármaco mais utilizado como terapêutica de 2ª e 3ª linha, e em apenas um doente como 1ª linha, com excelente resposta e sem evidência atual de recidiva nestes doentes. A utilização de fármacos anti-CD20 na depleção das células B nos doentes com NM é baseada no papel que estas células têm como precursoras das células produtoras de autoanticorpos e apresentadoras de antígenos. (63) Nos doentes anti-PLA2R positivos, esta terapêutica resulta numa diminuição dos títulos de autoanticorpos e subsequente redução da proteinúria. Assim, os níveis de anti-PLA2R parecem ser marcadores precoces de remissão nos doentes tratados com RTX, com potencial utilidade na prática clínica. (64) A depleção de células B também permite prever a resposta ao tratamento, precedendo em meses a remissão. (63, 65) O estudo *Membranous Nephropathy Trials of Rituximab* (MENTOR) demonstrou que o RTX não só não é inferior à ciclosporina na indução de remissão, como é superior na manutenção desta aos 24 meses, além de apresentar menor frequência de efeitos adversos graves. (66) Comparativamente à CYC, o RTX também se revelou igualmente eficaz e menos tóxico. (67) No geral, a resposta ao tratamento com RTX ocorre em cerca de 70% dos doentes, mesmo que estes tenham sido refratários a outros imunossuppressores. A maioria dos doentes que sofrem recidivas responde a nova administração do fármaco. (63)

Dos 7 doentes que não realizaram IS, 3 atingiram remissão com tratamento conservador e 4 não cumpriam critérios para iniciar IS, uma vez que apresentavam marcada deterioração da função renal e/ou fibrose intersticial na biópsia renal. (25)

Neste estudo, identificou-se pouca concordância entre a prática clínica e as *guidelines* da KDIGO, com utilização frequente e precoce de IS. Verificou-se uma diminuição na ProtU média relativamente à inicial, contudo nem todos os doentes se encontravam em remissão total no último follow-up. Verificou-se também um ligeiro

agravamento da função renal nestes doentes ao longo de um follow-up médio de 11.4 ± 3.5 anos, com 17.4% dos doentes com sCr superior a 2mg/dL.

Em suma, o nosso estudo reúne evidências da prática clínica nas glomerulopatias primárias mais prevalentes. Nos doentes com DLM, verificou-se que todos realizaram terapêutica de 1ª linha com CCT, e a maioria dos que transitaram para 2ª linha foram tratados com inibidores da calcineurina, embora nenhum doente tenha sido tratado com CYC. Ao último follow-up, a maioria dos doentes encontrava-se em remissão e com função renal estável. Na GESF primária, observou-se que todos os doentes iniciaram IS, mesmo os que não apresentavam SN, tendo sido a CCT a terapêutica de 1ª linha mais usada. Nos doentes que necessitaram de 2ª e 3ª linhas, verificámos inconsistência na prática clínica relativamente às *guidelines* da KDIGO, com utilização de múltiplos fármacos. Ao último follow-up a maioria dos doentes tinha obtido remissão da proteinúria, embora no geral tenha ocorrido um ligeiro agravamento da função renal. Nos doentes com N-IgA verificámos maior concordância com as recomendações da KDIGO, tendo a maioria realizado apenas tratamento conservador. Dos doentes que iniciaram IS, a maioria foi tratada com CCT e obteve remissão da proteinúria, que ao último follow-up se encontrava em média inferior a 1g/24h. Apesar da maioria não ter realizado IS, apenas 30% dos doentes apresentavam sCr superior a 2mg/dL. Finalmente, na NM identificámos pouca concordância com as *guidelines* da KDIGO. Nem todos os doentes cumpriram 6 meses de tratamento conservador previamente ao início de IS, e apenas 14.3% dos que realizaram IS foram tratados com CYC, o fármaco de 1ª linha recomendado pela KDIGO. O RTX, apesar de não estar contemplado nas recomendações da KDIGO, foi o fármaco de 2ª e 3ª linha mais usado, e permitiu obter remissão em todos os doentes. Ao último follow-up a ProtU média tinha diminuído significativamente, mas verificou-se agravamento da função renal.

Este estudo apresenta algumas limitações. Devido à natureza retrospectiva do estudo, os dados foram recolhidos através de registos clínicos dos doentes, pelo que alguns doentes, especialmente os diagnosticados há mais tempo, apresentavam registos incompletos. Por outro lado, considerando que a maioria dos doentes foi diagnosticada após 2011, o tempo de follow-up pode não ser suficiente para caracterizar a evolução destes doentes a longo-prazo, particularmente no que diz respeito à função renal. Além disto, 38.4% dos doentes foram diagnosticados antes de 2011, pelo que a terapêutica

realizada nestes doentes pode não estar de acordo com as recomendações da KDIGO visto que estas foram elaboradas apenas em 2013.

