

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS

Francisco Veríssimo Veronese¹, Daniela Dias Morales², Elvino José Guardão Barros¹, José Vanildo Morales¹

RESUMO

O conceito e os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da Síndrome Nefrótica (SN) são revisados neste artigo, assim como a definição de resposta ao seu tratamento. São abordadas as glomerulopatias de causa primariamente renal, particularmente o seu tratamento e prognóstico. Na fase inicial da SN a abordagem está centrada no diagnóstico e tratamento das complicações do estado nefrótico, muitas vezes graves e independentes da etiologia da SN, além da utilização de “medidas gerais” como restrição de sal, uso judicioso de diuréticos e de inibidores da enzima conversora e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Procede-se o diagnóstico etiológico da doença, se de causa primária ou secundária. Nas glomerulopatias primárias, esse diagnóstico necessariamente dependerá da biópsia renal, a qual definirá qual o protocolo de “tratamento específico” de um ou mais imunossupressores a ser prescrito. Uma proporção significativa de pacientes pode não responder ao tratamento e permanecer com o estado nefrótico, e a decisão por “medidas gerais” e de nefroproteção em geral é a conduta mais adequada, pela baixa probabilidade de resposta e alto potencial de efeitos colaterais dos imunossupressores a longo prazo, como os corticosteróides, agentes citotóxicos e/ou inibidores da calcineurina. Futuramente o uso de drogas mais eficientes e com menos efeitos colaterais poderá ampliar as possibilidades de tratamento específico das glomerulopatias primárias.

Palavras-Chave: Síndrome nefrótica; glomerulopatias; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT

Clinical and laboratorial criteria for the definition of Nephrotic Syndrome (NS) are reviewed in this article, as well as characterization of response to its treatment. Primary glomerulopathies are specifically described, particularly their treatment and prognosis. In the initial phase of NS, the approach is mainly focused in the diagnosis and treatment of complications of the nephrotic state, many times severe and independent of the etiology of NS, when *general measures* such as salt restriction, judicious use of diuretics and angiotensin-enzyme inhibitors and/or angiotensin-receptor blockers are prescribed. Then the etiology of NS is determined, if associated to a primary or a secondary cause. In primary glomerulopathies, this diagnosis relies on renal biopsy that will define a *specific immunosuppressive protocol* to be prescribed. A significant proportion of these patients could not respond to treatment and remain nephrotic, when to keep *general measures* and nephroprotection should be the best approach, because immunosuppressors such as corticosteroids, cytotoxic agents and calcineurin inhibitors have a small probability of response and high potential for toxicity in the long term. In the future, more efficient drugs with less side-effects should broaden the options of specific treatments for primary glomerulopathies.

Keywords: Nephrotic syndrome; glomerulopathies; diagnosis; treatment

Rev HCPA 2010;30(2):131-139

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia (1). Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária de mais de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas, ou maior que 50 mg/kg de peso em 24 horas.

A síndrome nefrótica (SN) acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (SN idiopática ou primária) ou por diversas patologias (SN secundária). A SN primária é a forma mais prevalente, tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20 a 25% dos casos são de SN secundária, decorrente de diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outras (1,2).

As doenças renais que causam SN primária são a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopáti-

ca (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e mais raramente glomerulonefrite por depósitos mesangiais de IgA (GNIgA).

Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam por SN primária em adultos são a GESF (35%) e a GNMI (33%) (1). Atualmente, a GESF mostra uma incidência crescente e suplantou a GNMI conforme relatado no registro brasileiro de biópsias renais (3).

Dados de um ambulatório de referência em hospital de nível terciário no sul do Brasil mostraram que no período de 1990 a 2007 foram diagnosticados 309 casos de Síndrome Nefrótica em pacientes com mais de 14 anos de idade dos quais 219 (71%) tinham SN primária. A distribuição dos tipos histológicos das glomerulonefrites foi GESF (45,6%), GNMI (28,3%), AGM (11,9%), GNMP (11,9%) e GNIgA (2,3%) (4), cuja histologia é ilustrada na Figura 1.

1. Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Curso de Medicina, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS.

Contato: Francisco Veríssimo Veronese. E-mail: veronese@hcpa.ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

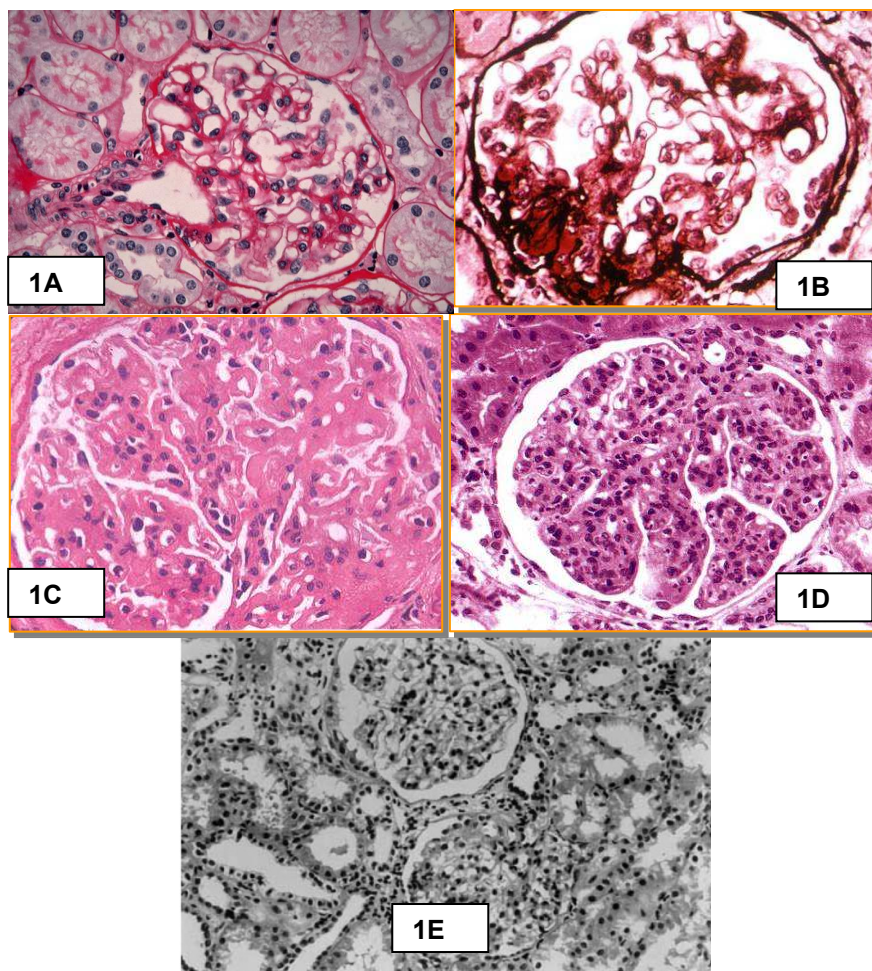


Figura 1 - Histopatologia das glomerulopatias primárias.

1A: Alterações glomerulares mínimas (PAS, 200x); 1B: Glomerulosclerose segmentar e focal (PASM, 400x); 1C: Glomerulonefrite membranosa (HE, 400x); 1D: Glomerulonefrite membrano-proliferativa (HE, 200x); 1E: Nefropatia por IgA (Tricromo, 100x).

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 específicos de tratamento da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos com o “estado nefrótico” sob risco de desenvolver tais complicações. Adicionalmente, outras complicações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição, insuficiência renal crônica pela má evolução da glomerulonefrite, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidroeletrolíticos (5,6).

