A identificação dos fatores etiológicos e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o aten-dimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para

um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL
DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE

- N04.0 Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular mi-

nor - N04.1 Síndrome nefrótica - lesões glomerulares focais e segmentares

- N04.2 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite membranosa

difusa N04.3 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa

 N04.4 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa

N04.5 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite mesangiocapilar difusa

N04.6 Síndrome nefrótica - doenca de depósito denso

N04.7 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite difusa em crescente

N04.8 Síndrome nefrótica - outras

4 DIAGNÓSTICO

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

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O achado clínico mais característico é edema, que se apre-senta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial, algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns, como perda aguda da 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 diabetes, lúpus, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos, neoplasias, etc.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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

- Hipoproteinemia: albumina sérica abaixo de 3 g/dl.

- Dislipidemia: elevação dos níveis de colesterol total ou do colesterol de baixa densidade (LDL) ou de triglicerídios, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos.

- Diagnóstico histopatológico: em todos os casos de síndrome nefrótica primária e na maioria dos casos de síndrome nerótica secundária, a punção 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 e colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia e vasculites sistêmicas AN-CA 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, de provas de coagulação e de exame de imagem renal pré-biópsia. O exame comum de urina é fundamental para estabelecer a atividade da doença. Seguem-se os exames que contemplam o diagnóstico daquelas condições ou doenexames que contempiam o diagnostico daquelas condiçoes di doenças: hemograma, plaquetas, creatinina sérica, glicemia, exame comune
de urina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial,
anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, VDRL, fator antinuclear, anti-DNAds,
complemento (C3, C4), crioglobulinas, anticorpo anticitoplasma de
neutrófilo (ANCAc e ANCAp) e ultrassonografia renal.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresenterem en dois soquistos critérios.

tarem os dois seguintes critérios:

- síndrome nefrótica definida pela presença de edema, dis-lipidemia e excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas ou índice proteína/creatinina (IPC) em amostra aleatória de urina acima de 3: e

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 o uso de ciclofosfamida e de ciclosporina serão necessários apresentar, também, um dos seguintes critérios abaixo: Para uso de ciclofosfamida(18-25):

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glo-merulares mínimas (AGM) com pelo menos um dos seguintes: ocorrência de recidivas frequentes, dependência do uso de corticosteroides, resistência ou intolerância ao tratamento inicial com prednisona conforme Tabela 1.

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) 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 g respectivamen-

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite (declínio de mais de 50% da taxa de filtração glomerular, ao longo de dias ou semanas, geralmente em associação a manifestações de síndrome nefrítica aguda)(25); ou

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de nefropatia por IgA e uma forma rapidamente progressiva da glo-merulonefrite (conforme acima).(25)

Para uso de ciclosporina (21, 23-26):

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com dependência ou resistência, ou efeitos colaterais como uso de corticosteroides, ou com recidivas fre-

quentes (ver Tabela 1.);
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) 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 g respectivamente

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e resistência ao tratamento com prednisona (25); 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo.

Para uso de prednisona e metilprednisolona:
- Hipersensibilidade ou contraindicações a prednisona ou

- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contí-

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 contraindicações a ciclosporina; ou

- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contí-

Para uso de ciclofosfamida:

Gestação;

- Qualquer uma das evidências de disfunção da medula óssea: a) contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm3; b) neutrófilos abaixo de 1.500/mm3; ou c) plaquetas abaixo de 100.000/mm3;

- Hipersensibilidade ou contraindicações aos medicamentos;

- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contí-

nuo.