No geral, os nossos achados refletem os estudos mais recentes, suportando a necessidade de atualização das guidelines da KDIGO para o tratamento das glomerulopatias, face à evidência atual. A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos destas doenças possibilita a utilização de novos fármacos e a identificação de biomarcadores serológicos (como os anti-PLA2R na NM) poderá contribuir para a monitorização da eficácia dos regimes terapêuticos.

Bibliografia

1. Chadban, S.J., Atkins R.C. (2005) Glomerulonephritis. *Lancet* 365(9473):1797-806.
2. Floege J., Amann K. (2016) Primary glomerulonephritides. *Lancet* 387(10032):2036-48.
3. Vinhas J., Gardete-Correia L., Boavida J.M., Raposo J.F., Mesquita A., Fona M.C., et al. (2011) Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract.* 119(1):c35-40.
4. Floege J., Feehally J. Introduction to glomerular disease: Clinical presentations. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 184-97.
5. Hebert L.A., Parikh S., Prosek J., Nadasdy T., Rovin B.H. (2013) Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol.* 38(3):253-66.
6. Vivarelli M., Massella L., Ruggiero B., Emma F. (2017) Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 12(2):332-45.
7. McGrogan A., Franssen C.F., de Vries C.S. (2011) The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 26(2):414-30.
8. Nachman P.H., Jennette J.C., Falk R.J. Primary glomerular diseases. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's the Kidney*. v. 1. 10th ed: Saunders; 2015. p. 1012-90.
9. Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C., Gibson K.L., Hogan J.J., Moeller M.J., et al. (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 95(2):281-95.
10. Mason P.D., Hoyer P.F. Minimal Change Nephrotic Syndrome. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 208-17.

11. Appel G.B., D'Agati V.D. Primary and Secondary (Non-Genetic) Causes of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 218-30.
12. Sethi S., Glassock R.J., Fervenza F.C. (2015) Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*. 30(3):375-84.
13. Gabinete Nacional de Registo de Biópsias Renais da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. *Registo Nacional de Biópsias de Rim*. 2017.
14. Rosenberg A.Z., Kopp J.B. (2017) Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12(3):502-17.
15. De Vriese A.S., Sethi S., Nath K.A., Glassock R.J., Fervenza F.C. (2018) Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 29(3):759-74.
16. Fogo A.B. (2015) Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 11(2):76-87.
17. Magistroni R., D'Agati V.D., Appel G.B., Kiryluk K. (2015) New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 88(5):974-89.
18. Rodrigues J.C., Haas M., Reich H.N. (2017) IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12(4):677-86.
19. Floege J., Barbour S.J., Cattran D.C., Hogan J.J., Nachman P.H., Tang S.C.W., et al. (2019) Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 95(2):268-80.
20. Feehally J., Floege J. IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 266-77.
21. Lai K.N., Tang S.C., Schena F.P., Novak J., Tomino Y., Fogo A.B., et al. (2016) IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2:16001.

22. Couser W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12(6):983-97.
23. Safar-Boueri L, Piya A, Beck LH, Jr., Ayalon R. (2019) Membranous nephropathy: diagnosis, treatment, and monitoring in the post-PLA2R era. *Pediatr Nephrol*.
24. Salant D.J., Cattran D.C. Membranous Nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed: Elsevier Saunders; 2014. p. 239-52.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl.):139-274.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(Suppl.):1-150.
27. Black D.A., Rose G., Brewer D.B. (1970) Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J*. 3(5720):421-6.
28. Nolasco F., Cameron J.S., Heywood E.F., Hicks J., Ogg C., Williams D.G. (1986) Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int*. 29(6):1215-23.
29. Waldman M., Crew R.J., Valeri A., Busch J., Stokes B., Markowitz G., et al. (2007) Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2(3):445-53.
30. Hogan J., Radhakrishnan J. (2013) The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*. 24(5):702-11.
31. Mak S.K., Short C.D., Mallick N.P. (1996) Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 11(11):2192-201.
32. Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L., Rizzoni G., Rinaldi S., Gusmano R., et al. (1993) Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 8(12):1326-32.