As principais infecções bacterianas que ocorrem em pacientes nefróticos são a peritonite espontânea, as infecções cutâneas e a pneumonia (1). Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, ocorrem em até 40% dos pacientes adultos (6). As mais frequentes são a trombose de veia renal (29%), tromboembolismo pulmonar (17-28%) e trombose venosa profunda de membros inferiores (11%),

mas pode ocorrer em outros leitos vasculares. A trombose arterial também ocorre em adultos, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico uma complicação com elevada morbimortalidade em pacientes nefróticos (7).

Em adultos, a presença de SN aumenta o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo (8).

A insuficiência renal nos pacientes com SN pode ocorrer de forma aguda ou crônica, decorrente da evolução progressiva da glomerulonefrite, mas também associada ao estado nefrótico. Entre as possíveis causas de insuficiência renal aguda citam-se a hipovolemia, que pode ser devida ao uso de diuréticos, o emprego de medicamentos nefrotóxicos e mais raramente a trombose de veias renais (9).

A evolução para insuficiência renal crônica (IRC) depende do tipo histológico da doença primária 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 (1,5,9). Nos casos de GNMI, ocorre remissão espontânea em 20 a 30% dos casos e outros 20 a 40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos (10). O tipo AGM raramente evolui para insuficiência renal crônica progressiva (1,5). Entretanto, independente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica (>3,5 g/dia) tem um risco 35% maior de evoluir para IRC em 2 anos quando comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (<2,0 g/dia), nos quais o risco é de apenas 4% (11). A lesão estrutural do rim é atribuída à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e pelo interstício renal, que associado a alterações da hemodinâmica glomerular e secreção de citocinas e fatores de crescimento, resulta em glomerulosclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas (1,2,9).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SN é feito por critérios clínicos, laboratoriais e pela análise histopatológica da biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos como sendo de SN secundária (1,5).

Diagnóstico clínico

O achado clínico mais característico é o edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns como perda aguda de função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções (5,6).

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico bem elaborados permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias, como o diabetes, lúpus sistêmico, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos e neoplasias.

Diagnóstico laboratorial

Os critérios laboratoriais utilizados para o diagnóstico da síndrome nefrótica são (1,2,5,6):

Proteinúria maciça: excreção urinária maior que 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou maior que 50 mg/kg de peso em 24 horas. A relação proteína/creatinina em amostra matinal de urina $\geq 3,0$ tem sensibilidade em torno de 90% em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de "proteinúria nefrótica" (12-15). **Albuminúria:** para o diagnóstico de síndrome nefrótica na nefropatia diabética foi proposto níveis de albuminúria de 2,2 g/24 h e da relação albuminúria/creatininúria de 2,2 g/g/24 h. Este estudo publicado recentemente (16) mostrou uma excelente acurácia destes valores para discriminar a

presença de outros sinais e sintomas de síndrome nefrótica, sendo equivalentes aos pontos de corte convencionalmente utilizados para definir proteinúria nefrótica em glomerulopatias primárias (17), de 3,5 g/24 h ou 3,5 g/g creatinina/24 h. A albuminúria de 2,2 g/24 h também foi preditiva de progressão de doença e sobrevida do paciente, a curto prazo (16).

Hipoproteinemia: albumina sérica inferior a 3 g/dl.

Dislipidemia: elevação dos níveis de colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos.

Diagnóstico histopatológico: em todos os casos de SN primária e na maioria dos casos de SN secundária, a punção biópsia renal percutânea deve ser feita, pois a análise histopatológica define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico do paciente.

Diagnóstico diferencial

Outros exames são necessários para excluir a presença das principais doenças sistêmicas subjacentes, potenciais causas da síndrome nefrótica, como diabetes melito, hepatites virais (B e C), soropositividade para HIV, colagenoses como lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, mieloma múltiplo e outras paraproteinemias, neoplasias. Em casos mais raros, outros testes (ex., sífilis, crioglobulinemia, sarcoidose) devem ser feitos. Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido pela biópsia renal, é necessária a realização de hemograma, provas de coagulação e exame de imagem renal pré biópsia. O exame comum de urina é fundamental para estabelecer atividade de doença, definida pela presença de cilindros celulares (principalmente hemáticos), hematúria (>5 hemácias/campo) e proteinúria (1,2,5,18).

