



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Nefropatia IgA: uma revisão bibliográfica

Joana Isabel Sousa Gouveia

Orientado por:

Professor Doutor Edgar Avito Fernandes de Almeida

JULHO'2021

Resumo

A Nefropatia IgA faz parte de um conjunto de glomerulopatias primárias, sendo a mais comum, mundialmente. É mais frequente em homens e em jovens adultos (entre 16 e 35 anos). Também corresponde a uma importante causa de doença renal terminal, sendo que o risco de a desenvolver é de 15% a 25% após dez anos de seguimento.

A sua fisiopatologia ainda não está completamente definida. De um modo geral, baseia-se na produção de imunoglobulina A com défice de galactose, na produção de autoanticorpos que se ligam a essas imunoglobulinas, com formação de imunocomplexos, e deposição destes nos mesângios renais, promovendo a proliferação das células mesangiais e o desenvolvimento de processos inflamatórios e de lesões glomerulares.

A apresentação clínica é variável, mas a maioria dos doentes não manifesta sintomas. Os sinais mais frequentes são hematúria microscópica, com ou sem episódios de hematúria macroscópica, e proteinúria não nefrótica. O diagnóstico envolve, em primeiro lugar, a realização de análises sanguíneas e à urina, e exclusão de outras patologias. Para confirmar e obter um diagnóstico definitivo deve ser feita uma biópsia renal.

Atualmente, não existe um tratamento específico ou curativo. Deste modo, é aconselhável a realização de tratamento de suporte, que se baseia em medidas não farmacológicas e na utilização de fármacos modificadores do eixo renina angiotensina. Estas medidas terapêuticas visam promover o controlo da pressão arterial, bem como minimizar a progressão da doença e a deterioração da função renal. No entanto, outras terapêuticas continuam a ser desenvolvidas e estudadas.

Palavras-chave: Nefropatia IgA, Imunoglobulina A, Biópsia renal, Modificadores do eixo renina angiotensina.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

IgA Nephropathy is the most common glomerulopathy globally. This disease occurs more frequently in men and young adults (between 16 and 35 years old). Furthermore, it is a relevant cause of end-stage renal disease, and the risk of developing it ranges from 15% to 25% after ten years of follow-up.

The pathophysiology of this disease is not yet completely defined. In general, it is based on the production of galactose-deficient immunoglobulin A and of autoantibodies that bind to these immunoglobulins, with subsequent formation and mesangial deposition of immune complexes, promoting the proliferation of mesangial cells and the development of inflammatory processes and glomerular lesions.

The clinical presentation is variable but, most patients are asymptomatic. The most frequent signs are microscopic hematuria, with or without episodes of macroscopic hematuria, and non-nephrotic proteinuria. In order to reach a diagnosis and exclude other diseases, blood and urine tests should be initially ordered. The confirmation and final diagnosis are determined by a kidney biopsy.

Currently, there is no specific or curative treatment. Hence, it is advisable to provide supportive treatment, including non-pharmacological measures and renin-angiotensin axis modifiers, intending to control blood pressure and reduce the progression of the disease and the deterioration of renal function. Nevertheless, other therapies continue to be developed and studied.

Keywords: IgA Nephropathy, Immunoglobulin A, Renal biopsy, Renin-angiotensin axis modifiers.

The author is the sole responsible for the Final Work, and FMUL has no responsibility for the content presented therein.

Índice

Introdução	9
Epidemiologia	11
Fisiopatologia	13
Aspetos gerais da Imunoglobulina A	13
Mecanismos Fisiopatológicos da Nefropatia IgA.....	14
Apresentação clínica	18
Diagnóstico	20
Meios complementares de diagnóstico.....	20
Biópsia renal.....	21
Indicações.....	21
Contraindicações.....	22
Achados histológicos.....	24
Classificações histopatológicas	25
Tratamento	29
Tratamento de suporte.....	29
Corticosteroides.....	32
Outros imunossupressores	34
Prognóstico	37
Conclusão	39
Agradecimentos	40
Bibliografia	41

Índice de Figuras

Figura 1. Distribuição das glomerulopatias primárias segundo a idade	12
Figura 2. Estrutura da IgA dimérica	14
Figura 3. Contraindicações para a realização de biópsia renal	22

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação histológica de <i>Lee</i> (1982) da Nefropatia IgA	26
Tabela 2. Classificação histológica de <i>Haas</i> (1997) da Nefropatia IgA	26
Tabela 3. Classificação de Oxford da Nefropatia IgA	28
Tabela 4. Recomendações da KDIGO para o tratamento da Nefropatia IgA.....	36

Lista de Abreviaturas

ANCA	Anticorpo anticitoplasma do neutrófilo
ARA	Antagonista dos recetores de angiotensina
ASGP-R	Recetor da asialoglicoproteína
CD71	Recetor de transferrina
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DHA	Ácido docosahexaenóico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
Gd-IgA1	Imunoglobulina A com défice de galactose
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
Ig	Imunoglobulina
IgANPC	<i>Immunoglobulin A Nephropathy Progression Calculator</i>
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
MALT	Tecido linfoide associado à mucosa
MMF	Micofenolato Mofetil
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
sCD89	Recetor solúvel da IgA
SIgA	Imunoglobulina A secretora
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFG- β	Fator de transformação de crescimento beta

TG2	Transglutaminase 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

Introdução

As glomerulopatias constituem um grupo de doenças que se caracterizam por alterações inflamatórias no glomérulo, manifestações clínicas de síndrome nefrítica ou nefrótica e deterioração da função renal (Floege & Amann, 2016; Khanna, 2011; Stahl & Hoxha, 2016), podendo culminar em doença renal terminal (Floege & Amann, 2016; Khanna, 2011; Stahl & Hoxha, 2016). Estão associadas a cerca de 20% dos casos de doença renal crónica, sendo as causas mais comuns, a Diabetes *Mellitus* e a Hipertensão Arterial, manifestando-se em qualquer idade (Floege & Amann, 2016). Podem ocorrer primariamente no glomérulo ou desenvolverem-se no contexto de uma doença sistémica (Khanna, 2011; Stahl & Hoxha, 2016).

A glomerulonefrite primária apresenta diversas etiologias, tais como: Doença de Lesões Mínimas, Glomerulosclerose Focal e Segmentar, Nefropatia Membranosa, Glomerulonefrite Membranoproliferativa e Glomerulonefrite Pós-infeciosa (Floege & Amann, 2016; Stahl & Hoxha, 2016), sendo que a causa mais frequente é a Nefropatia IgA (Floege & Amann, 2016; Pillebout & Vérine, 2016; Rodrigues et al., 2017).

O estudo da Nefropatia IgA iniciou-se no final dos anos 50, altura em que *Jean Berger e Pierre Galle* identificaram, através da microscopia eletrónica, a presença de depósitos intercapilares fibrinóides em doentes com glomerulonefrite crónica. Mais tarde, *Berger* juntou-se a *Nicole Hinglais*, com quem, em 1968, descreveu pela primeira esta patologia, numa publicação intitulada de “*Les dépôts intercapillaires d’IgA-IgG*” (depósitos intercapilares de IgA-IgG), sendo, por isso, também conhecida como Doença de Berger (Feehally et al., 2011; Feehally & Cameron, 2011; Suzuki et al., 2011). *Berger* identificou, em vários doentes, depósitos de IgA nos mesângios glomerulares e hiper celularidade mesangial, através da microscopia ótica e eletrónica. Após interpretação destes achados juntamente com a informação clínica dos doentes, verificou que ocorriam em adultos jovens, com proteinúria, hematúria microscópica e episódios recorrentes de hematúria macroscópica. Reportou ainda que, em França, a Nefropatia IgA era responsável por cerca de 20% a 25% dos casos de glomerulonefrite primária. Adicionalmente, identificou a presença de depósitos de IgA também na Púrpura de *Henoch-Schönlein* e na Doença Hepática Alcoólica (Feehally et al., 2011;

Feehally & Cameron, 2011). Hoje em dia, o diagnóstico continua a ser feito através da biópsia renal e dos achados histopatológicos, recorrendo-se muito a técnicas de imunohistoquímica.

O presente trabalho tem como objetivo a revisão da bibliografia através da pesquisa de publicações, preferencialmente dos últimos dez anos, na *Pubmed* e consulta de outras bases médicas, como a *Uptodate* e *Medscape*. Serão abordados, brevemente, os aspetos epidemiológicos e fisiopatológicos, assim como a apresentação clínica, a abordagem diagnóstica, o tratamento e o prognóstico da Nefropatia IgA.

Epidemiologia

A Nefropatia IgA é considerada, mundialmente, a glomerulopatia primária mais comum. A incidência global anual estima-se que ronde os 2,5 casos por cada 100000 adultos (McGrogan et al., 2011). No entanto, a prevalência desta doença varia geograficamente. É considerada a glomerulonefrite primária mais frequente nos países do este asiático, na Austrália, em alguns países europeus e nos Estados Unidos da América (Floege & Amann, 2016; Pesce & Schena, 2010; Schena & Nistor, 2018).

Na Ásia, a percentagem de doentes com Glomerulonefrite Primária que apresenta Nefropatia IgA varia entre os 30% e os 40%, sendo que na China pode exceder os 50% (Pesce & Schena, 2010; Schena & Nistor, 2018; Yang et al., 2018; Yim et al., 2020). Na Coreia, esta percentagem ronda os 37%, no Japão os 33% e em Singapura os 43% (Schena & Nistor, 2018; Yim et al., 2020). Na Europa, a prevalência oscila entre os 17% e os 37%. Itália, Espanha, Hungria, França, Alemanha, República Checa, Holanda, Dinamarca, Suécia, Lituânia e Reino Unido são os países em que a Nefropatia IgA é reportada como a glomerulopatia primária mais comum (Pesce & Schena, 2010; Schena & Nistor, 2018; Yim et al., 2020; Zink et al., 2019). Em África e populações com ancestralidade africana, a prevalência da Nefropatia IgA é inferior a 5% (Yang et al., 2018). Nestes casos, a glomerulonefrite primária mais frequente é a Glomeruloesclerose focal e segmentar. O mesmo se verifica, por exemplo, no Brasil e na Arábia Saudita (Pesce & Schena, 2010).

