

Fisiopatologia e clínica da Nefropatia por IgA: Uma revisão de literatura

Pathophysiology and clinic of IgA Nephropathy: A literature review

Fisiopatología y clínica de la nefropatía por IgA: Una revisión de la literatura

Recebido: 04/07/2024 | Revisado: 13/07/2024 | Aceitado: 14/07/2024 | Publicado: 16/07/2024

Milena Figueiredo Campos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5628-2205>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: milenaafc@outlook.com.br

Luiza Melgaço Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0069-9176>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: luiza.mmelgaco@gmail.com

Pedro Luccas Leal Contini Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6392-527X>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: pedroluccaslealcontinisanches@gmail.com

Eduarda Naves Gonçalves de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6370-6311>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: dudanaves1@hotmail.com

Caio Antônio Lucena de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6115-5785>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: caiolucena004@gmail.com

Noeme Rocha Pereira Campos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9003-5918>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: noeme_campos@cienciasmedicasmg.edu.br

Aline Lopes Zacarias e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5344-3029>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: aline1lopes@hotmail.com

Luiz Eduardo Alencar de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4795-6192>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: dudualencarsouza@gmail.com

Arthur Augusto Sa Anacleto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7851-6818>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: arthur_anacleto@cienciasmedicasmg.edu.br

Gabriel Starling Costa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9924-2496>
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil
E-mail: gabriel_costa@cienciasmedicasmg.edu.br

Maria Thereza de Oliveira Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4858-0933>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: teteoliveiraa99@gmail.com

Rafaella Uzeloto de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1234-9325>
Universidade São Francisco, Brasil
E-mail: rafaellauzeloto26@gmail.com

Resumo

Introdução: A nefropatia por imunoglobulina A (IgAN) afeta predominantemente crianças e adultos jovens, com clínica influenciada por fatores como etnia e idade. Atualmente, não existem biomarcadores séricos ou urinários confiáveis para o diagnóstico da IgAN, nem um tratamento específico para a condição. Assim, este estudo visa explorar os aspectos da doença renal para preencher lacunas no conhecimento atual. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa acerca da IgAN. Utilizou-se dados das bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library of Medicine (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), a partir do cruzamento dos

descritores “nefropatia por IgA”, “doença renal”, “biomarcadores”, “biópsia” e “manifestações clínicas” para responder à questão formulada através da estratégia PICO. Resultados e discussão: A epidemiologia da IgAN é pouco conhecida, mas sabe-se que é mais prevalente em homens crianças e adultos jovens. A patogênese envolve a produção de uma IgA anômala após gatilhos, como infecções ou exercícios vigorosos, que serão combatidas por autoanticorpos formando imunocomplexos depositados nos glomérulos renais. Isso resulta em alterações histológicas que levarão a variadas manifestações clínicas, principalmente hematuria visível. O diagnóstico definitivo requer biópsia e o prognóstico depende, principalmente, do grau da proteinúria e da função renal remanescente. O tratamento atual envolve medidas de suporte para controle da pressão arterial e da proteinúria, com a imunossupressão sendo considerada em casos graves. Conclusão: Ainda existem conflitos acerca de patologia e do tratamento da IgAN. Por isso, são necessários mais estudos para esclarecer os melhores manejos clínicos e os fatores de risco para a condição.

Palavras-chave: Nefropatia por IgA; Doença renal; Biomarcadores; Biópsia; Manifestações clínicas.

Abstract

Introduction: Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) predominantly affects children and young adults, with clinical presentation influenced by factors such as ethnicity and age. Currently, there are no reliable serum or urinary biomarkers for diagnosing IgAN, nor is there a specific treatment for the condition. Therefore, this study aims to explore aspects of renal disease to address current knowledge gaps. **Methodology:** This is an integrative review on IgAN. Data were gathered from the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and the National Library of Medicine (PubMed), using the intersection of the keywords "IgA nephropathy," "renal disease," "biomarkers," "biopsy," and "clinical manifestations" to address the question formulated through the PICO strategy. **Results and Discussion:** The epidemiology of IgAN is poorly understood, but it is known to be more prevalent in males, children, and young adults. The pathogenesis involves the production of anomalous IgA following triggers such as infections or vigorous exercise, which are targeted by autoantibodies forming immune complexes deposited in the renal glomeruli. This leads to histological changes that manifest in various clinical presentations, primarily visible hematuria. Definitive diagnosis requires biopsy, and prognosis depends primarily on the degree of proteinuria and remaining renal function. Current treatment involves supportive measures for blood pressure and proteinuria control, with immunosuppression considered for severe cases. **Conclusion:** There are still controversies regarding the pathology and treatment of IgAN. Thus, further studies are needed to clarify optimal clinical management and risk factors for the condition.

Keywords: IgA nephropathy; Renal disease; Biomarkers; Biopsy; Clinical manifestations.