Os exames complementares para o diagnóstico das condições apresentadas acima, e que constituem o protocolo de investigação assistencial em glomerulopatias, são o hemograma, plaquetas, provas de coagulação, creatinina, glicose, exame comum de urina, anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, VDRL, fator antinuclear, anti-DNAs, complementos (C₃ e C₄), crioglobulinas, eletroforese de proteínas no sangue e na urina, relação kappa/lambda no sangue e na urina. A investigação das neoplasias mais prevalentes inclui RX de Tórax, ecografia abdominal total (eventualmente tomografia computadorizada), exame ginecológico e mamografia, colonoscopia e PSA. O exame mais detalhado da imagem renal, através da ultrassonografia das vias urinárias, também é indispensável para a informação morfológica da nefropatia, em relação a tamanho e ecogenicidade global e cortical dos rins, presença de sinais de insuficiência renal aguda ou crônica, entre outras (1,2,5,18).

TRATAMENTO

O tratamento da síndrome nefrótica 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, uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, inibidores da enzima conversora de angiotensina para redução da proteinúria, estatinas para tratamento da dislipidemia e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos (1,2,5,6,18).

O tratamento da doença primária renal será definido a partir do resultado da biópsia renal e fundamenta-se no emprego de corticosteróide e outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados na Tabela 1.

O tratamento é definido conforme o tipo histológico, apresentado a seguir:

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

A opção terapêutica inicial é a prednisona, com índices de resposta (remissão parcial ou total da proteinúria) de 40–60% em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a um maior risco de evolução para insuficiência renal crônica (19,20). Em caso

de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteróide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ou dependência aos corticosteróides, ou de efeitos colaterais que limitem o seu uso, está indicado o emprego de ciclosporina ou ciclofosfamida. Em ensaio clínico randomizado, que comparou a associação ciclosporina e prednisona contra placebo e prednisona, houve aumento significativo na taxa de remissão (12% de remissão completa e 57% de remissão parcial comparados a 4% de remissão parcial no grupo placebo), além da prevenção do declínio da função renal (21). Porém, a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi descrito em outros estudos (18,19). Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria desta glomerulopatia elevou-se significativamente após o prolongamento do uso da prednisona de 8-12 para no mínimo 16 semanas, pois pacientes adultos, em geral, respondem mais tardiamente do que as crianças. Outro aspecto clinicamente relevante foi a separação de GESF primária dos casos de GESF secundária a outras patologias (HIV, obesidade mórbida, nefropatia do refluxo, rim único, entre outros), pois nesses casos não está indicada a terapia imunossupressora (5,18,21,22).

Tabela 1 - Critérios de resposta ao tratamento na síndrome nefrótica primária em adultos.

Tipo de resposta	Critérios clínicos e laboratoriais
1. Total ou completa	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas <0,3 g/1,73 m ² SC ou IPC <0,3
2. Parcial	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas entre 0,3-3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC entre 0,3-3,0 (ou redução de 50% do valor basal)
3. Resistência	Persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas ≥ 3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC ≥ 3,0 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteróide
4. Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses)
5. Dependência a corticosteróide	Duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteróide, ou duas recidivas consecutivas, ocorrendo em 2 semanas do término da corticoterapia

SC: superfície corporal; IPC = índice proteína/creatinina em amostra de urina.

Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa e os resultados de diferentes ensaios clínicos tornam seu tratamento um tema controverso. Em ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de benefício do uso isolado de prednisona em relação à remissão ou redução do risco de desenvolvimento de insuficiência renal, mesmo quando avaliados conjuntamente em metanálise (23-26).