As variações geográficas da incidência da Nefropatia IgA podem estar associadas a questões genéticas, mas também a diferentes práticas clínicas e distintos critérios nacionais ou regionais de referenciação para biópsia renal.

A realização de testes à urina de rotina é importante, uma vez que em cerca de 60% dos casos o diagnóstico é feito “acidentalmente” e em doentes assintomáticos (McGrogan et al., 2011; Schena & Nistor, 2018). Portanto, a incidência desta patologia poderá ser superior em países que testam ativamente as suas populações, como no caso do Japão e da Coreia, em que são feitos testes de rotina à urina, nas escolas e nos locais de trabalho (Pillebout & Vérine, 2016). Pelo contrário, casos de Nefropatia IgA podem

ficar por diagnosticar em populações socioeconomicamente menos desenvolvidas ou que tenham acesso mais limitado aos cuidados de saúde.

As indicações para realização de biópsias renais, que constituem o único método de confirmação diagnóstica da Nefropatia IgA, também variam significativamente. Alguns países apenas a consideram em doentes com síndrome nefrótica (Yang et al., 2018) ou na presença de proteinúria grave e/ou insuficiência renal, como é o caso dos Estados Unidos da América, do Canadá e da Inglaterra (Pillebout & Vérine, 2016). Outros, como os países asiáticos, realizam as biópsias em doentes com hematúria assintomática, podendo, assim, elevar o número total de casos (Yim et al., 2020).

A Nefropatia IgA tem maior prevalência no sexo masculino (Lai, 2012), com uma razão de 2:1, podendo ocorrer em qualquer idade. Todavia, 80% dos doentes são diagnosticados com idades compreendidas entre os 16 e os 35 anos (Pillebout & Vérine, 2016; Yim et al., 2020). A partir dos 60 anos a prevalência diminui, tornando-se mais comum a Nefropatia Membranosa, como exemplificado na Figura 1 (Yim et al., 2020). No entanto, devido ao aumento da população idosa e da adoção de uma atitude mais proativa por parte de alguns países, com realização de biópsias renais também nos idosos, tem sido reportado um aumento de casos em doentes mais velhos, que eram frequentemente subestimados e pouco referenciados (McGrogan et al., 2011).

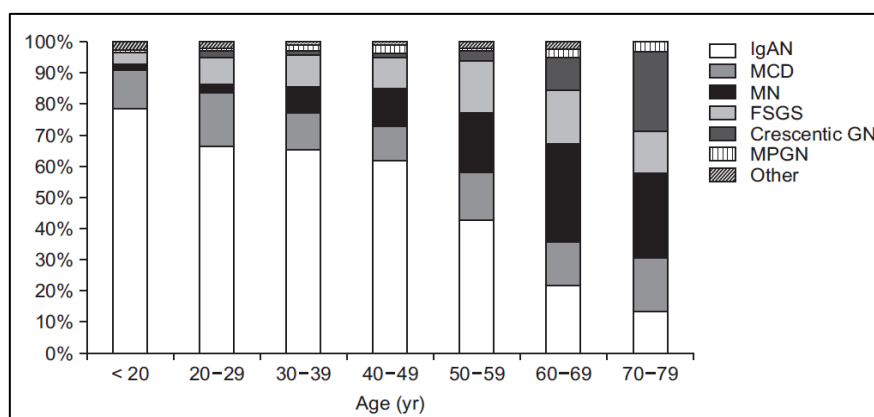


Figura 1. Distribuição das glomerulopatias primárias segundo a idade.

Fonte: Yim et al. (2020). Licença: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>

Legenda: IgAN – Nefropatia IgA; MCD – Doença de Lesões Mínimas; MN – Nefropatia Membranosa; FSGS – Glomeruloesclerose focal e segmentar; GN – Glomerulonefrite; MPGN – Glomerulonefrite membranoproliferativa.

Fisiopatologia

Aspetos gerais da Imunoglobulina A

As imunoglobulinas A (IgA) são produzidas na medula óssea e em maior quantidade, comparativamente com outras imunoglobulinas, como as Imunoglobulinas G e M (Fabiano et al., 2016; Monteiro, 2018). Ao contrário das IgG, IgD e IgE que existem apenas sob a forma monomérica, a IgA pode também ser polimérica. A IgA monomérica existe, predominantemente, no sangue. Nas secreções mucosas o mais comum é encontrar as formas poliméricas (Al Hussain et al., 2017).

Existem duas subclasses de IgA: a IgA1, que corresponde a cerca de 85% do total de imunoglobulinas A, e a IgA2 (Fabiano et al., 2016). A IgA1 está presente tanto nas mucosas como no sangue, enquanto que a IgA2 está mais limitada às mucosas e é produzida, em parte, pelos plasmócitos do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (Al Hussain et al., 2017; Monteiro, 2018). Relativamente às secreções mucosas, a IgA1 é predominante nas glândulas salivares e lacrimais, nas vias aéreas e no trato gastrointestinal superior e a IgA2 é mais prevalente no cólon e no sistema reprodutor feminino (Fabiano et al., 2016).

As imunoglobulinas A nas secreções mucosas (IgA secretoras ou SIgA) têm um papel essencial na homeostase imunológica, servindo como uma barreira à passagem de microrganismos infecciosos e controlando a microbiota intestinal. Inclusivamente, se os antigénios atingirem a lâmina própria podem se ligar aos mesmos e transportá-los de volta para o lúmen, de forma a não serem reconhecidos pelas células inflamatórias e impedindo uma resposta imunitária excessiva. No sangue, desempenham um papel paradoxal na resposta imunitária, podendo atuar, tanto na ativação, como na inibição dos processos inflamatórios (Fabiano et al., 2016; Monteiro, 2018).

Na presença de défice de IgA os doentes são mais suscetíveis de apresentar distúrbios ou infeções gastrointestinais como Intolerância à Lactose, Colite Ulcerosa e Giardíase, doenças alérgicas, infeções respiratórias recorrentes e doenças autoimunes. A diminuição de IgA pode também estar associada a malignidade, mais frequentemente a nível gastrointestinal ou linfático (Yel, 2010).

Mecanismos Fisiopatológicos da Nefropatia IgA

A fisiopatologia da Nefropatia IgA ainda não é totalmente compreendida, porém existem quatro processos essenciais para o desenvolvimento desta patologia.

➤ Défice de galactose

Na Nefropatia IgA, a deposição da imunoglobulina A nos mesângios não está associada a um aumento dos seus níveis no sangue, mas sim a uma produção anómala de IgA, particularmente de IgA1, com défice de galactose (Gd-IgA1) (Al Hussain et al., 2017; Lai et al., 2016).

Na Figura 2, observa-se a estrutura dimérica da molécula de IgA que é composta por duas cadeias pesadas, cada uma com uma região variável e três regiões constantes, e duas cadeias leves, apresentando cada uma, uma região variável e uma constante (Al Hussain et al., 2017). Entre as duas primeiras regiões constantes da cadeia pesada, existe uma região *hinge* onde se podem acoplar até seis ligações glicosídicas (O-glicanos) compostas por N-acetilgalactosamina ligada à galactose e ao ácido siálico (Lai, 2012; Lai et al., 2016; Rauen & Floege, 2017).

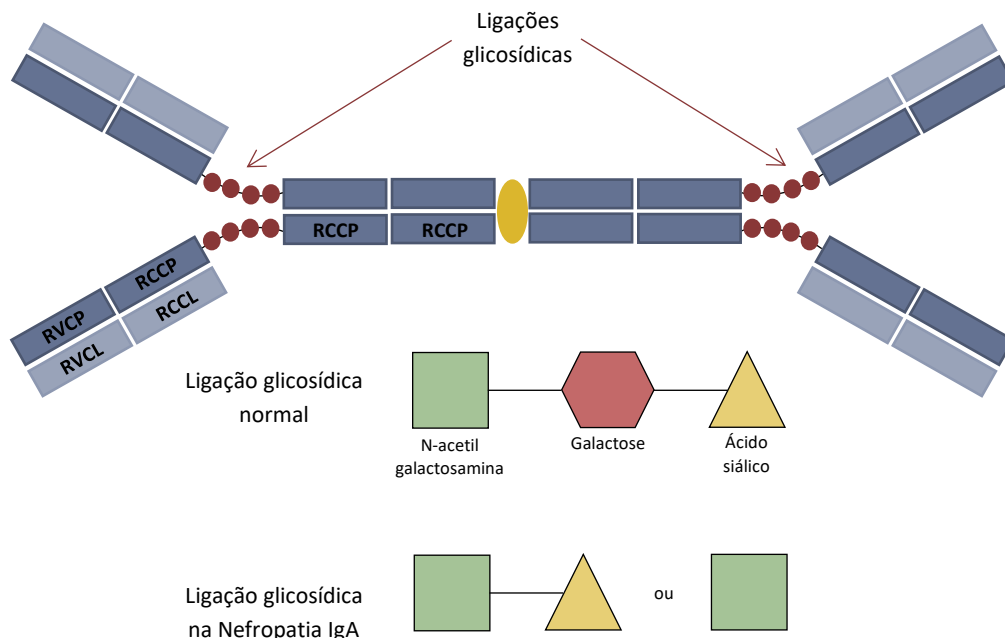


Figura 2. Estrutura da IgA dimérica. Composição normal da região *hinge* com N-acetilgalactosamina ligada à galactose e ao ácido siálico. Na nefropatia IgA, as cadeias não apresentam galactose e podem ter ou não ácido siálico. Adaptado de Al Hussain et al. (2017).

Legenda: RCCP – região constante da cadeia pesada, RCCL – região constante da cadeia leve, RVCP – região variável da cadeia pesada, RVCL – região variável da cadeia leve.

A produção de IgA1 com déficit de galactose deve-se a uma glicosilação anómala com consequente formação de ligações glicosídicas defeituosas, que passam a ser constituídas apenas por N-acetilgalactosamina ou com associação ao ácido siálico e sem galactose (Al Hussain et al., 2017).