Resumen

Introducción: La nefropatía por IgA (IgAN) afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, y su presentación clínica está influenciada por factores como la etnia y la edad. Actualmente, no existen biomarcadores séricos o urinarios confiables para el diagnóstico de IgAN, ni un tratamiento específico para esta condición. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo explorar los aspectos de la enfermedad renal para abordar las lagunas en el conocimiento actual. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora sobre IgAN, utilizando datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), la Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO) y la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), mediante la combinación de los descriptores "nefropatía por IgA", "enfermedad renal", "biomarcadores", "biopsia" y "manifestaciones clínicas" para responder a la pregunta formulada según la estrategia PICO. **Resultados y Discusión:** La epidemiología de IgAN es poco conocida, aunque se sabe que es más prevalente en hombres, niños y adultos jóvenes. La patogénesis implica la producción de IgA anómala tras desencadenantes como infecciones o ejercicio vigoroso, que son atacados por autoanticuerpos formando complejos inmunes depositados en los glomérulos renales. Esto conduce a cambios histológicos que se manifiestan en diversas presentaciones clínicas, principalmente hematuria visible. El diagnóstico definitivo requiere biopsia y el pronóstico depende del grado de proteinuria y la función renal restante. El tratamiento actual incluye medidas de soporte para el control de la presión arterial y la proteinuria, considerándose la inmunosupresión en casos graves. **Conclusión:** Persisten controversias en cuanto a la patología y tratamiento de IgAN, requiriéndose más estudios para esclarecer el manejo clínico óptimo y los factores de riesgo asociados.

Palabras clave: Nefropatía por IgA; Enfermedad renal; Biomarcadores; Biopsia; Manifestaciones clínicas.

1. Introdução

A nefropatia por imunoglobulina A (IgAN) ou doença de Berger é a glomerulonefrite primária mais comum e uma das principais causas de doença renal crônica (DRC) e doença renal crônica terminal (DRCT), sendo caracterizada, principalmente, por hematuria visível recorrente associada a doença febril em crianças e adultos jovens (Rajasekaran et al., 2021). Sua patogênese ainda não é completamente elucidada, permanecendo dúvidas em relação aos fatores genéticos e

ambientais que a influenciam, mas sabe-se que é uma doença autoimune em que autoanticorpos combatem imunoglobulinas anômalas, formando depósitos de complexos imunológicos nos glomérulos renais (Schimpf et al., 2023; Maixnerova & Tesar, 2020).

Clinicamente, ela varia de anormalidades urinárias assintomáticas com resolução espontânea a glomerulonefrite rapidamente progressiva com insuficiência renal, sendo que em 25% dos casos, aproximadamente, a lesão renal aguda (LRA) gera redução na função renal que não retorna ao nível basal (Floege et al., 2021). Em casos de hematúria microscópica persistente ou proteinúria de descoberta recente, os pacientes devem ser encaminhados para consulta com nefrologista, que determinará a necessidade de biópsia e o melhor tratamento individualizado, visto que o curso da doença pode variar desde remissão rápida a insuficiência renal terminal, o que determina necessidade de diálise ou transplante (Haaskjold & Knoop, 2022).

Para o diagnóstico da IgAN, é necessária biópsia renal, visto que não existem biomarcadores séricos ou de urina que determinam, com propriedade, a presença ou não da nefropatia (Selvaskandan et al., 2020). Após diagnosticados, o prognóstico dos pacientes pode ser determinado de acordo com fatores de risco clínicos, que incluem hipertensão, taxa de filtração glomerular (TFG) e grau de proteinúria, e com os achados histológicos de acordo com a Classificação de Oxford de Nefropatia por IgA. Diante disso, há a determinação do suporte mais adequado de forma individualizada, sendo a imunossupressão com corticosteroides indicada para pacientes com proteinúria persistente maior que 1g/dia após 3 a 6 meses de tratamento de suporte e TFG maior que 50ml/min/1,73m² (Maixnerova & Tesar, 2020).

O tratamento imediato se concentra em medidas de suporte para a LRA, com objetivo de retardar a progressão da doença e um declínio adicional da função renal, sendo a imunossupressão com corticosteroides controversa devido ao risco de toxicidade e, por isso, usada em situações específicas e com extrema cautela (Floege et al., 2021). Pacientes de baixo risco, com poucas anormalidades urinárias, sem declínio na TFG, sem hipertensão e sem atividade histológica não necessitam de tratamento, somente de acompanhamento a longo prazo. Mas, aqueles que apresentarem proteinúria maior que 0,5g/dia e/ou hipertensão ou TFG reduzida devem ter o tratamento de suporte iniciado, visando o controle da pressão e a redução da proteinúria, com conseqüente preservação da TFG (Maixnerova & Tesar, 2020).

Tendo em vista as altas taxas de morbidade e mortalidade associadas à IgAN, além do fato de ser a glomerulonefrite primária mais comum em todo o mundo, faz-se necessário que novas opções terapêuticas e novos métodos diagnósticos mais específicos e menos invasivos que a biópsia renal sejam desenvolvidos. Por isso, este artigo busca reunir informações atuais acerca dos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, prognósticos e terapêuticos da nefropatia por IgA para fomentar a discussão de tal condição.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (de Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como a nefropatia por IgA se desenvolve e como se apresenta na clínica?”. Nela, observa-se o P: “Pessoas com nefropatia por IgA”; I: Não se aplica; C: “Pessoas sem doenças renais”; O: “Aspectos clínicos e fisiopatológicos da nefropatia por IgA”.