O uso de clorambucil e prednisona em meses alternados, durante 6 meses, foi avaliado em ensaio clínico randomizado na qual foi demonstrada uma maior taxa de remissão e de

preservação da função renal em relação ao grupo controle, com um seguimento médio de 31 meses (27). No seguimento posterior, ao longo de 10 anos, a probabilidade de remissão parcial ou completa foi de 83% no grupo tratado e 38% no grupo controle, e a probabilidade de sobrevivência sem diálise foi de 92% no grupo tratado e 62% no grupo controle (28). Em outro estudo, o tratamento com clorambucil e prednisona foi superior à prednisona isolada quanto à indução de remissão, no entanto, após 4 anos, não houve diferença significativa entre os grupos (29). Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação com prednisona (30). Não foi encontrada

diferença significativa em relação ao índice de remissão ou na função renal, mas houve menor incidência de efeitos adversos com a ciclofosfamida (4,5%) em relação ao clorambucil (12%), o que torna a ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando o tratamento com corticosteroide alternado com uma droga citotóxica por 6 meses é prescrito no tratamento da GNMI. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica (31,32). Entretanto, em duas metanálises, a utilização de ciclofosfamida foi associada a uma maior taxa de remissão, mas não foi encontrada uma diferença significativa em relação à preservação da função renal (26,33).

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado (34). O grupo que recebeu ciclosporina e prednisona apresentou uma maior taxa de remissão em relação ao grupo prednisona e placebo, sem diferença em relação à função renal.

Em revisão recente sobre o tema (35) concluiu-se que os tratamentos da nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas como: não serem efetivos em todos os pacientes; resultarem mais em remissão parcial do que total da proteinúria; apresentarem uma proporção significativa de efeitos adversos; e uma ocorrência significativa de recidivas após interrupção do tratamento. Entretanto, a taxa de remissão parcial ou completa da síndrome nefrótica por glomerulonefrite membranosa atingiu até 83% em algumas séries (28).

Alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM)

Há poucos estudos sobre o tratamento das alterações glomerulares mínimas em adultos. A seleção dos fármacos e a base científica para a sua indicação tem como referência os estudos realizados em crianças, que apresentam síndrome nefrótica idiopática em mais de 90% das vezes, a maioria por lesões mínimas. Segue-se então a mesma linha de tratamento empregado em nefrologia pediátrica (36). A opção inicial é a utilização de prednisona, mas para pacientes adultos o critério de cortico-resistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas (18).

A ciclofosfamida e a ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes ou resistência ao tratamento com prednisona (37). O uso desses imunossupressores na cortico-resistência ou cortico-dependência tem baixo nível de evidência favorecendo o seu uso, mas podem ser justificáveis diante da tendência de progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica (18,37,38).

Glomerulonefrite membrano-proliferativa (GNMP)

Os estudos sobre o tratamento da GNMP primária são muito heterogêneos e envolveram pequeno número de pacientes, pois a incidência da GNMP é menor do que os demais tipos apresentados anteriormente. Os estudos divergem em relação aos tipos de GNMP incluídos, idade dos pacientes, definições de resposta ao tratamento, duração do tratamento e tempo de seguimento (18).

O tratamento inicial da glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopática em adultos envolve o uso de prednisona ou da associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol. Não há estudos controlados sobre o uso da prednisona em adultos. A utilização da prednisona está baseada em estudos em crianças, nos quais foi demonstrada melhora da proteinúria e da função renal (39,40).

A associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol foi avaliada em ensaio clínico randomizado contra placebo que evidenciou melhora da proteinúria e preservação da função renal ao longo de 1 ano de tratamento (41). Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal (42). Apesar da avaliação conjunta dos estudos não mostrarem benefício em relação à preservação da função renal (43), a redução do grau de proteinúria *per se* com o uso desse esquema caracterizando uma resposta parcial ao tratamento é benéfica na evolução da glomerulonefrite.

O tratamento com ciclosporina e ciclofosfamida foi relatado em estudos de séries de casos, com e sem associação com prednisona, com melhora da proteinúria e da função renal, mas até o momento o nível de evidência é baixo, reservando-se aos casos graves de progressão rápida (44,45).