7 CASO ESPECIAIS

Os casos 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 médicos especialistas em nefrologia, nomeado pelo gestor estadual, poderá ou não ser consultado para decisão final (por exemplo: idosos, gestantes, pacientes muito imunossuprimidos, pacientes com infecções virais, pacientes com neoplasia maligna em atividade, pacientes com rim único, coagulopatias ou outras contraindicações 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 renâl. As medidas gerais incluem restrição de sal, uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, de inibidores da enzima conversora da angiotensina para redução da proteinúria, de estatinas para tratamento da dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde 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 fundamenta-se no emprego de cor-ticosteroide e outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados na Tabela

TABELA 1 - Avaliação da resposta ao Tratamento da Síndrome Nefrótica em Pacientes Adultos

Tipo de resposta	Critérios clínicos e laboratoriais
Total ou com- pleta	Desaparecimento do edema, normalização da albumina sérica e dos lipídios séricos, proteinúria de 24 horas abaixo de 0,3 g/1,73 m2 de SC ou IPC abaixo de 0,3 em amostra aleatória.
2. Parcial	Desaparecimento do edema, normalização da albumina sérica e dos lipídios séricos, proteinúria de 24 horas entre 0,3-3,4 g/1,73 m2 de SC ou IPC em amostra aleatória entre 0,3-2,9 (ou redução de 50% do valor basal).
3. Resistência	Persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou acima de 3,5 g/1,73 m2 de SC ou IPC em amostra aleatória igual ou acima de 3 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide. Nos casos de AGM, o tempo de tratamento para caracterizar corticorresistência é após 16 semanas de tratamento em doses plenas.
4. Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses).
 Dependência ao corticosteróide 	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 histopaGlomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

A opção terapêutica inicial é 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 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 seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida; nesses casos recomenda-se a redução de dose do corticosteroide para no máximo 15 mg/dia. 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). No entanto, a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi verificado em outros estudos (19,25). Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria 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 crianças. (25,29).

Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa idiopática 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 que demonstrou 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 de 38% no grupo controle, e a probabilidade de sobrevida sem diálise foi de 92% no grupo tratado e de 62% no grupo controle(35). Em outro estudo, o tratamento com clorambucil e prednisona foi superior ao com prednisona isolada quanto à indução de remissão: no entanto, após 4 anos, não houve diferenca significativa entre os grupos(36,37). 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 ciclofosfamida (4,5%) em relação a clorambucil (12%), o que torna ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando corticosteroide alternado com um medicamento citotóxico por 6 meses é prescrito, conduta adotada por este PCDT para os casos de médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios

com a utilização de fármacos de ação citotóxica(37,38). Em duas meta-análises, a utilização de ciclofosfamida foi associada a maior taxa de remissão, mas não foi observada diferença significativa em relação à preservação da função renal(33-39). Ensaio clínico randomizado comparou o início precoce de imunossupressão (ciclofosfamida por 12 meses e corticosteroides) ao início após sinais de deterioração da função renal em pacientes de alto risco para insuficiência renal crônica terminal. Observou-se redução da duração da fase nefrótica, mas não houve benefício sobre a preservação da função renal, de forma que a decisão sobre o início precoce deve ser individualizada.(40)

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 maior taxa de remissão em relação ao grupo prednisona e placebo, sem diferença em relação à função renal.

Revisão recente sobre o tema(26) concluiu que os tratamentos da nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas como: a) não serem efetivos em todos os pacientes; b) resultarem mais em remissão parcial do que total da proteinúria; c) apresentarem uma proporção significativa de efeitos adversos; e d) mostrarem uma ocorrência significativa de recidivas após a interrupção do tratamento. Entretanto, a taxa de remissão parcial ou completa da síndrome ne-frótica por glomerulonefrite membranosa atingiu até 83% em estudo de série de casos(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 sua indicação no adulto têm como referência os estudos realizados em crianças que apresentam síndrome nefrótica idiopática (mais de 90%), a maioria por lesões mínimas. Segue-se então a mesma linha de tratamento adotada em nefrologia pediátrica(18). A opção inicial é prednisona, mas, para pacientes adultos, o critério de corticorresistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas(25).

As ciclofosfamida e ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes, resistência, dependência ou efeitos colaterais com o tratamento com prednisona em dose máxima de até 15 mg/dia(41,2). O uso desses imunossupressores na corticorresistência ou corticodependência tem baixo nível de evidência a seu favor, mas pode ser justificado diante da tendência de progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica(25,42,43).

Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)