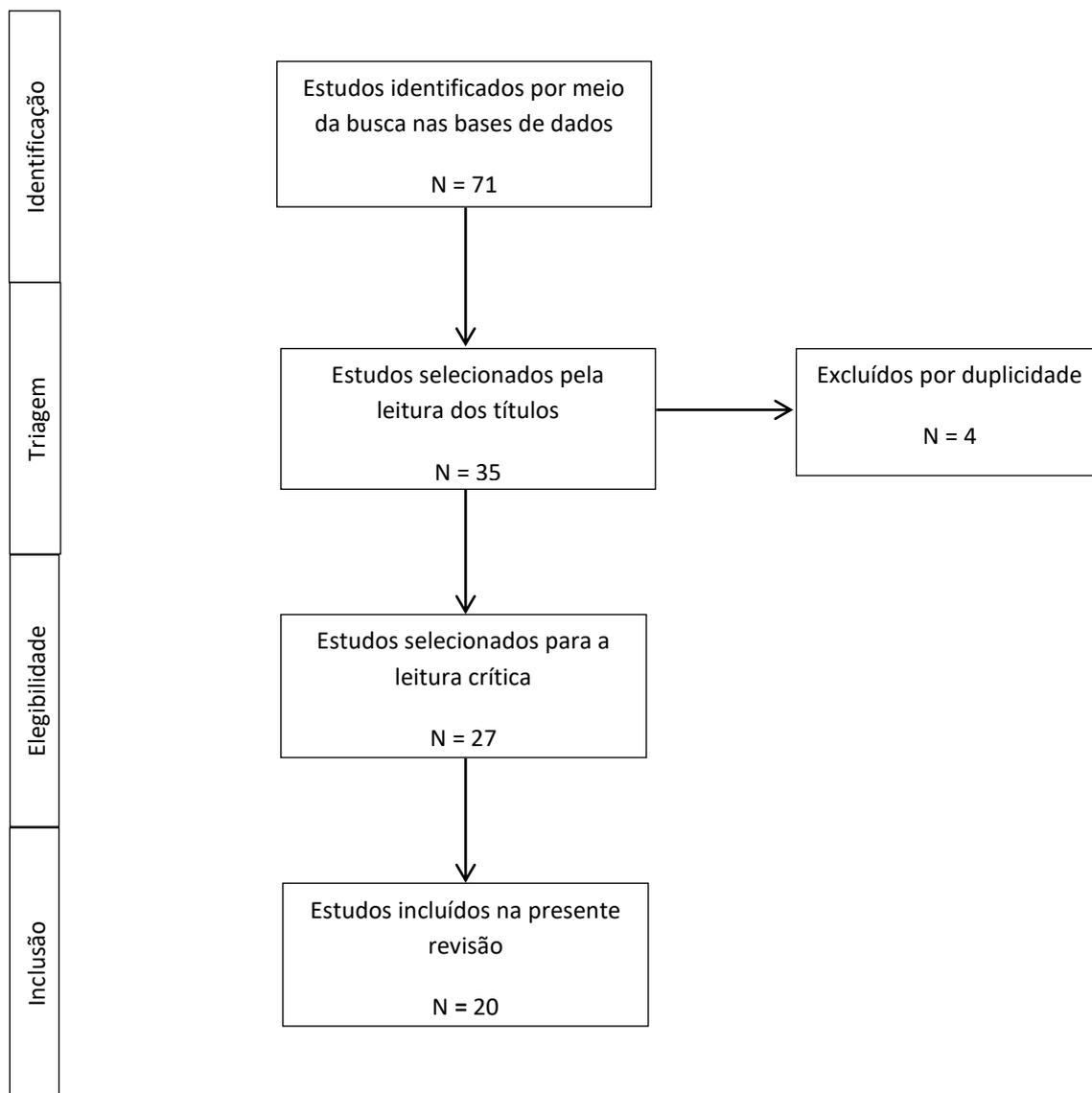
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: nefropatia por IgA, doença renal, biomarcadores, biópsia e manifestações clínicas. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2019 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque nos aspectos da nefropatia por IgA, portanto, foram excluídos por não obedeceram ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 71 artigos foram selecionados e 36 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 7 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

Em síntese, no Quadro 1, observa-se a descrição dos principais trabalhos utilizados nesta revisão e os achados relevantes em relação à Nefropatia por IgA ou Doença de Berger. Posteriormente, a discussão foi dividida em tópicos que abordam a epidemiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico, o prognóstico, as manifestações clínicas e os manejos da condição.

Quadro 1 – Síntese dos principais artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa.

Autoria	Título	Achados Relevantes
Rajasekaran et al., 2021	IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease	A base da nefropatia por IgA é considerada autoimune, como resultado da formação de imunocomplexos compostos por IgA e IgG que se depositam no mesângio dos glomérulos renais, causando inflamação local que pode resultar em fibrose e perda da função renal.
Floege et al., 2021	Current treatment of IgA nephropathy. <i>Seminars in immunopathology</i>	O objetivo terapêutico comum a todos os pacientes com nefropatia por IgA é o retardamento da progressão da doença, sendo o controle da hipertensão e da proteinúria essenciais, já que são fatores que impactam diretamente o curso da condição.