A presença de Gd-IgA1 parece também ocorrer em doentes com Púrpura de *Henoch-Schönlein* e na cirrose hepática, indicando que não é uma alteração exclusiva da Nefropatia IgA (Monteiro, 2018).

➤ **Produção de autoanticorpos**

A existência de Imunoglobulinas A com déficit de galactose constitui o *trigger* para a produção de determinados anticorpos e posterior formação de imunocomplexos. A região *hinge* da molécula de IgA, na ausência de galactose, vai atuar como epítopo e ser reconhecida por anticorpos IgG, IgA e, menos frequentemente, IgM (Lai, 2012). A produção destes autoanticorpos pode também aumentar após infeções por bactérias ou vírus que expressem N-acetilgalactosamina como antígeno (Suzuki et al., 2011). Deste modo, as infeções têm também um possível papel na patogénese da Nefropatia IgA.

O aumento dos níveis de anticorpos contra Gd-IgA1 no sangue associam-se a proteinúria, a uma lesão histopatológica mais grave e a uma maior atividade e progressão da doença (Magistrini et al., 2015; *Pathogenesis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2020).

➤ **Formação de imunocomplexos**

Posteriormente ao reconhecimento e à ligação dos anticorpos IgG e IgA às Imunoglobulinas A com déficit de galactose, formam-se imunocomplexos Gd-IgA1/IgG ou IgA.

Alguns estudos sugerem que a criação destes imunocomplexos induz alterações ao nível do recetor solúvel da IgA nas células mieloides (sCD89) que, por sua vez, vai interagir com a Gd-IgA1 e formar complexos Gd-IgA1/sCD89 (Fabiano et al., 2016; Yeo et al., 2018). Esta associação parece potenciar a circulação dos imunocomplexos, a sua deposição nos mesângios, a ativação das células mesangiais e a secreção de citocinas

(Fabiano et al., 2016; Lai et al., 2016). Adicionalmente, pode induzir a expressão mesangial da transglutaminase 2 (TG2) que tem um papel, já reconhecido, no desenvolvimento de fibrose renal (Monteiro, 2018).

Alguns estudos revelaram que a recorrência da Nefropatia IgA, após transplante renal, pode estar associada ao aumento dos níveis séricos destes complexos: Gd-IgA1/IgG ou IgA e Gd-IgA1/sCD89 (Lai et al., 2016).

➤ **Deposição dos imunocomplexos no mesângio**

O último passo fulcral na fisiopatologia da Nefropatia IgA e no desenvolvimento de lesão renal é a deposição dos imunocomplexos nos mesângios renais.

Os imunocomplexos nos doentes com Nefropatia IgA têm um elevado peso molecular (>800 kDa), pelo que apresentam dificuldade em entrar no espaço de Disse a nível hepático e atingir os recetores da asialoglicoproteína (ASGP-R) nos hepatócitos, onde se realiza o normal catabolismo das imunoglobulinas A. Por outro lado, estes complexos vão conseguir entrar na circulação renal e atingir os mesângios. Com efeito, a dimensão dos imunocomplexos, assim como a sua quantidade, são fatores relacionados com uma proliferação mesangial mais intensa (Suzuki et al., 2011).

A deposição dos imunocomplexos nos mesângios é mediada, principalmente, pelos recetores de transferrina (CD71). Os recetores CD71 são expressos na superfície das células mesangiais e vão permitir a ligação dos imunocomplexos compostos por Gd-IgA1. Esta ligação gera uma sobreexpressão dos recetores CD71, provocando uma maior deposição de imunocomplexos, bem como, a ativação e proliferação das células mesangiais (Fabiano et al., 2016; Suzuki et al., 2011; Yeo et al., 2018). Nesta fase, a TG2 parece ter um papel importante, pois facilita a deposição de imunocomplexos e a proliferação mesangial. Um estudo mostrou que, na ausência da TG2, praticamente não existiam depósitos de IgA nos mesângios e a expressão de CD71 era menor. Já um aumento da TG2 associava-se a manifestações clínicas mais graves e a lesões histológicas (Monteiro, 2018).

A proliferação das células mesangiais pode provocar a libertação local de citocinas, tais como: interleucinas 6 (IL-6), fatores de necrose tumoral (TNF- α), fatores de

transformação de crescimento (TFG- β) e fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), de componentes do complemento (C3) e de angiotensina II (Al Hussain et al., 2017). Estas moléculas poderão promover um aumento da resposta inflamatória, que, por sua vez, levará ao recrutamento de mais mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos para o glomérulo, intensificando a inflamação. Consequentemente, poderá ocorrer lesão dos podócitos, glomeruloesclerose segmentar e alterações da permeabilidade glomerular, promovendo uma maior filtração dos imunocomplexos. A lesão da barreira de filtração, com aumento de imunocomplexos filtrados, assim como a presença de citocinas, provoca, ainda, inflamação e fibrose tubulointersticial (Fabiano et al., 2016; Lai et al., 2016; Yeo et al., 2018). Este processo pode explicar a ocorrência de determinadas manifestações clínicas nos doentes com Nefropatia IgA, como hematúria e proteinúria (Al Hussain et al., 2017).

Apresentação clínica

As manifestações clínicas da Nefropatia IgA são muito variáveis. Por um lado, alguns países aplicam com maior frequência exames de rotina às suas populações, permitindo diagnosticar doentes assintomáticos e numa fase mais inicial da doença. Por outro lado, devido a limitações e dificuldades no acesso aos cuidados de saúde, muitos doentes podem apenas ser diagnosticados quando apresentam sintomas mais graves ou se encontram em fases mais avançadas da doença.

Muitos doentes apresentam-se assintomáticos no momento do diagnóstico. Nesses casos, pode-se apenas verificar uma hematúria microscópica e uma ligeira proteinúria ou proteinúria não nefrótica, com valores inferiores a 3,5 g/dia. Cerca de 20% a 25% dos doentes, inicialmente assintomáticos, poderão desenvolver hematúria macroscópica (*Clinical Presentation and Diagnosis of IgA Nephropathy - UpToDate, 2020*).

A Nefropatia IgA também se manifesta, frequentemente, através de um ou vários episódios de hematúria macroscópica. Cerca de 80% destes episódios estão associados a infeções respiratórias superiores, como por exemplo a faringites ou amigdalites. Por esta razão, este quadro é muitas vezes denominado de hematúria macroscópica sinfaringítica (Lai et al., 2016; Pillebout & Vérine, 2016). É mais comum aparecer em crianças e adultos com menos de 40 anos (Rodrigues et al., 2017). Este episódio de hematúria macroscópica ocorre, habitualmente, um ou dois dias depois da infeção respiratória e persiste durante menos de três dias (Floege & Amann, 2016). Nestas situações, para além da hematúria, os doentes podem apresentar outros sintomas muitas vezes semelhantes aos de uma infeção do trato urinário, como dor nos flancos e febre baixa (*Clinical Presentation and Diagnosis of IgA Nephropathy - UpToDate, 2020*).

Em cerca de 5% a 10% dos casos, os doentes podem apresentar Síndrome Nefrótico (Feehally, 2017; Moriyama, 2019). Este síndrome caracteriza-se por proteinúria superior a 3,5 g/dia, hipoalbuminémia (inferior a 3,5 g/dL), edemas e dislipidemia (Khanna, 2011), com função renal frequentemente conservada (Rodrigues et al., 2017). Esta forma de manifestação ocorre predominantemente nas crianças. Os achados histológicos, neste tipo de apresentação, são semelhantes aos de uma Doença

de Lesões Mínimas, indicando uma associação ou *overlapping* entre estas duas doenças. Assim, é habitual chamar a este quadro de Nefropatia IgA com Lesões Mínimas ou Nefropatia IgA e Doença de Lesões Mínimas (Feehally, 2017; Lai et al., 2016).

Outra forma de apresentação pouco comum é a presença de Microangiopatia Trombótica, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e oclusão microvascular (Lai et al., 2016).

Mais raramente, os doentes podem desenvolver lesão renal aguda, com edemas, hipertensão e oligúria ou glomerulonefrite rapidamente progressiva. Esta última associa-se a doentes com insuficiência renal progressiva e presença de crescentes em mais de 50% dos glomérulos (Feehally, 2017). Estes crescentes glomerulares são constituídos por duas ou mais camadas de células em proliferação no espaço de *Bowman*, levando à sua obstrução. Adicionalmente, correspondem a um marcador histológico de gravidade de lesão glomerular (*Mechanisms of Glomerular Crescent Formation - UpToDate, 2020*).

Diagnóstico

Meios complementares de diagnóstico

O processo de investigação de uma situação suspeita de Nefropatia IgA deve ser iniciado através de um exame sumário de urina ou urina II, que permite a análise das suas características físicas e químicas e do sedimento urinário (Lai et al., 2016). Através do exame microscópico do sedimento é possível verificar se existem ou não eritrócitos, cilindros eritrocitários ou eritrócitos dismórficos, assim como quantificá-los. Considera-se hematúria microscópica quando se identifica pelo menos três eritrócitos por campo de alta resolução (Lopes et al., 2018).

Para determinação da proteinúria faz-se uma avaliação quantitativa, através de um exame de urina de 24 horas ou através da razão proteínas/creatinina numa amostra de urina aleatória (Lai et al., 2016). Considera-se proteinúria a valores de excreção diária de proteínas totais superiores a 1,5 g/dia e proteinúria nefrótica a valores superiores a 3,5 g/dia (Ferrer et al., 2008).

Quanto à avaliação analítica, deve-se pedir hemograma completo, função renal com creatinina e ureia, doseamento das proteínas séricas e doseamento dos eletrólitos, (Ferrer et al., 2008). Outros parâmetros podem ser solicitados como avaliação de doença de base ou para descartar outras patologias.

Para avaliação da função renal, é importante obter a *clearance* de creatinina através da urina de 24 horas. Deve-se também estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) através de várias fórmulas, como a CKD-EPI. Estes valores são significativos pois têm implicações prognósticas (Lai et al., 2016).

