

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Breno Aquino Ribeiro

PROCESSO Nº.: 500306450202081302099

CÂMARA/VARA: Unidade Jurisdicional da Comarca de Curvelo

COMARCA: Curvelo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: L. A. B.

IDADE: 36 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Ciclosporina

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: N04

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Requerente portadora de GLOMERULOPATIA DA IGA, evoluindo com SÍNDROME NEFRÓTICA CORTIÇO-RESISTENTE e, em razão disso, necessita da CONVERSÃO IMEDIATA DA TERAPIA PARA CICLOSPORIN.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 34.294

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002416

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Requer informações acerca da doença de que é acometida a autora (GLOMERULOPATIA DA IGA evoluindo com SÍNDROME NEFRÓTICA CORTIÇO-RESISTENTE), bem como se os medicamentos mencionados na inicial são os únicos indicados para o tratamento da(s) moléstia(s). Em caso negativo, quais os medicamentos similares recomendados. Informe-se, ainda, as formas de tratamento da patologia.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a relatórios médicos apresentados, datados de 25/05/2020 e 26/05/2020, trata-se de LAB, **36 anos**, com quadro de **proteinúria nefrótica secundária a glomerulopatia da IGA. Tentativa de tratamento com prednisona, mas apresentou-se cortico-resistente. Necessita de conversão imediata para ciclosporina.**

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada pela presença de

proteinúria maciça, com níveis de excreção urinária > 3g/24 h, edema periférico, hipoproteinemia com albumina < 3,5g/dl, dislipidemia e sedimento urinário com poucas células e cristais. Decorre de lesão estrutural do rim, secundária à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e interstício renal que, associado a alterações da hemodinâmica glomerular, a secreção de citocinas e a fatores de crescimento, resulta em glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas. Acomete tanto adultos quanto crianças, podendo ser primária ou secundária, sendo a forma primária ou idiopática a mais frequente. A forma primária em geral decorre de doenças renais como a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulonefrite por IgA (SNIgA). A forma secundária, nos adultos acomete 20%-25% dos casos sendo resultante de diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros.

É uma doença que cursa com uma série de complicações. Está relacionada com aumento do risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo. Nas fases iniciais da SN, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda. Pacientes que não respondem ou não utilizam os protocolos de tratamento específicos da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos em “estado nefrótico” sob risco de desenvolver tais complicações. Outras complicações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição, alteração endócrinas, distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência renal crônica e infecções (peritonite espontânea, infecções cutâneas e pneumonia). Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa renal, pulmonar e de membros inferiores são vistas em até 40% dos pacientes adultos, podendo também ocorrer a trombose arterial com acidente vascular

cerebral isquêmico complicação de alta morbimortalidade. **Na fase crônica, outras complicações podem ocorrer, sendo a mais grave a evolução para insuficiência renal crônica (IRC), por não resposta ao tratamento imunossupressor, progressão da doença glomerular e dano crônico renal irreversível, com doença renal crônica terminal (DRCT) e necessidade de terapia de substituição de função renal. O curso para IR pode se dar de forma aguda (IRA) ou IRC em função da evolução progressiva da doença renal intrínseca.** Como causa de IRA destaca-se a hipovolemia. **A evolução para IRC depende do tipo histológico da doença primária renal e da resposta ao tratamento. Em torno de 50% dos pacientes com GESF ou GNMP evoluem para IRC em 10 anos, havendo ainda a possibilidade de recorrência nos pacientes submetidos a transplante renal. Nos casos de GNMI, observa-se remissão espontânea em 20%-30% dos casos e outros 20%-40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos. O tipo AGM raramente evolui para IRC progressiva. A nefropatia de IgA pode progredir à insuficiência renal crônica e 25-30% dos pacientes incorporam a doença renal da fase final dentro de duas décadas. Independentemente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica (> de 3,5 g/dia) têm risco 35% maior de evoluir para IRC em 2 anos se comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (< 2,0 g/dia), e a DRTC pode desenvolver-se lentamente em 20-30% em 10 a 20 anos.**

Seu diagnóstico é feito por critérios clínicos, laboratoriais e por exame histopatológico de material de biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos como síndrome nefrótica secundária. O edema é o sintoma mais característico, inicialmente insidioso, que evolui para edema generalizado anasarca, incluindo edema pleural, ascite e derrame pleural. Na fase inicial, algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns, como perda aguda da função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções. Os achados laboratoriais incluem proteinúria maciça, com excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal/24 horas ou

acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas, **hipoproteïnemia com albumina < 3,5g/dl, dislipidemia com elevação dos níveis de colesterol total ou de baixa densidade (LDL) ou de triglicerídios, sedimento urinário com poucas células e cristais e punção biópsia renal percutânea** para exame histopatológico que define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico. **Na SN por IGA a manifestação mais comum é a hematúria macroscópica.**