Pitcher et al., 2023	Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy	A coorte inglesa identificou que a maior parte dos pacientes diagnosticados com nefropatia por IgA tende a progredir com insuficiência renal ao longo da vida. Assim, foi estabelecida a meta de declínio da TFG em menos que 1ml/min/1,73m ² /ano, o que não é atingido pelos fármacos utilizados no manejo atual da condição e, portanto, outros métodos devem ser encontrados para atingir tal meta, como limiar menor para biópsia, permitindo diagnóstico e tratamento precoces.
Haaskjold & Knoop, 2022	IgA-nefropati	Apesar de a nefropatia por IgA ser conhecida a mais de 50 anos, a compreensão acerca da sua fisiopatologia é ainda limitada e não existe tratamento específico para a condição além da terapia de suporte. Para o prognóstico, em 2019, foi desenvolvida a ferramenta internacional de predição de IGAN (IIGAN-PT), que combina achados histológicos e fatores de risco clínicos, sendo útil na seleção de pacientes para estudos clínicos e na escolha da imunossupressão.
Reich & Floege, 2022	How I Treat IgA Nephropathy	Existem evidências que apoiam o uso de corticosteroides na nefropatia por IgA, porém o aconselhamento deve ser cuidadoso devido ao potencial de toxicidade e ainda não existem ferramentas para identificar os pacientes que seriam melhor beneficiados pela imunossupressão.
Maixnerova & Tesar, 2020	Emerging Modes of Treatment of IgA Nephropathy	Pacientes de risco intermediário, com proteinúria persistente ao tratamento e TFG em declínio, são indicados para a imunossupressão com corticosteroides, enquanto pacientes de alto risco, com rápida diminuição da TFG e glomerulonefrite crescente, devem ser tratados, além do tratamento de suporte, com imunossupressão combinada, com corticosteroides e ciclofosfamida.
Selvaskandan et al., 2020	Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management	O diagnóstico e o prognóstico da nefropatia por IgA ainda dependem da biópsia renal, sendo os marcadores mais valiosos para informações prognósticas as características histológicas da biópsia, a TFG, a proteinúria e a hipertensão. Assim, qualquer novo biomarcador estudado deve mostrar valor adicional em relação aos já utilizados para ser validado.
Li et al., 2023	Identifying potential biomarkers for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy based on bioinformatics analysis	O estudo identificou que patógenos que lesaram a barreira da mucosa intestinal desencadearam uma produção aumentada de IgA1 polimérico glicosilado, que foi liberado na corrente sanguínea e depositado nos glomérulos, o que colocou o rim como espectador inocente na nefropatia por IgA.
Tortajada et al., 2019	The role of complement in IgA nephropathy	Pacientes geneticamente predispostos respondem anormalmente a patógenos comuns, o que leva a uma superprodução de autoanticorpos com características que reconhecem IgA1 deficientes em galactose e formam imunocomplexos circulantes que atravessam o endotélio glomerular, depositam no mesângio e desencadeiam uma resposta inflamatória com produção de citocinas e ativação do complemento.
Medjeral-Thomas et al., 2021	Complement activation in IgA nephropathy	Não se sabe ao certo como as alterações na IgA1, a produção de autoanticorpos e a deposição de complexos imunes nos glomérulos determinam o amplo espectro clínico da IGAN, o que sugere uma diferente patogênese para cada subtipo da doença, que poderia ser influenciado, por exemplo, pelas vias autoimunes e pró-inflamatórias em diferentes extensões.
Bharati & Jhaveri, 2023	Prognosis of IgA Nephropathy: A Lifetime Story	A proteinúria tem sido utilizada como ponto final da nefropatia por IgA, sendo observado que a meta de declínio do tratamento < 1g/dia parece estar associada com resultados favoráveis, enquanto pacientes com proteinúria elevada apresentam piores resultados renais a longo prazo.
Cheung & Barratt, 2019	Biomarkers to Predict Progression in IgA Nephropathy	A heterogeneidade epidemiológica e clínica da IGAN demonstra que ela pode não ser uma doença única, o que é enfatizado pelas diferenças marcantes observadas nos cursos clínicos entre diferentes grupos étnicos. Porém, as vias fisiopatológicas variadas parecem convergir para um mesmo padrão histológico de lesão que, atualmente, determina a nefropatia por IgA, sendo, na verdade, doenças distintas.
Gutiérrez et al., 2020	A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges	Hematuria macroscópica e proteinúria após uma infecção no trato respiratório superior podem ser uma das formas típicas de apresentação, principalmente em crianças e fases iniciais em adultos, podendo a apresentação clínica variar de acordo com a idade, assim como a gravidade das apresentações.

Fonte: Autores (2024).