Os níveis séricos de IgA podem sugerir Nefropatia IgA, porém, são inespecíficos, pouco sensíveis e não apresentam valor prognóstico. Estão aumentados em cerca de 33% a 50% dos doentes (Lai, 2012). Já os valores de Gd-IgA1 e de anticorpos IgG específicos para as imunoglobulinas A1 com défice de galactose poderão representar potenciais biomarcadores. Segundo alguns estudos, os níveis séricos de Gd-IgA1 apresentaram uma especificidade de 90% e sensibilidade de 77% para o diagnóstico e

os níveis sérios de anticorpos IgG uma especificidade de 95% e uma sensibilidade de 88% (Suzuki et al., 2011).

Todos estes testes podem levantar a suspeita de Nefropatia IgA, porém o único exame que permite o diagnóstico desta patologia é a histopatologia renal.

Biópsia renal

A biópsia renal é um procedimento *gold standard* para o diagnóstico de várias patologias e permite orientar para a terapêutica e prognóstico. É habitualmente realizada de forma percutânea, com o doente em decúbito ventral, sob anestesia local e guiada por Ecografia. Em determinados casos, pode ser necessária a utilização de Tomografia Computorizada ou de Fluoroscopia para uma melhor visualização (Hogan et al., 2016).

A biópsia renal é um procedimento invasivo, pelo que acarreta alguns riscos. O mais comum é hemorragia, que pode complicar com hematúria, dor, obstrução e hipertensão, podendo levar à necessidade de uma intervenção adicional. Mais raramente, poderá ocorrer infeção ou desenvolvimento de fístula arteriovenosa (Hogan et al., 2016). Deste modo, antes da sua realização, é importante avaliar se os seus benefícios são superiores aos riscos.

Indicações

As indicações para realização de biópsia ainda não estão bem definidas e variam muito entre nefrologistas e entre regiões ou países.

A mais frequente e consensual indicação para biópsia renal é a presença de Síndrome Nefrótica de causa não conhecida, quer em adultos quer em crianças (Fiorentino et al., 2016). Também o Síndrome Nefrítico, caracterizado por hematúria, proteinúria, hipertensão arterial, edema, insuficiência renal e presença de cilindros celulares, tem indicação para biópsia, caso não seja causado por doença sistémica cujo diagnóstico possa ser estabelecido por outros métodos menos invasivos (Mota, 2005; *The Kidney Biopsy - UpToDate*, 2020).

Nos casos de lesão renal aguda, só existe indicação quando o diagnóstico é incerto, sendo que as suas principais causas, como insuficiência pré-renal, obstrução do trato urinário e necrose tubular aguda, não necessitam de biópsia para fazer diagnóstico. Já na doença renal crónica, a biópsia poderá ser útil nos casos de rápida elevação da creatinina ou aparecimento de hematuria ou proteinúria com suspeita de outras patologias (Luciano & Moeckel, 2019). Pode também ser vantajosa para obter um diagnóstico específico num doente candidato a transplante. No entanto, neste caso, é bastante controverso se os benefícios são superiores aos riscos e se os resultados alteram o seu prognóstico (Fiorentino et al., 2016; *The Kidney Biopsy - UpToDate*, 2020).

Quanto a alterações urinárias, uma hematuria ou uma proteinúria inferior a 1 g/dia parecem não ter indicação para biópsia quando isoladas. Porém, uma proteinúria superior a 1 g/dia ou uma proteinúria inferior, mas associada a hematuria ou a elevação da creatinina, podem ser critérios para biópsia, assim como a presença de hematuria associada a proteinúria ou a elevação da creatinina (Fiorentino et al., 2016; Luciano & Moeckel, 2019).

Contraindicações

Existem várias situações ou condições médicas que devem ser ponderadas antes da realização de uma biópsia renal e que podem constituir contraindicações à execução deste procedimento. Estas contraindicações estão resumidas na Figura 3.

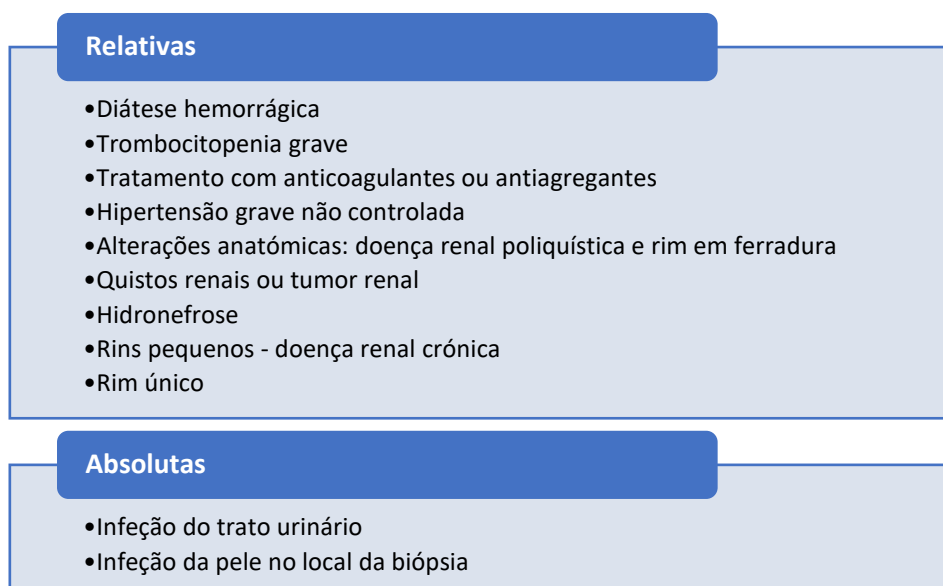


Figura 3. Contraindicações para a realização de biópsia renal. Adaptado de Luciano e Moeckel (2019).

A presença de diátese hemorrágica constitui uma contraindicação, caso não seja reversível ou tratável após a biópsia. Também a presença de trombocitopenia grave pode ser impeditiva (Hogan et al., 2016). Pelo risco hemorrágico aumentado é necessário descobrir se os doentes estão anticoagulados. Nestes casos, é importante avaliar o risco trombótico do doente e perceber se é possível suspender a terapêutica com anticoagulantes, de forma segura, antes do procedimento. Se os doentes estiverem a fazer terapêutica antiagregante, também existe um risco aumentado de hemorragia. No entanto, a suspensão destes fármacos não parece diminuir significativamente este risco (Luciano & Moeckel, 2019).

Doentes com hipertensão grave, por exemplo, com pressão arterial sistólica superior a 170 mmHg, não controlada com a medicação anti-hipertensiva, apresentam também maior risco hemorrágico e devem aguardar estabilização das suas tensões para a realização da biópsia (*The Kidney Biopsy - UpToDate, 2020*).

A existência de alterações anatómicas renais também pode ser considerada contraindicação para biópsia renal. Alguns exemplos são a Doença Poliquística Renal Autossómica Dominante e o rim em ferradura. A presença de múltiplos quistos renais ou de um tumor renal pode dificultar a realização do procedimento (Luciano & Moeckel, 2019; *The Kidney Biopsy - UpToDate, 2020*).

Em casos de hidronefrose, deve-se primeiro investigar e tratar a obstrução, uma vez que esta poderá ser a causa da doença renal, evitando assim um procedimento desnecessário. A biópsia renal deve, portanto, ser protelada e apenas realizada se a situação clínica se mantiver (Hogan et al., 2016; Luciano & Moeckel, 2019).

Rins pequenos, geralmente de comprimento inferior a 9 cm, são sugestivos de doença renal crónica avançada e irreversível. A realização de biópsia nestes doentes parece não ter grande valor, já que não permite alterar o seu prognóstico e não fornece informações que alterem a atividade ou progressão da doença. Assim, é muitas vezes considerada desnecessária (Hogan et al., 2016; Luciano & Moeckel, 2019).

Situações de doentes com apenas um rim já foram consideradas uma contraindicação absoluta para biópsia. Hoje em dia, já foram realizadas várias biópsias

em rim único sem intercorrências e considera-se o risco de hemorragia grave e de nefrectomia muito pequeno. Porém, para minimizar ainda mais esse risco, deve ser executada por um profissional experiente (Luciano & Moeckel, 2019).

As únicas contraindicações absolutas são a existência de uma infecção do trato urinário ou de infecção da pele na zona de inserção da agulha, pois há um risco aumentado de sépsis (Luciano & Moeckel, 2019).

Achados histológicos

Utilizam-se vários métodos para observação do tecido renal obtido através da biópsia, como: microscopia ótica, microscopia eletrônica, imunofluorescência e coloração com imunoperoxidase.

A imunofluorescência permite a visualização de depósitos de Imunoglobulinas A, principalmente da subclasse IgA1, nos mesângios, que habitualmente formam um padrão granular e difuso semelhante a “ramos de árvores” ou “dedos das mãos” (Pillebout & Vérine, 2016). A microscopia eletrônica permite localizar melhor estes depósitos, que em casos mais graves se podem prolongar até às paredes dos capilares. A nível capilar, têm uma localização predominantemente subendotelial e raramente subepitelial (Lai et al., 2016; Roberts, 2014).

Em associação com as IgA, encontram-se depósitos de cadeias leves livres, nomeadamente cadeias leves lambda, habitualmente em maior quantidade, e de cadeias leves kappa. Adicionalmente, podem ser visualizados depósitos de IgG em cerca de 43% dos casos e depósitos de IgM em cerca de 54% dos casos (Magistrini et al., 2015). A existência de IgG parece se relacionar com uma maior gravidade clínica e um pior prognóstico, comparativamente com a presença de depósitos de IgA isoladamente (Roberts, 2014). Em mais de 90% das biópsias, vai estar presente o componente 3 do complemento (C3), que pode também ser encontrado nas paredes arteriolas. Já o componente C1q está ausente. O produto de degradação do componente C4 ou denominado C4d, é observado em 33% a 50% das amostras e está relacionado com um pior prognóstico (Pillebout & Vérine, 2016; Roberts, 2014).

Os achados histológicos são muito variáveis e modificam-se consoante a fase da doença. Os glomérulos podem encontrar-se normais ou apresentar alterações mínimas, com ausência de hiperplasticidade e esclerose (Roberts, 2014). No entanto, na maioria dos casos haverá proliferação celular a nível dos mesângios, que pode variar de ligeira a grave (Lai et al., 2016). Esta hiperplasticidade pode ser acompanhada de aumento da matriz mesangial e é definida pela presença de pelo menos 4 células mesangiais por área mesangial, numa secção com 3 µm de grossura (Magistrini et al., 2015).