O conjunto das evidências atuais sugere que o impacto do tratamento com prednisona na GNMP sobre a função renal a longo prazo é pequeno, e podem ocorrer eventos adversos importantes (ex., infecções, leucopenia, maior incidência de sangramento com os anti-adesivos plaquetários) nos pacientes tratados. Quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, deve-se utilizar imunossupressores, como citotóxicos ou um inibidor da calcineurina, como a ciclosporina (5,18,44-46).

Nefropatia por IgA com Síndrome Nefrótica (NlgA)

A Nefropatia IgA pode ter várias formas de apresentação, sendo as mais comuns as alterações urinárias assintomáticas (microhematúria e proteinúria, isoladas ou associadas) e a hematúria macroscópica recorrente. Mais raramente pode se apresentar como uma GN rapidamente progressiva (GN crescêntica), insuficiência renal

aguda e como SN. Nesta última síndrome apenas 3 a 5% dos casos são por Nefropatia IgA, sendo mais comum em crianças e adolescentes (1,3-5). Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento desta nefropatia (18), mas será abordado aqui apenas o tratamento dos pacientes que se apresentam com SN.

Um ensaio clínico randomizado mostrou benefício do uso prolongado de corticosteróide em pacientes com síndrome nefrótica por Nefropatia IgA e alterações histológicas leves na biópsia (45,46). Nesta situação o uso de corticosteróides está indicado, ao contrário da controvérsia que existe quando as alterações glomerulares já estão em estágios mais avançados (ex., esclerose segmentar e focal (47,48). A recomendação quando a proteinúria é ≥ 3 g/24 horas é utilizar o mesmo esquema da SN com alterações mínimas (não IgA), com resposta ao corticosteróide em até 80% dos casos (18,48). A associação de prednisona a ramipril foi superior a ramipril isolado na redução da progressão da doença renal na NlgA proteinúrica em um ensaio clínico randomizado (51). Recentemente, uma metanálise de estudos controlados comparando corticosteróides com placebo em pacientes com Nefropatia por IgA, alguns dos quais com síndrome nefrótica, mostrou que os corticosteróides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para insuficiência renal crônica avançada (52). Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteróide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é maior que 50% (18).

Recidiva da síndrome nefrótica

Para qualquer glomerulonefrite, uma recidiva do quadro nefrótico exige um novo curso de tratamento cuja duração é a mesma do tratamento inicial, mas que pode ser abreviada nos casos de uma resposta precoce. Em relação à ciclosporina, a tendência é manter a droga por vários anos como forma de controlar a doença. A exceção a essa conduta de re-tratamento é quando a proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas ou IPC $\geq 3,0$ decorre de lesões cicatriciais (esclerose glomerular) e não por atividade da doença, o que em alguns casos só pode ser determinado por uma nova biópsia renal (1,2,5).

Crítérios para interrupção do tratamento

Os critérios para suspensão do tratamento são baseados no desaparecimento das manifestações da SN, e podem constituir uma resposta total ou parcial aos imunossupressores (1,2,5). Constituem esses critérios: a) desaparecimento do edema; b) normalização da albumina e dos lipídios séricos; c) normalização da proteinúria na resposta total ($<0,3$ g/24h/1,73 m² SC ou IPC $<0,3$) ou redução significativa da proteinúria na

resposta parcial (0,3-3,5 g/24h/1,73 m² SC ou IPC 0,3-3,5, ou redução de 50% do valor basal); d) melhora da função renal (normalização ou redução de 50% do valor basal da creatinina sérica) nas glomerulonefrites acompanhadas de insuficiência renal; e) normalização/redução da proteinúria e da creatinina sérica: este critério não é válido no manejo das glomerulonefrites em que já ocorreu dano crônico irreversível (cicatriz) de grau severo nos rins, quando o tratamento deve ser interrompido ou eventualmente não iniciado; f) os imunossupressores devem ser interrompidos imediatamente se o risco do desenvolvimento de complicações mórbidas como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina ou tacrolimus) for maior que o benefício presumido do tratamento; g) os imunossupressores devem ser interrompidos imediatamente se ocorrerem eventos adversos graves relacionados a estas drogas.