3.1 Epidemiologia

A nefropatia por IgA ou Doença de Berger é a forma mais comum de glomerulonefrite primária, com prevalência aproximada de 2,5 a cada 100.000 habitantes, sendo maior em pessoas de ascendência do leste asiático e em europeus e, relativamente, rara em indivíduos de ascendência africana subsaariana, o que poderia ser explicado devido a maior representação de europeus e asiáticos em estudos e pela falta de acesso à biópsia nas populações africanas (Schimpf et al., 2023; Rajasekaran et al., 2021; Zhong & Ding, 2023; Kiryluk et al., 2023). Ao encontro disso, em estudos nacionais, através da análise dos resultados de biópsias renais, foi relatada uma incidência de 51,2% de nefropatia por IgA em crianças e adolescentes chineses, 20% em crianças europeias com doenças glomerulares e 25% em crianças japonesas (Zhong & Ding, 2023).

Essa condição afeta mais homens que mulheres, com proporção de 2:1, e é, geralmente, iniciada na idade adulta jovem e diagnosticada antes dos 40 anos de idade, sendo a expectativa de vida para os pacientes entre 70 e 85 anos (Tashakkorinia et al., 2021; Haaskjold & Knoop, 2022; Pitcher et al., 2023). Tangente a isso, de acordo com um estudo amostral em Hong Kong, 11% de todos os pacientes com nefropatia por IgA eram menores de 16 anos de idade, o que condiz com estudos epidemiológicos chineses que evidenciaram uma taxa de 10,6% de nefropatia por IgA entre crianças de 6 a 15 anos com exames de urina anormais, incluindo hematúria microscópica ou hematúria macroscópica com proteinúria leve, bem como uma variável entre 16 a 36% de nefropatia por IgA como causa de glomerulonefrite primária nessa faixa etária (Zhong & Ding, 2023).

Pouco se sabe sobre os fatores de risco diretamente influentes na IgAN, sendo pontuados em alguns estudos a hipertensão, a obesidade e o tabagismo. Entretanto, mesmo que mas alguns estudos já tenham demonstrado que pacientes obesos diagnosticados com a nefropatia desenvolvem características clínicas mais graves, com maior risco para progredirem para DRC, as evidências epidemiológicas disponíveis não colocam a obesidade como fator de risco isolado para IgAN. Ademais, apesar de a obesidade não ser um fator de risco direto e independente para IgAN, geralmente, ela está associada a outras condições, como hipertensão, hipertrigliceridemia e síndrome metabólica, que são fatores de risco para lesões renais, portanto, a obesidade associada a fatores de risco comuns, pode agravar a progressão da nefropatia (Wang et al., 2023).

3.2 Fisiopatologia e diagnóstico

De acordo com evidências clínicas, foi evidenciado que a nefropatia por IgA pode ocorrer de forma esporádica ou familiar, com risco de desenvolvimento da nefropatia 16,4 vezes maior em parentes de primeiro grau em comparação a parentes de segundo grau. Ainda, pela análise de urina de rotina realizada em indivíduos da mesma família, foram detectadas anormalidades urinárias em 25% dos parentes de primeiro grau de pacientes com IgAN, enquanto em indivíduos não relacionados geneticamente, as anormalidades urinárias foram encontradas em apenas 4% (Sallustio et al., 2019).

Dito isso, a fisiopatologia da IgAN é baseada em uma predisposição genética que leva à produção de IgA1 com estrutura alterada devido a uma glicosilação anômala, e que, por isso, será combatida por autoanticorpos específicos que a reconhecem como corpo estranho, formando complexos imunológicos ou imunocomplexos que irão depositar nos glomérulos renais. Assim, há proliferação das células mesangiais e expansão da matriz por mecanismos que ainda não foram completamente elucidados (Haaskjold & Knoop, 2022; Tortajada et al., 2019).

Sabendo que a principal fonte de IgA no corpo humano é o tecido linfoide associado à mucosa (MALT), há ainda estudos que indicam uma relação íntima entre IgAN e alterações na microbiota intestinal, não sabendo definir se a disbiose precede ou é causada pela nefropatia. Assim, no contexto de detecção de disbiose em pacientes com IgAN, algumas estratégias terapêuticas de suporte que visam a redução da inflamação intestinal podem ser adicionadas, como o uso de

antibióticos, a implementação dietética com probióticos e o transplante de microbiota fecal, sendo o objetivo final a redução da resposta sistêmica da IgA (Sallustio et al., 2019).

Acerca do diagnóstico da IgAN, atualmente, de acordo com a diretriz de prática clínica *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021* para o gerenciamento de doenças glomerulares, não existem biomarcadores séricos ou urinários diagnósticos validados para a nefropatia por IgA (Floege et al., 2021). Dessa forma, para a conclusão diagnóstica, é necessário que seja feita biópsia renal e, em 15 a 40% dos casos, a IgA é a única imunoglobulina encontrada, porém, no restante, podem ser encontradas imunoglobulinas G e M em frequências variáveis (Haaskjold & Knoop, 2022; Rajasekaran et al., 2021).

Ainda que a biópsia seja necessária, IgA1 deficiente em galactose (Gd-IgA1) e autoanticorpos que a reconhecem são os biomarcadores séricos mais estudados, visto que altos níveis de Gd-IgA1 foram observados em indivíduos com nefropatia por IgA em comparação a controle saudáveis. Algumas análises evidenciaram 77% de sensibilidade e 90% de especificidade para Gd-IgA1 sérico para distinguir pacientes com nefropatia por IgA de indivíduos saudáveis e 89% de sensibilidade e 92% de especificidade para IgG específica para Gd-IgA1. Mas, apesar do potencial desses biomarcadores para o diagnóstico de nefropatia por IgA, nenhum foi suficientemente específico, dado a sobreposição de biomarcadores individuais em pacientes com nefropatia por IgA, outras doenças renais e controles saudáveis. (Floege et al., 2021).