A proliferação celular pode também estar aumentada a nível capilar (hiperplasticidade endocapilar). Este achado está presente em cerca de um terço das amostras. A hiperplasticidade endocapilar é classificada como focal, se envolver menos de 50% dos glomérulos, ou difusa, se afetar mais de 50% dos glomérulos (Magistrini et al., 2015). Há possibilidade de ocorrer hiperplasticidade extracapilar associada à presença de crescentes celulares. Como já foi referido, estes crescentes são compostos por duas ou mais camadas de células em proliferação no espaço de *Bowman*. Se estes estiverem presentes em mais de 50% dos glomérulos, considera-se a existência de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva (Feehally, 2017).

A glomerulosclerose segmentar está associada à obstrução do lúmen dos capilares por matriz extracelular e é um achado frequentemente observado. Pode também se apresentar como glomerulosclerose segmentar e focal, dificultando o diagnóstico de Nefropatia IgA. No entanto, esta distinção é feita pela observação de depósitos de IgA nos mesângios (Roberts, 2014).

Por fim, há possibilidade de ocorrência de alterações nos túbulos renais e no interstício. Geralmente, nas fases crónicas da doença, ocorrem atrofia tubular e fibrose intersticial, assim como glomerulosclerose (Magistrini et al., 2015; Moriyama, 2019).

Classificações histopatológicas

O primeiro modelo de classificação histológica específico para a Nefropatia IgA, foi estabelecido por *Lee et al.* em 1982 (Tabela 1), baseando-se num sistema de classificação da Púrpura de *Henoch-Schönlein*, criado por *Meadow et al.* Mais tarde, em 1997, surgiu a classificação produzida por *Haas et al.* (Tabela 2), que constitui uma

adaptação da primeira e utiliza elementos do modelo da Organização Mundial de Saúde sobre a Nefrite Lúpica (Duan et al., 2019; Roberts, 2014; Yu & Chiang, 2014).

Tabela 1
Classificação histológica de Lee (1982) da Nefropatia IgA

Grau	Alterações glomerulares	Alterações dos túbulos e interstício
I	Praticamente normal Espessamento mesangial ligeiro com ou sem hiper celularidade	Ausentes
II	< 50% dos glomérulos apresentam proliferação mesangial localizada e esclerose Raros crescentes pequenos	Ausentes
III	Proliferação mesangial difusa e espessamento com variação focal e segmentar Ocasionalmente crescentes pequenos	Edema intersticial focal e infiltração Rara atrofia tubular
IV	Proliferação mesangial difusa marcada e esclerose Crescentes em \leq 45% dos glomérulos	Atrofia tubular e inflamação intersticial
V	Mais severas que no grau IV Crescentes em > 45% dos glomérulos	Semelhante ao grau IV, mas mais severas

Nota. Adaptado de Roberts, I.S.D (2014); Yu, H.-H., & Chiang, B.-L. (2014).

Estes dois sistemas de classificação baseiam-se nos padrões de proliferação e de esclerose e na gravidade destas lesões (Magistrini et al., 2015). Estão organizados em classes e a sua grande vantagem é a simplicidade e potencialidade para os utilizar na prática clínica (Roberts, 2014).

Tabela 2
Classificação histológica de Haas (1997) da Nefropatia IgA

Subclasse I Lesões histológicas mínimas	<ul style="list-style-type: none"> Ligeiro aumento das células mesangiais sem esclerose ou crescentes
Subclasse II Glomeruloesclerose focal e segmentar	<ul style="list-style-type: none"> Padrão semelhante à glomeruloesclerose focal e segmentar primária, com ligeiro aumento das células mesangiais e sem crescentes
Subclasse III Glomerulonefrite focal proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> \leq 50% dos glomérulos apresentam hiper celularidade A hiper celularidade pode ser restrita aos mesângios ou ser endocapilar, obstruindo os capilares glomerulares Crescentes podem estar presentes
Subclasse IV Glomerulonefrite difusa proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> > 50% dos glomérulos apresentam hiper celularidade A hiper celularidade pode ser segmentar ou global Crescentes podem estar presentes
Subclasse V Glomerulonefrite crónica avançada	<ul style="list-style-type: none"> \geq 40% dos glomérulos apresentam esclerose global e/ou existe \geq 40% de atrofia tubular A presença destes critérios é suficiente para considerar a subclasse V

Nota. Adaptado de Roberts, I.S.D (2014); Yu, H.-H., & Chiang, B.-L. (2014).

A principal diferença entre estas duas classificações é o facto de *Haas* considerar a fibrose intersticial ou a atrofia tubular superior a 40% como importantes critérios prognósticos. Outra diferença é que na classificação de *Haas*, a glomeruloesclerose está dividida em subclasses diferentes (focal e difusa), ao contrário da classificação de *Lee* que não faz essa separação (Duan et al., 2019). Segundo a classificação de *Lee*, os graus IV e V apresentam piores taxas de sobrevivência renal. Já na classificação de *Haas*, são as subclasses III com presença de crescentes, IV e V que têm piores prognósticos (Yu & Chiang, 2014). No entanto, destas duas classificações, a de *Lee* parece ter maior relevância e valor prognóstico (Duan et al., 2019).

Em 2005, um conjunto de mais de quarenta nefrologistas e patologistas formaram um grupo de trabalho, com o objetivo de desenvolver um modelo internacional e consensual de classificação da Nefropatia IgA, baseado num estudo coorte a 265 pessoas, realizado ao longo de 5 anos. Em 2009 este modelo, denominado de classificação de Oxford, foi documentado e os seus critérios ficaram conhecidos como *MEST scores* (Magistrini et al., 2015; Mubarak, 2018; Roberts, 2014; Trimarchi et al., 2017; Yu & Chiang, 2014). Fazem parte desses critérios os seguintes: hiper celularidade mesangial (M), hiper celularidade endocapilar (E), glomeruloesclerose segmentar (S) e fibrose intersticial ou atrofia tubular (T) (Tabela 3). Desde então, tem sido muito utilizada na prática clínica como ferramenta para melhor compreensão de *outcomes* clínicos e está recomendada a sua inclusão no relatório da biópsia renal (Trimarchi et al., 2017; Yu & Chiang, 2014).

Devido à existência de algumas limitações no estudo original, foi realizada uma revisão a esta classificação e foram concretizados mais estudos. Deste modo, em 2016, novas recomendações foram formuladas e os *scores* passaram a ser designados de *MEST-C* (Trimarchi et al., 2017). A adição do “-C” refere-se à associação de um quinto critério, nomeadamente, a presença de crescentes celulares ou fibrocelulares, passando a ser cinco o número de parâmetros histológicos que constituem a classificação de Oxford (Gowrishankar et al., 2019; Mubarak, 2018). Este novo critério foi incluído por ter sido considerado um fator independente e preditivo de mau prognóstico renal. Por exemplo, um *score* C1 está associado a piores *outcomes* se o doente não estiver a fazer imunossupressão e um *score* C2 relaciona-se com um maior risco de progressão da

doença, mesmo com a realização de imunossupressão (Lafayette & Kelepouris, 2018). Já o critério E (hipercelularidade endocapilar) apresenta valor preditivo apenas se o doente não estiver sob imunossupressão (Gowrishankar et al., 2019).

Outras alterações à classificação de Oxford foram instituídas. Em relação ao *score* S1 associado à glomeruloesclerose segmentar, deve-se agora indicar se existem ou não lesões ao nível dos podócitos. Foi também aconselhada a utilização de imuno-histoquímica, para além da microscopia ótica, e a combinação dos dados histológicos com a informação clínica. Por fim, não é recomendada a utilização desta classificação em casos de Púrpura de *Henoch-Schönlein* com envolvimento renal (Mubarak, 2018; Trimarchi et al., 2017).

Tabela 3
Classificação de Oxford da Nefropatia IgA

Critérios MEST-C	Definição	Score
M – Hipercelularidade mesangial	Percentagem de glomérulos que apresentam hipercelularidade mesangial.	M0: < 50% M1: > 50%
E – Hipercelularidade endocapilar	Existência ou não de aumento da proliferação celular no lúmen dos capilares glomerulares.	E0: ausente E1: presente
S – Glomeruloesclerose segmentar	Existência ou não de esclerose de parte do glomérulo (por obstrução do lúmen dos capilares por matriz extracelular).	S0: ausente S1: presente (indicar se há ou não lesões a nível dos podócitos)
T – Atrofia tubular/Fibrose intersticial	Percentagem de área cortical que apresenta atrofia tubular ou fibrose intersticial.	T0: 0-25% T1: 26-50% T2: >50%
C – Crescentes	Frequência de crescentes celulares ou fibrocelulares nos glomérulos.	C0: ausentes C1: em pelo menos 1 glomérulo C2: >25% dos glomérulos

Nota. Adaptado de Roberts, I.S.D (2014); Trimarchi et al. (2017).

Tratamento

O tratamento da Nefropatia IgA tem como principal objetivo diminuir a progressão da doença, uma vez que não existe nenhuma terapêutica específica ainda conhecida. Este é um dos principais assuntos que, até hoje, se encontra em contínua investigação e debate entre nefrologistas. A gestão desta patologia pode incluir apenas a monitorização do doente em consulta e realização de exames periódicos, ou pode haver necessidade de implementar medidas de suporte e outras terapêuticas (Lai et al., 2016).

Como forma de facilitar a abordagem das glomerulopatias e a decisão terapêutica, a Sociedade Internacional de Nefrologia criou *guidelines* clínicas, atualizadas em 2012, conhecidas como “Kidney disease improving global outcomes” ou KDIGO. A partir deste documento, obtém-se diferentes níveis de recomendação para as diversas opções terapêuticas da Nefropatia IgA, que estão resumidas na Tabela 4.

