

4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Síndrome Nefrótica é feito por critérios clínicos, laboratoriais e pelo exame histopatológico de material de biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos como sendo de Síndrome Nefrótica Secundária (1,2,6).

4.1 - 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 (6).

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

4.2 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Proteinúria maciça: excreção urinária maior que 3,5g de proteína por 1,73m² de superfície corporal em 24 horas ou maior que 50mg/kg de peso em 24 horas. A relação proteína/creatinina em amostra matinal de urina igual ou maior que 3,0 tem sensibilidade em torno de 90% em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de "proteinúria nefrótica" (14-17).

- Hipoproteinemia: albumina sérica inferior a 3g/dl.

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

- Diagnóstico histopatológico: em todos os casos de Síndrome Nefrótica Primária e na maioria dos casos de Síndrome Nefrótica Secundária, a punção de biópsia renal percutânea deve ser feita, pois o exame histopatológico define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico.

4.3 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outros exames são necessários para excluir condições ou doenças sistêmicas subjacentes, como diabetes melito, hepatites virais, soropositividade para HIV, sífilis, colagenoses como lupus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia e vasculites sistêmicas ANCA positivas (Granulomatose de Wegener, Poliarterite Microscópica). Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido pelo exame histopatológico de material obtido por 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. Seguem-se os exames que contemplam o diagnóstico daquelas condições ou doenças: hemograma, plaquetas, creatinina, glicose, exame comum de urina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, anti-HIV, HbSAG, anti-HCV, VDRL, fator anti-nuclear, anti-DNAs, complemento (C3, C4), crioglobulinas, anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo - ANCA e ANCAp, ecografia renal.

5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

PARA USO DE PREDNISONA (18-25):

Serão incluídos pacientes que apresentarem os dois critérios:

- Síndrome nefrótica definida pela presença de edema, dislipidemia e 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 ou índice proteína/creatinina (IPC) em amostra de aleatória de urina superior a 3,0;

- Diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM); glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou Glomerulonefrite por IgA (GNiGA).

PARA USO DE CICLOFOSFAMIDA (18-25)

Serão incluídos pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de recidivas frequentes, dependência do uso de corticoides ou, em alguns casos selecionados, resistência ao tratamento inicial com prednisona (definida pela persistência do edema, hipalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas \geq 3,5g/1,73m² SC ou IPC \geq 3,0 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide).

- Diagnóstico histopatológico (biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa (GNM) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas \geq 4 e 8 gramas respectivamente (23).

- Diagnóstico histopatológico (biópsia renal) de GN membranoproliferativa (GNMP) e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida de função renal (25).

- Diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de nefropatia por IgA e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida de função renal (25).

PARA USO DE CICLOSPORINA (21,23-26):

Serão incluídos pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de dependência ou, mais frequentemente, resistência ao uso de corticosteroídeos.

- Diagnóstico histopatológico (biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa (GNM) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4 e 8 gramas respectivamente (23,25-28).

- Diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e resistência ao tratamento com prednisona (25).

6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

PARA USO DE PREDNISONA:

- Hipersensibilidade ou contra-indicações à prednisona ou
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

PARA USO DE CICLOSPORINA:

- Neoplasia maligna em atividade;
- Hipertensão arterial não controlada;
- Taxa de filtração glomerular abaixo de 40 ml/min /1,73 m² de superfície corporal;

- Hipersensibilidade ou contra-indicações à ciclosporina; ou
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

PARA USO DE CICLOFOSFAMIDA:

- Gestação;
- Qualquer das evidências de disfunção da medula óssea:
a) contagem de leucócitos inferior a 3.000/mm³
b) neutrófilos abaixo de 1.500/mm³
c) plaquetas abaixo de 100.000/mm³
- Hipersensibilidade ou contra-indicações aos medicamentos;

ou

- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

7 - CASO ESPECIAIS

Compreendem situações a respeito da doença ou do tratamento em que a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor, nas quais um comitê de especialistas, nomeado pelo gestor estadual, poderá ou não ser consultado para decisão final (exemplos: idosos, gestantes, pacientes muito imunossuprimidos, pacientes com infecções virais, pacientes com neoplasia, pacientes com rim único, coagulopatias ou outras contra-indicações relativas a procedimentos diagnósticos como a biópsia renal).

8 - 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 (2,6,7).

O tratamento da doença primária renal será definido a partir do resultado da biópsia renal e fundamentalmente no emprego de corticosteroide e outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Resposta ao tratamento da síndrome nefrótica em pacientes 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 abaixo de 0,3 g/1,73 m ² SC ou IPC menor do que 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, hipalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou maior do que 3,5 g/1,73m ² SC ou IPC igual ou maior do que 3,0 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide.
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 ao corticosteroide	Duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteroide, ou duas recidivas consecutivas, ocorrendo em 2 semanas do término da corticoterapia.

SC= superfície corporal

IPC = índice proteinúria/creatininúria em amostra de urina

O tratamento é definido conforme o diagnóstico histopatológico, como 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%-50% 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 corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem o seu uso, está indicado o uso 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 (19,25). Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria nesta doença 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 dos casos de GESF secundária a outras doenças (HIV, obesidade mórbida, nefropatia do refluxo, rim único, entre outros), pois nesses casos não está indicada a terapia imunossupressora (25,29).

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 meta-análise (30-33).

O tratamento com 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 (34). 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 sobrevida sem diálise foi de 92% no grupo tratado e 62% no grupo controle (35). 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 (37). Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação com prednisona (22). Não foi encontrada diferença significativa em relação à taxa de remissão ou ao nível de 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 um medicamento citotóxico por 6 meses é prescrito. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica (37,38). Entretanto, em duas meta-análises 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 (33,39).

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado (27). 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 (26), 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 (35).

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 no adulto 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 (18). 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 (25).

A ciclofosfamida e a ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes ou resistência ao tratamento com prednisona (40,41). 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 (25,41,42).

GLOMERULONEFRITE MEMBRANO-PROLIFERATIVA (GNMP)

Os estudos de tratamento da GNMP primária são por demais 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 (25).

O tratamento inicial da glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopática em adultos envolve o uso de prednisona ou da associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol. Inexistem 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 (43,44).

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 (45). Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal (46). Apesar da avaliação conjunta dos estudos não mostrarem benefício em relação à preservação da função renal (47), a redução do grau de proteinúria per se com o uso desse esquema, caracterizando uma resposta parcial ao tratamento (ver Quadro 1), 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 o nível de evidência é baixo até o momento, reservando-se aos casos graves de progressão rápida (48,49).