Em relação ao prognóstico, foi estabelecida, em 2009, a Classificação de Oxford de Nefropatia por IgA (C-MEST), baseada nas características patológicas encontradas nas biópsias renais. O esquema de pontuação leva em consideração a hiperplasia mesangial (M), a hiperplasia endocapilar (E), a glomerulosclerose segmentar (S), a atrofia tubular ou fibrose intersticial (T) e a presença de crescentes glomerulares (C), sendo essas características preditores independentes da taxa de declínio da TFG, com destaque para a atrofia tubular e fibrose intersticial (Rajasekaran et al., 2021; Haaskjold & Knoop, 2022). As lesões S e T representam alterações crônicas e, geralmente, estão associadas a um pior prognóstico em comparação às lesões M e E e, além disso, existem fatores de risco que estão associados à progressão da nefropatia por IgA, tais como hipertensão, valor reduzido de TFG ao diagnóstico e grau de proteinúria (Haaskjold & Knoop, 2022).

A avaliação do prognóstico foi simplificada pela criação da ferramenta internacional de predição de risco que utiliza parâmetros clínicos e histológicos para prever um declínio de 50% na TFG ou insuficiência renal, estando essa ferramenta disponível por aplicativo ou em site na internet. Porém, apesar de sua validação em diversos estudos, o tempo máximo de acompanhamento com base nessa ferramenta foi de 5 a 7 anos, portanto ela não é válida para prever os resultados após 7 anos da biópsia (Bharati & Jhaveri, 2023). Assim, a proteinúria sustentada continua sendo o fator prognóstico mais forte na IgAN, uma vez que seu desenvolvimento é essencial para aumentar o risco de progressão da nefropatia (Gutiérrez et al., 2020).

3.3 Manifestações clínicas

A clínica nefropatia por IgA apresenta-se de forma variada, com diversos cursos clínicos que variam também de acordo com a faixa etária, assim como a gravidade da doença (Tortajada et al., 2019). Estudos evidenciaram que cerca de 16% dos indivíduos saudáveis apresentam depósitos de IgA glomerular sem algum sinal de doença renal, enquanto 5% dos pacientes com IgAN comprovada por biópsia apresentam nenhum um leve comprometimento da função renal e pequenas alterações histológicas glomerulares, porém com 40% de chance de evoluírem para insuficiência renal ao longo de 30 anos (Medjeral-Thomas et al., 2021).

De modo controverso, há ainda estudos que defendem que a IgAN representa um conjunto de doenças diferentes em que as vias fisiopatológicas determinam um mesmo padrão histológico de lesão renal e, por isso, as diferentes manifestações clínicas, em diferentes etnias e grupos etários são definidas como IgAN (Cheung & Barratt, 2019). Diante disso, observa-se

que, em adultos, pode ocorrer hematúria assintomática não visível ou microscópica, detectada comumente durante exames de rotina e com proteinúria concomitante, o que pode explicar a maior incidência de IgAN em países asiáticos, onde exames de rotina com análise de urina são feitos com maior frequência (Rajasekaran, 2021; Tashakkorinia et al., 2021).

Já em crianças a adultos jovens, a característica clínica predominante da IgAN é a hematúria macroscópica episódica, que indica o início clínico da doença e se manifesta, comumente, entre 10 e 30 anos e, raramente, após os 40. A urina tem coloração marrom e os episódios de hematúria podem ser acompanhados por dor lombar bilateral e, geralmente, estão associados a infecções do trato respiratório superior ou do trato gastrointestinal, podendo ocorrer também após outros gatilhos, como infecções do trato urinário ou exercícios vigorosos (Rajasekaran et al., 2021). Ainda, estudos evidenciam um aumento da PA em estágios muito iniciais da nefropatia por IgA, com uma ativação significativa do sistema renina-angiotensina-angiotensinogênio (SRAA) nos rins. Dessa forma, mesmo pacientes aparentemente, normotensos, apresentam PA mais elevada que indivíduos hígidos e alterações cardíacas sutis (Floege et al., 2021).

A lesão renal aguda é incomum na nefropatia por IgA, desenvolvendo-se por dois mecanismos distintos. No primeiro, há dano inflamatório dos capilares no tufo glomerular, o que causa extravasamento de proteínas dos vasos para o espaço urinário, induzindo a proliferação de células do epitélio da cápsula de Bowman para formar a crescente. A formação de crescentes, frequentemente, é acompanhada por perda acelerada e irreversível da função renal se não for tratada adequadamente, de forma que quando crescentes são encontradas em mais de 25% dos glomérulos, o prognóstico é ruim mesmo com imunossupressão. Já o outro mecanismo ocorre por danos nas células epiteliais tubulares ou por obstrução dos túbulos por cilindros hemáticos, sendo um fenômeno reversível e com recuperação renal com medidas de suporte (Rajasekaran, 2021).