Tratamento de suporte

Não farmacológico

Uma dieta de baixo teor proteico (0,8 g/peso em kg/dia) (Rauen & Floege, 2017) parece estar associada a uma menor necessidade de terapêutica de substituição da função renal e a uma diminuição da função renal mais lenta, porém é raramente implementada em doentes com Nefropatia IgA. Já a restrição salina é benéfica na diminuição da pressão arterial e na redução da proteinúria, mesmo em doentes com pressão arterial normal (Selvaskandan et al., 2019).

A obesidade é um fator de risco para doença renal terminal e relaciona-se, também, com um aumento da proteinúria. Doentes que apresentem excesso de peso, ou seja, um índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m², parecem ter valores superiores de proteinúria, assim como uma menor taxa de remissão da mesma após tratamento, e apresentam maior morbidade e mortalidade (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Selvaskandan et al., 2019). A presença de baixo peso (IMC inferior a 18 kg/m²) também apresenta as mesmas correlações (Selvaskandan et al., 2019). Portanto, nestes casos, deve-se considerar alterações do estilo de vida.

Outra importante atitude a adotar é a cessação tabágica, uma vez que o tabaco corresponde a outro fator de risco para a deterioração da função renal (Rosselli et al., 2011; Selvaskandan et al., 2019).

Agentes modificadores do eixo renina angiotensina

A utilização destes fármacos anti-hipertensores tem grande relevância no controlo da pressão arterial, na proteção renal e na diminuição da proteinúria (Lai et al., 2016; Rosselli et al., 2011). Permitem uma redução significativa da excreção de proteínas, quer em doentes com hipertensão, quer em doentes normotensos. No entanto, não existe evidência de que levem a uma diminuição da incidência de doença renal terminal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Lafayette & Kelepouris, 2018).

Destacam-se nesta categoria os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores de angiotensina (ARAs). A utilização simultânea de um IECA e de um ARA tem sido investigada e parece eficaz na redução da proteinúria, porém esses estudos são poucos e limitativos (Rosselli et al., 2011; Selvaskandan et al., 2019). Nas situações em que apenas um destes agentes não é suficiente para diminuir a proteinúria, é preferível a associação de um diurético, bloqueador dos canais de cálcio ou antagonista dos recetores de aldosterona, do que a combinação de um ARA com um IECA (*Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017).

Segundo as *guidelines* da KDIGO, os valores alvo de pressão arterial, após o tratamento, são os seguintes: < 130/80 mmHg em doentes com proteinúria superior a 0,3 g/dia e < 125/75 mmHg em doentes com proteinúria superior a 1 g/dia. É recomendado o tratamento com um IECA/ARA a longo prazo, quando a proteinúria é superior a 1 g/dia. Adicionalmente, esta medicação deve ser titulada até se atingir uma proteinúria inferior a 1 g/dia (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Estatinas

Alguns estudos têm vindo a associar a toma de estatinas com uma diminuição da proteinúria e uma melhoria da função renal. No entanto, existe pouca evidência,

principalmente sobre o seu papel especificamente em doentes com Nefropatia IgA (Moriyama, 2019; Rosselli et al., 2011). Assim, a indicação para a sua utilização vai depender da avaliação do perfil lipídico e do risco cardiovascular do doente (Rosselli et al., 2011).

Antiagregantes

Segundo a KDIGO, não é recomendada a sua utilização, uma vez que não está comprovada a sua função na redução da proteinúria e na proteção renal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Óleo de peixe

O óleo de peixe é composto por ácidos gordos polinsaturados da série ómega 3, como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), que têm um papel anti-inflamatório através da inibição de citocinas inflamatórias (Moriyama, 2019). São também conhecidos alguns dos seus possíveis benefícios a nível cardiovascular, como a redução da pressão arterial sistólica e dos triglicéridos e a diminuição da frequência cardíaca (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

A sua utilização em doentes com Nefropatia IgA é incerta. Alguns estudos associaram esta terapêutica a uma melhor preservação da função renal, mas sem diminuição da proteinúria. Outros sugeriram uma diminuição da proteinúria mais significativa, quando se combinava um IECA/ARA com o óleo de peixe, em comparação com a toma de apenas um anti-hipertensor. Por outro lado, existem estudos que contradizem estas correlações e negam a existência de benefícios no tratamento da Nefropatia IgA (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Lai et al., 2016).

As recomendações da KDIGO, sugerem a hipótese de utilização de óleo de peixe (3,3 g/dia) em doentes com valores de proteinúria iguais ou superiores a 1 g/dia, que persistem, apesar da realização de terapêutica de suporte com IECA/ARA ao longo de três a seis meses (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Amigdalectomia

A realização da amigdalectomia em doentes com Nefropatia IgA é uma questão controversa e é uma prática pouco utilizada, sendo mais comum nos países asiáticos. Esta opção é, por vezes, considerada em doentes com amigdalites recorrentes e hematuria. O seu objetivo é reduzir as infeções do trato respiratório superior, impedir a produção de IgA nesta região e, conseqüentemente, diminuir os níveis circulantes desta imunoglobulina (Lafayette & Kelepouris, 2018; Rosselli et al., 2011; Selvaskandan et al., 2019).

No entanto, não existe evidência suficiente que demonstre o benefício da amigdalectomia em doentes com Nefropatia IgA, pelo que as *guidelines* da KDIGO não recomendam a sua realização (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Corticosteroides

Os corticosteroides têm uma ação imunossupressora e anti-inflamatória que pode ser relevante no tratamento da Nefropatia IgA, tendo em conta o conhecimento existente sobre os mecanismos fisiopatológicos da mesma (Chan, 2018).

O seu papel anti-inflamatório pode ter efeitos na redução da hiperplasia mesangial e endotelial e da formação de crescentes, impedindo a inflamação glomerular. Já a sua ação imunossupressora relaciona-se com a diminuição da formação de Gd-IgA1 e de imunocomplexos (Moriyama, 2019). No entanto, a sua utilização é muito discutida e gera grande incerteza, devido aos seus efeitos adversos e à existência de pouca informação quanto à sua eficácia. Também não existe evidência de se obter benefícios adicionais ao combinar corticosteroides com a terapêutica de suporte (IECA/ARA) (Chan, 2018; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Dos diversos estudos realizados sobre esta terapêutica, destacam-se dois relevantes ensaios clínicos cujo objetivo é determinar os benefícios e os riscos da utilização dos corticosteroides no tratamento da Nefropatia IgA.

1. **Estudo STOP-IgAN** (“Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA Nephropathy”). Este ensaio, que ocorreu entre 2008 e 2011, na Alemanha, pretendia avaliar os efeitos da realização de apenas terapêutica de suporte em comparação com os efeitos da adição de imunossupressores (Rauen et al., 2015). Para tal, todos os pacientes com Nefropatia IgA realizaram, durante seis meses, terapêutica de suporte com um IECA e/ou ARA. Posteriormente, foram aleatoriamente escolhidos para, ou manter este tratamento, ou adicionar ao mesmo terapêutica imunossupressora (corticosteroides em monoterapia ou em combinação com ciclofosfamida e azatioprina), com seguimento ao longo de três anos (Rauen et al., 2015; Selvaskandan et al., 2019; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017). A conclusão a que este estudo chegou foi que os doentes que tomaram corticosteroides em monoterapia apresentaram maior taxa de remissão da proteinúria, comparativamente com os doentes que realizaram apenas terapêutica de suporte (Rauen et al., 2015; Selvaskandan et al., 2019; Zhang & Zhang, 2018). No entanto, a adição de terapêutica imunossupressora não evidenciou melhores *outcomes* ou alterações na TFG e acarretou mais efeitos adversos, nomeadamente: infeções, aumento de peso e diminuição da tolerância à glicose (Rauen et al., 2015; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017; Zhang & Zhang, 2018).
2. **Estudo TESTING** (“Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global study”). Este ensaio internacional tinha como objetivo evidenciar os efeitos renais da toma de metilprednisolona, comparativamente com a toma de placebo, em doentes com Nefropatia IgA e a realizar terapêutica de suporte (Lv et al., 2017). Os pacientes, após três meses a realizar tratamento de suporte com IECA/ARA, foram aleatoriamente escolhidos para tomarem metilprednisolona oral ou placebo em doses iguais e com progressivo desmame, ao longo de 6 a 8 meses e com seguimento por cinco anos (Lv et al., 2017; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017). Este estudo teve de ser interrompido mais cedo devido aos efeitos adversos graves, principalmente infeções, reportados nos doentes a fazer metilprednisolona, pelo que não foi possível retirar conclusões definitivas (Lv et al., 2017). No entanto, parece haver

uma associação entre a toma de corticosteroides e uma menor redução da TFG, assim como um menor risco de alcançar piores *outcomes* (diminuição de 40% da TFG, doença renal terminal ou morte por falência renal) (Lv et al., 2017; Selvaskandan et al., 2019).

Segundo as *guidelines* da KDIGO, os doentes com proteinúria igual ou superior a 1 g/dia que persiste, apesar da terapêutica de controlo, e com uma TFG superior a 50 mL/min por 1,73 m², podem fazer corticosteroides por um período de seis meses. Em relação a doentes com uma TFG inferior a 50 mL/min ou com uma proteinúria mais baixa, não existe evidência sobre se devem ou não fazer corticoterapia (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Magistroni et al., 2015). Quanto às indicações para a administração dos corticosteroides, é sugerido seguir um dos seguintes regimes (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Lafayette & Kelepouris, 2018):

- Metilprednisolona via intravenosa 1 g/dia, durante 3 dias consecutivos, no 1º, 3º e 5º mês. Adicionalmente, prednisona oral 0,5 mg/kg em dias alternados e durante 6 meses.
- Prednisona ou prednisolona oral 0,8-1 mg/kg/dia, durante 2 meses. Depois, reduzir a cada mês 0,2 mg/kg/dia, durante 4 meses.

Outros imunossupressores

Para além dos corticosteroides, outras terapêuticas de imunossupressão têm vindo a ser estudadas. Dentro destas, destacam-se a Ciclofosfamida, a Azatioprina, o Micofenolato mofetil e o Rituximab.