O tratamento da SN consiste de medidas gerais e de medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença primária renal. As medidas gerais incluem restrição de sal, padronização da ingestão proteica e restrição hídrica de acordo com a clínica e estágio da doença. O controle do peso diário e a medida do volume urinário de 24 horas são medidas simples e muito efetivas para avaliar a diminuição do volume corporal e a resposta ao tratamento. A elevação dos membros inferiores no repouso é útil. Também é importante evitar agentes nefrotóxicos, como anti-inflamatórios, descongestionantes, anfetaminas, esteróides, cocaína, álcool, tabaco e contrastes iodados e ajustar a dose de antibiótico. O uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) para redução da proteinúria, de IECA e dos bloqueadores do receptor 1 da angiotensina II (BRAs) como terapia de primeira escolha para controle da hipertensão, de estatinas para dislipidemia e de anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos. Nos pacientes com SN tipo IGA não há tratamento específico; embora tenham sido investigadas diversas abordagens, nenhuma delas tem-se mostrado realmente efetiva a longo prazo. O tratamento deve ser individualizado, considerando o quadro clínico, a lesão histológica e a presença de fatores de risco para progressão. Está recomendado o uso de IECA para redução da proteinúria. O valor da imunossupressão é amplamente discutido. Quando os IECA e/ou BRA não forem efetivos e persistir proteinúria $\geq 1\text{g/dia}$, inclusive em caso de SN, com função

renal normal, ou naqueles em que a **biópsia renal** mostrar **lesões histológicas agudas importantes**, ou em **pacientes com SN**, há **indicação de corticóide**. Estudos mostram que o uso de corticóides **diminui a proteinúria (evidência Grau B)**, mas ainda não está **comprovado se previne a progressão a longo prazo (Grau C)**. Na presença de **função renal alterada**, com **indícios de evolução progressiva**, não há nenhuma conclusão definitiva se o **tratamento precoce com outros imunossuppressores confirma alguma vantagem**, mas seu uso pode ser racional quando iniciado precocemente: **prednisona + ciclofosfamida por 3 meses, substituída por azatioprina 1,5 mg/kg/dia até completar 2 anos) (Grau B)**. Naqueles com forma rapidamente progressiva com crescentes e/ou lesões necrotizantes focais que cursarem com recaídas frequentes ou resistência a corticoterapia, a literatura recomenda o uso de ciclofosfamida, inibidores da calcineurina como o **tracolumus e ciclosporina**, ou **rituximabe para induzir a remissão subsequente**. Estudos **correspondentes** relacionados ao tacrolimus, micofenolato de mofetil, azatioprina, mizoribina e leflunomida **ainda são escassos demais para tirar conclusões finais**.

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) o **manejo da síndrome nefrótica em adulto é previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCTD)**. O **manejo visa a melhora dos sintomas e sinais do “estado nefrótico”, da proteinúria, com remissão total ou parcial, e a prevenção da IRA ou IRC**. Os corticóides constituem opção terapêutica de primeira linha na síndrome nefrótica. Os pacientes podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis ou resistentes ao corticosteroide. **Em pacientes com síndrome nefrótica tipo IGA, ainda existem muitas controvérsias em relação a medidas terapêuticas específicas**. Mais recentemente, tratamentos direcionados a alvos específicos definidos em estudos de sua patogênese têm apresentado resultados promissores. **Recomenda-se tratamento de longo prazo com agentes antiprotéicos**

não imunológicos, que são, capazes de reduzir parcialmente a perda proteica. Estudos em adultos mostram que este tipo de intervenção pode prolongar a sobrevida renal. Entre os agentes antiproteinúricos destacam-se os IECA, como o enalapril, e BRA, como o losartana. A corticoterapia é recomendada com prednisona em pacientes com proteinúria persistentemente $\geq 1\text{g}/\text{dia}$, apesar de 3–6 meses de cuidados de suporte otimizados, inclusive IECA ou BRA e controle de pressão arterial, e taxa de filtração glomerular (TFG) $<50\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. **Caso de SN por IgA com padrão de AGM, o uso de ciclofosfamida e ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes, resistência, dependência ou efeitos colaterais com o tratamento com prednisona em dose máxima de até 15 mg/dia. O critério de cortico-resistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas. O uso desses imunossupressores na cortico-resistência ou cortico-dependência tem baixo nível de evidência a seu favor, mas pode ser justificado diante da tendência de progressão para IRC na ausência de controle da síndrome nefrótica. A dependência a ciclosporina é frequente.**

Conclusão: trata-se de paciente de 36 anos, com proteinúria nefrótica secundária a glomerulopatia da IGA. Tentativa de tratamento com prednisona, mas evolui cortico-resistência. Necessita de conversão imediata para ciclosporina.