Monitorização do tratamento da Síndrome Nefrótica

A monitorização do tratamento será realizada por meio da avaliação clínica e laboratorial. Enquanto se mantiver a SN, as avaliações clínicas e laboratoriais devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam medicamentos citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia quando o medicamento deve ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas a grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico (1,2,5,18).

Nos pacientes em remissão, as avaliações podem ser feitas de 2 a 4 vezes ao ano, ou mais frequentes em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos para avaliação incluem creatinina sérica, proteinúria de 24 horas e/ou índice proteína/creatinina em amostra de urina, albumina sérica, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicérides, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes em uso de ciclosporina (ou tacrolimus), a creatinina e o nível sérico dessas drogas deverão ser realizados semanalmente no primeiro mês de tratamento e após a cada 4 semanas, para evitar nefrotoxicidade aguda e/ou crônica associada ao inibidor de calcineurina (IC) que resulta em insuficiência renal progressiva por fibrose intersticial e atrofia tubular. O nível terapêutico do IC é estabelecido pelo nível de vale, quando a dosagem é feita com sangue coletado 1 hora antes da próxima dose. Na fase inicial do tratamento, para ciclosporina considera-se a concentração de 150-200 ng/ml um nível aceitável, mas na fase de manutenção a meta terapêutica é 100-150 ng/ml para evitar

nefrotoxicidade (53). Para tacrolimus, 5-10 ng/ml e na manutenção 5-8 ng/ml. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo dessas drogas é extremamente variável, tanto intraindividual quanto inter-individual.

Os pacientes em uso de ciclofosfamida deverão realizar hemograma semanalmente durante o tratamento. Em caso de redução da contagem de leucócitos, a dose do medicamento deverá ser reduzida em 50%. Se a contagem de leucócitos for $<3.000/\text{mm}^3$, neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$ e/ou plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, o tratamento deverá ser suspenso. Dosagens de aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransferase (TGP) deverão ser realizadas mensalmente. Se os valores das transaminases forem superiores a 2-2,5 x do valor basal (limites superiores variam conforme o laboratório), a ciclofosfamida deverá ser suspensa.

Acompanhamento pós tratamento

Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas serão a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Após esse período o paciente deverá ser reavaliado a cada 6 meses nos próximos 3 anos, e após 4 a 5 anos, se não apresentou recidiva da síndrome nefrótica e encontra-se clinicamente estável, a cada 12 meses (5).

CONCLUSÕES

O diagnóstico clínico e laboratorial inicial da Síndrome Nefrótica geralmente não apresenta dificuldades. Nas fases iniciais, os objetivos principais são o diagnóstico e tratamento das complicações do estado nefrótico, muitas vezes graves e independentes da etiologia a SN, além da utilização de “medidas gerais” como restrição de sal, uso judicioso de diuréticos e em casos selecionados o uso de inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Concomitantemente ou após a resolução do quadro inicial, o objetivo deve ser o diagnóstico etiológico da doença, se de causa primária ou secundária. Nas glomerulopatias primárias e em algumas formas secundárias, esse diagnóstico necessariamente dependerá da biópsia renal, a qual definirá qual o protocolo de “tratamento específico” de um ou mais imunossupressores a ser prescrito.

Uma proporção significativa de pacientes permanecerá com proteinúria e suas consequências (“estado nefrótico”) apesar da utilização dos protocolos de “tratamento específico”. Nestes pacientes a decisão por “medidas gerais” quase sempre será mais adequada do que a utilização de drogas com baixa probabilidade de resposta e alto potencial de efeitos colaterais,

como os corticosteróides, agentes citotóxicos e/ou inibidores da calcineurina a longo prazo. Na literatura existem poucos dados sobre os resultados das estratégias de nefroproteção em pacientes com SN prolongada e, futuramente, o uso de drogas mais eficientes e com menos efeitos colaterais poderá ampliar as possibilidades de tratamento específico.