Embora a evolução da IgAN seja, em cerca de 40% das vezes, benigna, com remissões espontâneas em até 15% dos casos, algumas das complicações mais comuns são glomerulonefrite rapidamente progressiva (< 10%), síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e doença renal em estágio terminal (30-40%) (Tortajada et al., 2019; Tashakkorinia et al., 2021). A síndrome nefrótica, caracterizada por proteinúria acima de 3g/dia acompanhada de hipoalbuminemia, edema periférico e hiperlipidemia, é observada em cerca de 5% dos pacientes com nefropatia por IgA, sendo mais comum em crianças e adolescentes do que em adultos, e a DRCT ocorre em 20 a 30% dos pacientes em 20 anos de doença, necessitando, em muitos casos, de transplante renal (Rajasekaran, 2021; Tashakkorinia et al., 2021; Li et al., 2023).

3.4 Manejo

Até o momento, não existe um tratamento específico para nefropatia por IgA, portanto o manejo clínico engloba estratégias aplicáveis a todos os processos glomerulares crônicos, como redução da proteinúria, uso de bloqueadores do SRAA e controle da hipertensão, visando retardar a progressão da doença (Rajasekaran, 2021; Floege et al., 2021). Para isso, as estratégias englobam mudanças no estilo de vida e uso de medicamentos, principalmente anti-hipertensivos que agem no SRAA. Os bloqueadores de canais de cálcio do tipo di-hidropiridina não devem ser utilizados como tratamento de primeira linha, já que induzem vasodilatação pré-glomerular e, portanto, podem aumentar a proteinúria e a imunossupressão com corticosteroides é ainda controversa (Reich & Floege, 2022).

Apesar da existência da classificação MEST-C, ainda não existem características validadas na biópsia renal que possam ser utilizadas para orientar a seleção do tratamento para a IgAN, sendo essa seleção feita de acordo com as características clínicas apresentadas pelos pacientes, o que inclui proteinúria, pressão arterial (PA) e TFG (Selvaskandan et al., 2020). Pacientes com pressão arterial e TFG normais, sem hematúria microscópica e relação proteína/creatinina na urina inferior a 0,2 não necessitam de tratamento, sendo recomendada somente acompanhamento de longo prazo. Já para pacientes

com proteinúria persistente, o tratamento de suporte inclui inibidores de ECA (iECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) para controle da PA e redução da proteinúria (Rajasekaran, 2021). A terapia com iECA ou BRA deve ser iniciada em todos os pacientes com nefropatia por IgA que apresentam proteinúria superior a 0,5g/dia, sendo a meta de PA de < 130mmHg para pacientes com proteinúria \leq 1g/dia e de < 125mmHg para proteinúria > 1g/dia (Rajasekaran, 2021; Floege et al., 2021).

Em uma coorte realizada no Reino Unido, foi evidenciado que quase todos os pacientes com nefropatia por IgA estavam sujeitos a desenvolver insuficiência renal ao longo da vida, independentemente da idade ou da TFG ao diagnóstico. De acordo com esse estudo, um declínio de 3ml/min/1,73m²/ano na TFG em pacientes diagnosticados antes dos 40 anos resultaria em 100% de progressão para insuficiência renal e um declínio de 1ml/min/1,73m²/ano em pacientes diagnosticados antes dos 50 anos resultaria em cerca de 40% de progressão para insuficiência renal. Diante disso, para evitar tal progressão, a meta de declínio deveria ser menor que 1ml/min/1,73m²/ano, o que não é alcançado com as terapias disponíveis na atualidade (Pitcher et al., 2023).

Além das abordagens farmacológicas para redução da PA e da proteinúria, a educação do paciente em relação a mudanças no estilo de vida deve fazer parte da terapia. A perda de peso em pacientes obesos mostrou reduzir o dano renal induzido pela obesidade, que está associada independentemente à hiperfiltração glomerular, bem como a cessação do tabagismo, visto a clara associação entre tabagismo e progressão da nefropatia por IgA. Ainda, os pacientes devem ser encorajados a se exercitarem regularmente, porém evitando exercícios vigorosos, e o consumo de sódio deve ser restrito a menos de 2g/dia (Rajasekaran, 2021; Floege et al., 2021).

A escolha do uso de corticosteroides para pacientes com nefropatia por IgA deve ser feita sempre com extrema cautela e deve estar restrita aos pacientes que apresentem TFG < 30ml/min/1,73m², diabetes, obesidade, infecções latentes, como hepatite viral ou tuberculose, nefropatia por IgA secundária, como por cirrose hepática, úlcera péptica aguda, doença psiquiátrica não controlada ou osteoporose grave (Floege et al., 2021). Ainda, pacientes de alto risco, com rápido declínio na TFG e glomerulonefrite crescente, devem ser tratados, além do tratamento de suporte, com imunossupressão combinada com corticosteroides e ciclofosfamida, porém, ainda há dificuldade de se determinar a porcentagem de glomérulos com crescentes através das biópsias renais (Maixnerova & Tesar, 2020).