Ciclofosfamida

A realização de ciclofosfamida em combinação com corticoterapia parece ter algum efeito benéfico, nomeadamente na redução do risco de desenvolvimento de doença renal terminal, em doentes que apresentem a forma de Nefropatia IgA com crescentes (Lai et al., 2016; Rosselli et al., 2011). As *guidelines* da KDIGO, sugerem a utilização de corticosteroides juntamente com ciclofosfamida em doentes que revelem crescentes em mais de 50% dos glomérulos e deterioração da função renal rapidamente

progressiva (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Azatioprina

Vários estudos concluíram que a combinação de corticosteroides com azatioprina não apresenta mais benefícios que a realização de corticoterapia isoladamente (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012; Lai et al., 2016). Inclusivamente, a adição de azatioprina associou-se a um aumento de efeitos adversos, tais como, infeções, hepatotoxicidade, anemia, leucopenia e sintomas gastrointestinais (Lai et al., 2016; Rauen & Floege, 2017; Rosselli et al., 2011). Segundo as *guidelines* da KDIGO, não está recomendada a sua utilização em doentes com Nefropatia IgA (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Micofenolato Mofetil (MMF)

Existem alguns estudos em que se tentou compreender o possível papel do micofenolato mofetil no tratamento da Nefropatia IgA. A investigação neste âmbito realizada na China concluiu que o MMF reduzia a proteinúria e a taxa de declínio da TFG, porém os estudos norte-americanos e europeus não evidenciaram benefícios (Rauen & Floege, 2017; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017). Estas diferenças podem levantar questões quanto ao papel da etnia na resposta terapêutica. Numa análise chinesa, o MMF apresentou maior risco de infeções graves (Feehally, 2017; Lai et al., 2016). Devido à heterogeneidade dos resultados e necessidade de mais dados, as *guidelines* da KDIGO não recomendam a utilização de MMF (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group, 2012).

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal que se liga ao recetor CD20 dos linfócitos B, levando à sua depleção. Um estudo norte-americano não evidenciou benefícios, nomeadamente, alterações nos níveis de Gd-IgA1, dos anticorpos, da TFG ou da proteinúria, com a utilização de rituximab (Rauen & Floege, 2017; Selvaskandan et al., 2019; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017).

Tabela 4
Recomendações da KDIGO para o tratamento da Nefropatia IgA

Opções terapêuticas	Recomendação/Sugestão	Grau
Agentes modificadores do eixo renina angiotensina (IECA/ARA)	IECA/ARA a longo prazo quando a proteinúria é > 1 g/dia	1B
	IECA/ARA deve ser titulado até se atingir uma proteinúria < 1 g/dia	2C
	IECA/ARA se proteinúria entre 0,5 e 1 g/dia (em crianças entre 0,5 e 1 g/dia por 1,73 m ²)	2D
	Valores alvo de pressão arterial recomendados: < 130/80 mmHg em doentes com proteinúria > 0,3 g/dia e < 125/75 mmHg se proteinúria > 1 g/dia	-
Corticosteroides	Corticoterapia por 6 meses em doentes com proteinúria ≥ 1 g/dia que persiste, apesar de terapêutica de controlo por 3-6 meses, e com uma TFG > 50 mL/min por 1,73 m ²	2C
Outros imunossuppressores	Combinação de corticosteroides e ciclofosfamida em doentes com crescentes em > 50% dos glomérulos e deterioração da função renal rapidamente progressiva	2D
	Não usar combinação de corticosteroides com ciclofosfamida ou azatioprina, exceto se Nefropatia com crescentes e rapidamente progressiva	2D
	Não usar imunossupressão em doentes com TFG < 30 mL/min por 1,73 m ² , exceto se forma de Nefropatia com crescentes e rapidamente progressiva	2C
	Não usar MMF	2C
Antiagregantes	Não usar antiagregantes	2C
Óleo de peixe	Óleo de peixe em doentes com proteinúria ≥ 1 g/dia que persiste, apesar de terapêutica de suporte por 3-6 meses	2D
Amigdalectomia	Não realizar amigdalectomia	2C

Nota. Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. (2012).

Legenda: grau de recomendação: nível 1 – “recomendado”; nível 2 – “sugerido” e grau de evidência: A – “elevado”; B – “moderado”; C- “baixo”; D – “muito baixo”.

Prognóstico

Estima-se que até 50% dos doentes com Nefropatia IgA têm doença lentamente progressiva que pode evoluir para doença renal terminal (Magistrone et al., 2015). Os restantes doentes têm um curso, habitualmente, benigno e com remissão sintomática (*Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017). Doentes que apresentem fatores de mau prognóstico como creatinina e proteinúria elevadas podem progredir para doença renal terminal, cuja probabilidade é de cerca de 15% a 25% após 10 anos e 20% a 30% após 20 anos de seguimento (Martín-Penagos et al., 2019). Um estudo coorte ao longo de 37 anos, refere que a probabilidade de sobrevivência renal é de 84,3% após 10 anos, 66,6% após 20 anos, 50,5% após 30 anos e 46,6% após 35 anos (Moriyama, 2019).

Como fatores de risco para progressão da doença renal, consideram-se os seguintes dados clínicos: níveis elevados de creatinina sérica (> 1,4 mg/dL), proteinúria superior a 1 g/dia e persistente, hipertensão (> 140/90 mmHg), diminuição da TFG, hematúria microscópica persistente, hiperuricemia e níveis baixos de albumina e de hemoglobina (*Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017; Lai et al., 2016; Magistrone et al., 2015; Moriyama, 2019). A proteinúria parece ser o melhor indicador prognóstico e de avaliação da resposta terapêutica. No entanto, há estudos que consideram a creatinina sérica como o principal fator de gravidade e de risco (Moriyama, 2019).

Existem outros marcadores de mau prognóstico, potencialmente modificáveis, como obesidade (IMC > 25 kg/m²), hipertrigliceridemia e tabagismo. Os fatores de risco não modificáveis são: idade no momento do diagnóstico (superior a 60 anos) e sexo masculino (Lai et al., 2016; *Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy - UpToDate*, 2017).

Adicionalmente, há alterações histológicas que se associam a piores *outcomes*, tais como, glomerulosclerose, hiper celularidade mesangial e endocapilar, presença de crescentes, lesões nos podócitos, fibrose intersticial e atrofia tubular (Lai et al., 2016; Moriyama, 2019). Como já foi referido, existem vários modelos para classificação histopatológica da Nefropatia IgA. Na classificação de Lee, os graus IV e V, que se

associam a proliferação mesangial, glomeruloesclerose, presença de crescentes e alterações tubulointersticiais, apresentam piores taxas de sobrevivência renal. Segundo a classificação de *Haas*, as subclasses III (glomerulonefrite focal proliferativa) com presença de crescentes, IV (glomerulonefrite difusa proliferativa) e V (glomerulonefrite crónica avançada) têm piores prognósticos (Yu & Chiang, 2014). Finalmente, considerando a classificação de Oxford, S1 e T são preditores de piores *outcomes*, E1 e C1 têm pior prognóstico se o doente não estiver a fazer imunossupressão e C2 relaciona-se com um maior risco de progressão da doença, mesmo com a realização de imunossupressão (Gowrishankar et al., 2019; Lafayette & Kelepouris, 2018).

Foi criada uma ferramenta, baseada num estudo chinês, para calcular o risco estimado da progressão para doença renal terminal. Esta “calculadora” é conhecida como “IgA Nephropathy Progression Calculator (IgANPC)” e assenta em quatro critérios: TFG, hemoglobina, albumina sérica e pressão arterial sistólica (Martín-Penagos et al., 2019; Xie et al., 2012). A partir da IgANPC, obtém-se um *score* que permite classificar o risco de progressão como, baixo (*score* < - 0,887), médio (*score* entre - 0,887 e 0,993) ou alto (*score* > 0,993). No entanto, este instrumento de predição necessita de mais estudos e de validação, na população em geral, para melhor perceber a sua aplicabilidade (Martín-Penagos et al., 2019).

Conclusão

A Nefropatia IgA é uma patologia de grande relevância na área da nefrologia, pois corresponde, globalmente, à glomerulopatia primária mais frequente e, apesar de poder afetar pessoas de qualquer faixa etária, é mais comum em populações mais jovens. Em alguns doentes pode culminar em doença renal terminal, pelo que é relevante monitorizar a sua atividade e implementar, precocemente, o tratamento.

Os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão totalmente esclarecidos, porém parecem ter uma grande componente autoimune que potencia a formação de imunocomplexos e a sua deposição mesangial. Apesar da existência de novas técnicas e instrumentos, a biópsia renal e a histopatologia, utilizadas por *Berger* para estudar a Nefropatia IgA pela primeira vez, continuam a constituir o único método de confirmação do diagnóstico.

Têm emergido cada vez mais investigações sobre esta patologia, particularmente no que diz respeito ao seu tratamento. No entanto, grande parte dos estudos já existentes sobre esta temática não obtiveram os resultados expectáveis. Relativamente à imunossupressão, diversos fármacos têm sido experimentados, porém, até agora, não apresentaram efeitos benéficos adicionais significativos, comparativamente com a realização de terapêutica de suporte, sendo que alguns provocaram efeitos adversos, inclusivamente graves. Esta dificuldade em encontrar imunossupressores eficazes, poderá levantar a questão sobre a pertinência da imunidade na fisiopatologia desta doença, desafiando a comunidade científica a uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos da Nefropatia IgA e a um reconhecimento de outras possíveis linhas terapêuticas.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor Edgar Almeida, por ter aceitado, de forma célere e recetiva, este tema para a minha tese e por me ter guiado ao longo desta nova caminhada.

Agradeço também aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional, compreensão e colaboração nos momentos de maior estudo e dedicação ao trabalho em questão. Também não posso deixar de agradecer aos meus amigos mais próximos pelos conselhos, disponibilidade e constante motivação.