A SN é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, com níveis de excreção urinária $>3,5\text{g}/24\text{ h}$, edema periférico, hipoproteinemia com albumina $<3\text{g}/\text{dl}$, dislipidemia e sedimento urinário com poucas células e cristais. Apresenta forma primária e secundária, sendo glomerulonefrite por IgA (SNIgA) uma das formas primárias. Seu tratamento da consiste de medidas gerais e de medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença primária renal. O tratamento deve ser individualizado, considerando o quadro clínico, a lesão histológica e a presença de fatores de risco para progressão.

Está recomendado o uso de IECA para redução da proteinúria. O valor da imunossupressão é amplamente discutido e inclui corticoterapia e imunossupressores. Naqueles que cursarem com recaídas frequentes ou resistência a corticoterapia, a literatura recomenda o uso de ciclofosfamida, inibidores da calcineurina como o tacrolimus e ciclosporina, tipo AGM está recomendado o uso de prednisona até total remissão da proteinúria, e repetição de novos ciclos de corticoterapia em caso de recaídas. Naqueles que cursarem com recaídas frequentes ou resistência a corticoterapia, a literatura recomenda o uso de ciclofosfamida, inibidores da calcineurina como o tacrolimus e ciclosporina, ou rituximabe para induzir a remissão subsequente. A literatura também salienta que os estudos correspondentes relacionados ao tacrolimus, micofenolato de mofetil, hormônio adrenocorticotrópico, azatioprina, mizoribina e Tripterygium wilfordii ainda são escassos demais para tirar conclusões finais. O PCDT da síndrome nefrótica prevê o uso de corticóides, ciclosporina e ciclofosfamida em caso que não respondem ou que apresentem efeitos colaterais a corticoterapia.

Conforme o PCDT da SN primária de adultos, o uso de imunossupressores, ciclofosfamida e ciclosporina está indicado na SN por IgA com padrão de AGM, nas recidivas frequentes, resistência, dependência ou efeitos colaterais com o tratamento com prednisona. O critério de cortico-resistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas. O uso desses imunossupressores na cortico-resistência ou cortico-dependência tem baixo nível de evidência a seu favor, mas pode ser justificado diante da tendência de progressão para IRC na ausência de controle da síndrome nefrótica. A dependência a ciclosporina é frequente.

No caso concreto, a justificativa de solicitação do paciente tem previsão de droga estabelecida no PCDT do SN primária de pacientes adultos, sendo disponibilizada no pelo CEAF e seu fornecimento uma

questão estritamente relacionada à gestão da assistência a saúde pública; que foge à finalidade do NATJUS – TJMG.

IV - REFERÊNCIAS:

1- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde, Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Síndrome nefrótica primária em adultos. Brasília, 2020. 184p. Disponível em: http://www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_SindromeNefrotica_FINAL_512_2020.pdf.

2- Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, Samuels JA, Molony DA, Schena FP, Strippoli GFM. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2020, Issue 3. Art. No.: CD003965. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003965.pub3/epdf/full>.

3- Tratamento da Nefropatia por IgA. **J Bras Nefrol**. 2005;27(2 suppl. 1):18-21. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v27n2s1a08.pdf

4- Lai KN, Leung JCK, Tang SCW. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *F1000 Research*. 2016;5:1-9.

5- Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2019, Issue 11. Art. No.: CD003594. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003594.pub6/epdf/full>.

6- Liu , Xiao J, She X, has G, Chen Q, Zhou J, Wei X. Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016;11:49-56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398283/pdf/etm-17-04-2877.pdf>.

7- Tan J, Dong L, Ye D, Tang Y, Hu T, Zhong Z, Tarun P, Xu Y, Quin W. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: A network meta-analysis. **Sci Rep.** 2020;10(6062):1-11. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63170-w.pdf>.

V – DATA:

06/10/2021

NATJUS – TJMG