4. Conclusão

Devido à heterogeneidade da nefropatia por IgA, persistem diversas lacunas a serem preenchidas, abrangendo desde as vias fisiopatológicas até aspectos como a epidemiologia, as apresentações clínicas, o prognóstico e as opções terapêuticas. Dessa forma, como foi destacado neste trabalho, ainda existem incertezas quanto às causas e à fisiopatologia da doença, bem como à falta de identificação de fatores de risco específicos e bem definidos, o que dificulta tanto o diagnóstico quanto o manejo da condição.

Dada a limitação do diagnóstico, atualmente restrito à biópsia renal, a ausência de biomarcadores confiáveis para orientação diagnóstica e prognóstica, além do potencial agravamento da nefropatia, torna-se de grande necessidade a realização de estudos, especialmente ensaios clínicos, visando desenvolver novos métodos diagnósticos e terapias melhores direcionadas e mais eficazes para a IgAN.

Referências

Bharati, J., & Jhaveri, K. D. (2023). Prognosis of IgA Nephropathy: A Lifetime Story. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 18(6), 699–701. <https://doi.org/10.2215/CJN.000000000000171>

- Cheung, C. K., & Barratt, J. (2019). Biomarkers to Predict Progression in IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *14*(10), 1421–1423. <https://doi.org/10.2215/CJN.09100819>
- Floege, J., Rauen, T., & Tang, S. C. W. (2021). Current treatment of IgA nephropathy. *Seminars in immunopathology*, *43*(5), 717–728. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00888-3>
- Gutiérrez, E., Carvaca-Fontán, F., Luzardo, L., Morales, E., Alonso, M., & Praga, M. (2020). A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*, *144*(11), 555–571. <https://doi.org/10.1159/000509997>
- Haaskjold, Y. L., & Knoop, T. (2022). IgA-nefropati. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0146>
- Kirylyuk, K., Freedberg, D. E., Radhakrishnan, J., Segall, L., Jacobson, J. S., Mathur, M., Mohan, S., & Neugut, A. I. (2023). Global Incidence of IgA Nephropathy by Race and Ethnicity: A Systematic Review. *Kidney360*, *4*(8), 1112–1122. <https://doi.org/10.34067/KID.000000000000165>
- Li, X., Zeng, M., Liu, J., Zhang, S., Liu, Y., Zhao, Y., Wei, C., Yang, K., Huang, Y., Zhang, L., & Xiao, L. (2023). Identifying potential biomarkers for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy based on bioinformatics analysis. *BMC medical genomics*, *16*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01494-y>
- Maixnerova, D., & Tesar, V. (2020). Emerging Modes of Treatment of IgA Nephropathy. *International journal of molecular sciences*, *21*(23), 9064. <https://doi.org/10.3390/ijms21239064>
- Medjeral-Thomas, N. R., Cook, H. T., & Pickering, M. C. (2021). Complement activation in IgA nephropathy. *Seminars in immunopathology*, *43*(5), 679–690. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00882-9>
- Pitcher, D., Braddon, F., Hendry, B., Mercer, A., Osmaston, K., Saleem, M. A., Steenkamp, R., Wong, K., Turner, A. N., Wang, K., Gale, D. P., & Barratt, J. (2023). Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *18*(6), 727–738. <https://doi.org/10.2215/CJN.000000000000135>
- Rajasekaran, A., Julian, B. A., & Rizk, D. V. (2021). IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American journal of the medical sciences*, *361*(2), 176–194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
- Reich, H. N., & Floege, J. (2022). How I Treat IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *17*(8), 1243–1246. <https://doi.org/10.2215/CJN.02710322>
- Sallustio, F., Curci, C., Di Leo, V., Gallone, A., Pesce, F., & Gesualdo, L. (2019). A New Vision of IgA Nephropathy: The Missing Link. *International journal of molecular sciences*, *21*(1), 189. <https://doi.org/10.3390/ijms21010189>
- Schimpf, J., Kronbichler, A., Windpessl, M., Zitt, E., Eller, K., Säemann, M. D., Lhotta, K., & Rudnicki, M. (2023). Diagnostik und Therapie IgA Nephropathie – 2023 [Diagnosis and Treatment of IgA Nephropathy-2023]. *Wiener klinische Wochenschrift*, *135*(Suppl 5), 621–627. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02257-6>
- Selvaskandan, H., Shi, S., Twajj, S., Cheung, C. K., & Barratt, J. (2020). Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Frontiers in immunology*, *11*, 572754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572754>
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, *8*(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Tashakkorinia, N., Muco, E., & Tudor, M. E. (2021). *Berger Disease*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499998/>
- Tortajada, A., Gutierrez, E., Pickering, M. C., Terente, M. P., & Medjeral-Thomas, N. (2019) The role of complement in IgA nephropathy. *Molecular Immunology*, *114*, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.07.017>
- Wang, S., Qin, A., Dong, L., Tan, J., Zhou, X., & Qin, W. (2023). Association of obesity with the development of end stage renal disease in IgA nephropathy patients. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1094534. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1094534>
- Zhong, X., & Ding, J. (2023). Diagnosis and treatment of IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis in Chinese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *38*(6), 1707–1715. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05798-6>