Bibliografia

- Al Hussain, T., Hussein, M. H., Al Mana, H., & Akhtar, M. (2017). Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Advances in Anatomic Pathology*, 24(1), 56–62.
<https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000134>
- Chan, T. M. (2018). Corticosteroids in the treatment of IgA nephropathy: Any light beyond the clouds of confusion? *Postgraduate Medical Journal*, 94(1113), 371–373. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135239>
- Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy—UpToDate*. (2020). https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-iganephropathy?search=iga%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~90&usage_type=default&display_rank=1
- Duan, S.-W., Mei, Y., Liu, J., Chen, P., Li, P., Chen, Y.-Z., Lin, S.-P., Zhang, X.-G., Liu, J.-N., Sun, X.-F., Xie, Y.-S., Cai, G.-Y., Liu, S.-W., Wu, J., & Chen, X.-M. (2019). Predictive Capabilities of Three Widely Used Pathology Classification Systems and a Simplified Classification (Beijing Classification) in Primary IgA Nephropathy. *Kidney and Blood Pressure Research*, 44(5), 928–941.
<https://doi.org/10.1159/000500459>
- Fabiano, R. C. G., Pinheiro, S. V. B., & Simões e Silva, A. C. (2016). Immunoglobulin A nephropathy: A pathophysiology view. *Inflammation Research*, 65(10), 757–770.
<https://doi.org/10.1007/s00011-016-0962-x>
- Feehally, J. (2017). Immunosuppression in IgA Nephropathy: Guideline Medicine Versus Personalized Medicine. *Seminars in Nephrology*, 37(5), 464–477.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.019>

- Feehally, J., & Cameron, J. S. (2011). IgA Nephropathy: Progress Before and Since Berger. *American Journal of Kidney Diseases*, 58(2), 310–319. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.024>
- Feehally, J., Levy, M., & Monteiro, R. C. (2011). Jean Berger (1930–2011). *Kidney International*, 80(5), 437–438. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.239>
- Ferrer, F., Oliveira, N., Lopes, K., Figueiredo, A., Maia, P., & Carreira, A. (2008). Proteinúria: Como valorizar o seu significado. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 24(2), 235–247. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v24i2.10479>
- Fiorentino, M., Bolignano, D., Tesar, V., Pisano, A., Biesen, W. V., D'Arrigo, G., Tripepi, G., Gesualdo, L., & Group, O. behalf of the E.-E. I. W. (2016). Renal Biopsy in 2015—From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *American Journal of Nephrology*, 43(1), 1–19. <https://doi.org/10.1159/000444026>
- Floege, J., & Amann, K. (2016). Primary glomerulonephritides. *The Lancet*, 387(10032), 2036–2048. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00272-5)
- Gowrishankar, S., Gupta, Y., Vankalakunti, M., Gowda, K. K., Kurien, A. A., Jansi Prema, K., Seethalekshmy, N., & Yesodharan, J. (2019). Correlation of Oxford MEST-C Scores With Clinical Variables for IgA Nephropathy in South India. *Kidney International Reports*, 4(10), 1485–1490. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.013>
- Hogan, J. J., Mocanu, M., & Berns, J. S. (2016). The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2), 354–362. <https://doi.org/10.2215/CJN.05750515>
- IgA Nephropathy: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology*. (2020). <https://emedicine.medscape.com/article/239927-overview#a6>

- Khanna, R. (2011). Clinical Presentation & Management of Glomerular Diseases: Hematuria, Nephritic & Nephrotic Syndrome. *Missouri Medicine*, 108(1), 33–36.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter., Suppl.*, 2, 139–274.
- Lafayette, R. A., & Kelepouris, E. (2018). Immunoglobulin A Nephropathy: Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment. *American Journal of Nephrology*, 47(1), 43–52. <https://doi.org/10.1159/000481636>
- Lai, K. N. (2012). Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, 8(5), 275–283. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.58>
- Lai, K. N., Tang, S. C. W., Schena, F. P., Novak, J., Tomino, Y., Fogo, A. B., & Glassock, R. J. (2016). IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.1>
- Lopes, M. S. C., Magalhães, C. F., Neves, D. A., Abreu, J. S., Pereira, M., Reis, P. D., & Gameiro, T. (2018). Hematúria microscópica: Abordagem no âmbito dos cuidados de saúde primários. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 34(5), 327–333. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v34i5.11774>
- Luciano, R. L., & Moeckel, G. W. (2019). Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(3), 404–415. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.011>
- Lv, J., Zhang, H., Wong, M. G., Jardine, M. J., Hladunewich, M., Jha, V., Monaghan, H., Zhao, M., Barbour, S., Reich, H., Cattran, D., Glassock, R., Levin, A., Wheeler, D., Woodward, M., Billot, L., Chan, T. M., Liu, Z.-H., Johnson, D. W., ... TESTING Study Group. (2017). Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in

- Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(5), 432–442. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9362>
- Magistrioni, R., D'Agati, V. D., Appel, G. B., & Kiryluk, K. (2015). New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney International*, 88(5), 974–989. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.252>
- Martín-Penagos, L., Benito, A., Oviedo, M. V., López del Moral Cuesta, C., Martín López, J., Gómez Román, J., López-Mejías, R., Fernandez-Fresnedo, G., Ruíz San Millán, J. C., & Rodrigo Calabia, E. (2019). Is it possible to predict the evolution of IgAN? Validation of the IgA nephropathy progression calculator and its relationship with MEST-C score in our population. *Nefrología (English Edition)*, 39(5), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.002>
- McGrogan, A., Franssen, C. F. M., & de Vries, C. S. (2011). The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(2), 414–430. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665>
- Mechanisms of glomerular crescent formation—UpToDate.* (2020). https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-glomerular-crescent-formation?search=Mechanisms%20of%20glomerular%20crescent%20formatio&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1
- Monteiro, R. C. (2018). Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14, S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.004>

- Moriyama, T. (2019). Clinical and histological features and therapeutic strategies for IgA nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(9), 1089–1099. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01735-4>
- Mota, P. C. (2005). Indications for renal biopsy. *Acta Médica Portuguesa*, 18(2), 147–151. <https://doi.org/10.20344/amp.1011>
- Mubarak, M. (2018). Updated Oxford classification of IgA nephropathy: Expanding scope of the schema. *Journal of Renal Injury Prevention*, 7(2), 53–55. <https://doi.org/10.15171/jrip.2018.13>
- Pathogenesis of IgA nephropathy—UpToDate.* (2020). https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-iga-nephropathy?search=iga%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=3~90&usage_type=default&display_rank=3
- Pesce, F., & Schena, F. P. (2010). Worldwide distribution of glomerular diseases: The role of renal biopsy registries. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(2), 334–336. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp620>
- Pillebout, E., & Vérine, J. (2016). Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. *Néphrologie & Thérapeutique*, 12(4), 238–254. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.05.005>
- Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Peters, H., Benck, U., Mertens, P. R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J. F. E., Hilgers, R.-D., & Floege, J. (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 373(23), 2225–2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>

- Rauen, T., & Floege, J. (2017). Inflammation in IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 32(12), 2215–2224. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3628-1>
- Roberts, I. S. D. (2014). Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, 10(8), 445–454. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.92>
- Rodrigues, J. C., Haas, M., & Reich, H. N. (2017). IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(4), 677–686. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>
- Rosselli, J. L., Thacker, S. M., Karpinski, J. P., & Petkewicz, K. A. (2011). Treatment of IgA nephropathy: An update. *The Annals of Pharmacotherapy*, 45(10), 1284–1296. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q122>
- Schena, F. P., & Nistor, I. (2018). Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in Nephrology*, 38(5), 435–442. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.013>
- Selvaskandan, H., Cheung, C. K., Muto, M., & Barratt, J. (2019). New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(5), 577–588. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01700-1>
- Stahl, R. A., & Hoxha, E. (2016). Glomerulonephritis. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(13), 960–968. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107410>
- Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., Moldoveanu, Z., Herr, A. B., Renfrow, M. B., Wyatt, R. J., Scolari, F., Mestecky, J., Gharavi, A. G., & Julian, B. A. (2011). The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(10), 1795–1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>

- The kidney biopsy—UpToDate.* (2020). <https://www.uptodate.com/contents/the-kidney-biopsy?csi=e21a4a15-61aa-4afe-b415-d02b962984f6&source=contentShare#H3230406185>
- Treatment and prognosis of IgA nephropathy—UpToDate.* (2017). https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-iga-nephropathy?search=iga%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=2~90&usage_type=default&display_rank=2
- Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D. C., Cook, H. T., Coppo, R., Haas, M., Liu, Z.-H., Roberts, I. S. D., Yuzawa, Y., Zhang, H., Feehally, J., Alpers, C. E., Asunis, A. M., Barbour, S., Becker, J. U., Ding, J., Espino, G., Ferrario, F., Fogo, A., ... Zeng, C. (2017). Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: An update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, *91*(5), 1014–1021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>
- Xie, J., Kiryluk, K., Wang, W., Wang, Z., Guo, S., Shen, P., Ren, H., Pan, X., Chen, X., Zhang, W., Li, X., Shi, H., Li, Y., Gharavi, A. G., & Chen, N. (2012). Predicting Progression of IgA Nephropathy: New Clinical Progression Risk Score. *PLOS ONE*, *7*(6), e38904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038904>
- Yang, Y., Zhang, Z., Zhuo, L., Chen, D.-P., & Li, W.-G. (2018). The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chinese Medical Journal*, *131*(6), 731–735. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.226906>
- Yel, L. (2010). Selective IgA Deficiency. *Journal of Clinical Immunology*, *30*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9357-x>

- Yeo, S. C., Cheung, C. K., & Barratt, J. (2018). New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *33*(5), 763–777. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3699-z>
- Yim, T., Kim, S.-U., Park, S., Lim, J.-H., Jung, H.-Y., Cho, J.-H., Kim, C.-D., Kim, Y.-L., Han, M.-H., Kim, Y.-J., Choi, J.-Y., & Park, S.-H. (2020). Patterns in renal diseases diagnosed by kidney biopsy: A single-center experience. *Kidney Research and Clinical Practice*, *39*(1), 60–69. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.077>
- Yu, H.-H., & Chiang, B.-L. (2014). Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmunity Reviews*, *13*(4), 556–559. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.030>
- Zhang, Y.-M., & Zhang, H. (2018). Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology*, *23*(S4), 62–67. <https://doi.org/10.1111/nep.13453>
- Zink, C., Ernst, S., Riehl, J., Helmchen, U., Gröne, H.-J., Floege, J., & Schlieper, G. (2019). Trends of renal diseases in Germany: Review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clinical Kidney Journal*, *12*, 795–800. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz023>