REFERÊNCIAS

1. Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2008. P. 987-1066.
2. Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephropathy, Focal Glomerulosclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007, pp. 1585-672.
3. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):490-6.
4. Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome nefrótica primária em adultos: estudo de coorte com seguimento de 17 anos. Jornal Brasileiro de Nefrologia 2008;30 (supl):47A.
5. JV Morales. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS (ed). Nefrologia. Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. 3.ed. Porto Alegre: Artmed. 2006,p. 189-212.
6. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med. 1998; 338: 1202-11.
7. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron. 1993;63:249-54.
8. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993;44:638-42.
9. Parikh CR, Gibney E, Thurman JM. The Long-Term Outcome of Glomerular Diseases. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007, pp. 1811-59.
10. Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int. 1988;33:708-15.
11. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Kidney Int. 1998; 53:1209-16.
12. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with

- glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol.* 2004;17:666-72.
13. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IP et al: Amstras Isoladas Versus Urinas de 24hs: Seu Valor na Prática Clínica: *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2006;28 (Suppl 1):33-40.
 14. Antunes, VVH, Veronese FJV, Morales JV: Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinúria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:949-53.
 15. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al: Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 2001; 55: 436-447.
 16. Stoycheff N, Stevens LA, Schimd C et al. Nephrotic syndrome in Diabetic Kidney Disease: An Evaluation and Update of the Definition. *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):840-49.
 17. Strauss MB, Welt LG. *Diseases of the Kidney* (2 ed). Boston: Little Brown Company, 1963.
 18. Kirsztajn GM et al. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2005;27(2 Supl 1):1-38.
 19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 55 (supl 70): S26-S32.
 20. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 (supl 3):74-8.
 21. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999;56:2220-6.
 22. Morales JV, Veronese FV, Prompt CA. Tratamento da glomeruloesclerose segmentar e focal primária com Síndrome Nefrótica em adultos: Experiência de 15 anos. In: Cruz J, Cruz HM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds.). *Atualidades em Nefrologia* 10. São Paulo: Sarvier. 2008:182-7
 23. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: a controlled study of short term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1979;301:1301-6.
 24. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989; 320:8-13.
 25. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high dose alternate prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med.* 1990;74:133-56.
 26. Hogan S, Muller KF, Jennette JC et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:862-75.
 27. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;310:946-50.
 28. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48:1600-4.
 29. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1992;327:599-603.
 30. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:444-50.
 31. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol.* 1981;1:11-6.
 32. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontisi M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21:497-503.
 33. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1553-8.
 34. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59:1484-90.
 35. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 469-77.
 36. Bargmann JM. Management of minimal change lesion glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999; 55 (Suppl 70):S26-32.
 37. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986; 29:1215-23.
 38. Mak Sk, Short CD, Mallik NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:2192-201.
 39. Tarshish P, Berstein J, Tobin J, Edelman C. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:123-30.
 40. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int.* 1986;29:1077-93.
 41. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med.* 1984;310:1421-6.

42. Zauner I, Bohler J, Braun N et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A multicentre prospective trial. *Nephrol Dial Transplant.* 1994; 9: 619-22.
43. Donadio JV, Offord Jr KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;12:445-56.
44. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1994;46:595-604.
45. Faeda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron.* 1994; 67: 59-65.
46. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999;55(Suppl 70):S41-6.
47. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: A long-term controlled trial. *Clin Nephrol.* 1986; 26: 174-180.
48. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69: 1934-8.
49. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IGA nephropathy: pathologic definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76:546-56.
50. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76:477-80.
51. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(4):1363-4.
52. Cheng J, Zhang X, Zhang W, He Q, Tao X, Chen J. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol.* 2009;30(4):315-22.
53. Cattran D, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72:1429-47.

Recebido: 10/05/2010

Aceito: 04/07/2010