33. Li X., Li H., Chen J., He Q., Lv R., Lin W., et al. (2008) Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 23(6):1919-25.
34. Li H., Shi X., Shen H., Li X., Wang H., Li H., et al. (2012) Tacrolimus versus intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy: a multicenter, open-label, nonrandomized cohort trial. *Clin Ther*. 34(5):1112-20.
35. Eguchi A., Takei T., Yoshida T., Tsuchiya K., Nitta K. (2010) Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 25(1):124-9.
36. Pesavento T.E., Bay W.H., Agarwal G., Hernandez R.A., Jr., Hebert L.A. (2004) Mycophenolate therapy in frequently relapsing minimal change disease that has failed cyclophosphamide therapy. *Am J Kidney Dis*. 43(3):e3-6.
37. Siu Y.P., Tong M.K., Leung K., Kwan T.H., Au T.C. (2008) The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroid-dependent minimal change disease. *J Nephrol*. 21(1):127-31.
38. Ruggenti P., Ruggiero B., Cravedi P., Vivarelli M., Massella L., Marasa M., et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):850-63.
39. Cortazar F.B., Rosenthal J., Laliberte K., Niles J.L. (2019) Continuous B-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 12(2):224-31.
40. Goumenos D.S., Tsagalis G., El Nahas A.M., Shortland J.R., Davlouros P., Vlachojannis J.G., et al. (2006) Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract*. 104(2):c75-82.
41. Laurin L.P., Gasim A.M., Poulton C.J., Hogan S.L., Jennette J.C., Falk R.J., et al. (2016) Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 11(3):386-94.

42. Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M. (1995) Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 25(4):534-42.
43. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A., Hunsicker L.G., Pohl M.A., Hoy W.E., et al. (1999) A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 56(6):2220-6.
44. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A., Altieri P., Rivolta E., Rinaldi S., et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 43(6):1377-84.
45. Gipson D.S., Trachtman H., Kaskel F.J., Greene T.H., Radeva M.K., Gassman J.J., et al. (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 80(8):868-78.
46. Senthil Nayagam L., Ganguli A., Rathi M., Kohli H.S., Gupta K.L., Joshi K., et al. (2008) Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 23(6):1926-30.
47. Cattran D.C., Wang M.M., Appel G., Matalon A., Briggs W. (2004) Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 62(6):405-11.
48. Segarra A., Vila J., Pou L., Majo J., Arbos A., Quiles T., et al. (2002) Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 17(4):655-62.
49. Ramachandran R., Kumar V., Rathi M., Nada R., Jha V., Gupta K.L., et al. (2014) Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* 29(10):1918-24.
50. Hansrivijit P., Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Ghahramani N. (2020) Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 21(1):134.

51. Hwang H.S., Kim B.S., Shin Y.S., Yoon H.E., Song J.C., Choi B.S., et al. (2010) Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 15(2):236-41.
52. Reich H.N., Troyanov S., Scholey J.W., Cattran D.C., Toronto Glomerulonephritis R. (2007) Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 18(12):3177-83.
53. Rauen T., Eitner F., Fitzner C., Sommerer C., Zeier M., Otte B., et al. (2015) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 373(23):2225-36.
54. Tesar V., Troyanov S., Bellur S., Verhave J.C., Cook H.T., Feehally J., et al. (2015) Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol*. 26(9):2248-58.
55. Rauen T., Fitzner C., Eitner F., Sommerer C., Zeier M., Otte B., et al. (2018) Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 29(1):317-25.
56. Lv J., Zhang H., Wong M.G., Jardine M.J., Hladunewich M., Jha V., et al. (2017) Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 318(5):432-42.
57. Fellstrom B.C., Barratt J., Cook H., Coppo R., Feehally J., de Fijter J.W., et al. (2013) Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 389(10084):2117-27.
58. Song Y.H., Cai G.Y., Xiao Y.F., Wang Y.P., Yuan B.S., Xia Y.Y., et al. (2017) Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 18(1):61.
59. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301(24):1301-6.
60. Cameron J.S., Healy M.J., Adu D. (1990) The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy

with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med.* 74(274):133-56. PubMed PMID: 2189149.

61. Cattran D.C., Delmore T., Roscoe J., Cole E., Cardella C., Charron R., et al. (1989) A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 320(4):210-5.

62. Qiu T.T., Zhang C., Zhao H.W., Zhou J.W. (2017) Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev.* 16(2):136-45.

63. Cravedi P., Remuzzi G., Ruggenti P. (2014) Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract.* 128(3-4):261-9.

64. Ruggenti P., Debiec H., Ruggiero B., Chianca A., Pelle T., Gaspari F., et al. (2015) Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 26(10):2545-58.

65. Dahan K., Debiec H., Plaisier E., Cachanado M., Rousseau A., Wakselman L., et al. (2017) Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 28(1):348-58.

66. Fervenza F.C., Appel G.B., Barbour S.J., Rovin B.H., Lafayette R.A., Aslam N., et al. (2019) Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 381(1):36-46.

67. van den Brand J., Ruggenti P., Chianca A., Hofstra J.M., Perna A., Ruggiero B., et al. (2017) Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 28(9):2729-37.