

UM ASPECTO FISIOPATOLÓGICO DA SÍNDROME NEFRÓTICA

AN PHYSIOPATHOLOGICAL ASPECT OF NEFROTIC SYNDROME

Augusto T. Troncoso; Caio C. D. Tanajura; Clara de L. B. Mello; Ítalo F. B. Barreto; Lais F. Bandoli; Otavio S. Canto

Descritores: Síndrome Nefrótica; Epidemiologia; Fisiopatologia
Keywords: Nephrotic Syndrome; Epidemiology; Physiopathology

RESUMO

Introdução: A síndrome nefrótica é um distúrbio complexo e multifatorial na qual ocorre aumento da permeabilidade da membrana glomerular às proteínas plasmáticas, levando a um estado clássico de proteinúria, hipoalbuminemia, dislipidemia e edema. **Objetivo:** Agregar informações fisiopatológicas da Síndrome Nefrótica (SN). **Metódos:** Foram UTILIZADOS os seguintes descritores da base de dados DECS (Descritores de Ciência e Saúde): Síndrome Nefrótica, Epidemiologia, Fisiopatologia e então feitas buscas na base de dados do PUBMED e SCIELO. Foram então encontrados 161 artigos, dentre eles 15 artigos foram selecionados a partir dos critérios de exclusão (período entre 2000 e 2017, acesso aos artigos e idioma português ou inglês). **Discussão:** A proteinúria se deve ao dano estrutural, por inflamação, deposição de imunocomplexos ou proteínas paraneoplásicas, justificando o surgimento do edema e hipoalbumidemia. Já a hiperlipidemia é uma consequência da tentativa hepática de compensar a hipoalbuminemia. O diagnóstico da SN é realizado através de critérios clínicos, laboratoriais e por análise histopatológica com biópsia renal. Para o tratamento são realizadas medidas gerais e medidas específicas (como a utilização de IECA, corticoide e estatinas), de acordo com o tipo da doença primária renal. **Conclusão:** os mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Nefrótica ainda não são totalmente elucidados e, por isso, são necessários mais estudos acerca do tema.

ABSTRACT

Introduction: Nephrotic syndrome is a complex and multifactorial disorder in wich there is an increase in the permeability os the glomerular membrane to plasma proteins, leading to a classic state of proteinuria, hypoalbuminemia, dyslipidemia and edema. **Objective:** To aggregate pathophysiological information of this syndrome. **Methods:** we used the following descriptors from

DECS (Descritores de Ciência e Saúde) database, searching with the descriptors in the database of PUBMED and SCIELO. We found 161 articles, from which were selected 15 articles by exclusion criteria (period from 2000 to 2017, access to the articles and idiom in Portuguese or English) **Discussion:** Proteinuria is due to structural damage, such as by inflammation, deposition of immune complexes or paraneoplastic proteins, justifying the onset of edema and hypoalbuminemia. Hyperlipidemia is a consequence of the hepatic attempt to compensate for hypoalbuminemia. The diagnosis of NS is performed through clinical, laboratory and histopathological analysis with renal biopsy. For the treatment are performed general measures and specific measures (such as the use of ACE inhibitors, corticosteroids and statins) according to the type of primary renal disease. **Conclusion:** the physiopathological mechanisms of nephrotic syndrome still haven't been totally elucidated and, therefore, more studies about subject the are needed.

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é um conjunto de sinais e sintomas que envolvem o aumento da permeabilidade da membrana glomerular, devido à quebra de sua barreira estrutural e funcional, o que permite o extravasamento de proteínas para o filtrado glomerular. ^{1,2}

É a glomerulopatia mais comum nas crianças, com a maioria ocorrendo entre um e seis anos de idade. ³. Com relação à população adulta, uma causa bem definida só está presente em 20% dos pacientes, sendo o restante associado a uma glomerulopatia primária. ²

A SN pode ser primária, isto é, de etiologia renal, ou secundária a doenças sistêmicas, como: doenças de depósito, autoimunes, metabólicas, tumores sólidos ou hematopoiéticos, e infecções bacterianas ou virais. ³. Dentre as condições sistêmicas subjacentes associadas à SN, as mais comuns são a diabetes mellitus tipo 2 e o lúpus eritematoso sistêmico. ⁴

Entre as principais manifestações clínicas e laboratoriais encontradas, destacam-se: edema intenso e progressivo, podendo evoluir para anasarca, proteinúria de 24 horas >3,5g/dia (ou >50mg/kg/dia nas crianças), hiperlipidemia podendo ou não cursar com lipidúria e por fim hypoalbuminemia. ^{1,2}

Após a detecção do edema e alterações urinárias características do quadro, a investigação deve ser feita pela determinação de creatinina sérica, proteínas totais e frações, proteinúria de 24 horas e ultrassonografia (USG) renal.

OBJETIVO

Agregar informações fisiopatológicas da síndrome nefrótica.

MÉTODOS

Foram pesquisados na base de dados dos DECS (Descritores de Ciência e Saúde) os descritores em português Síndrome Nefrótica, Epidemiologia, Fisiopatologia e em inglês: Nephrotic Syndrome, epidemiology, physiopathology. Foram feitas buscas na base de dados do PUBMED e SCIELO e encontrados 161 artigos, e então, posteriormente selecionados 15 artigos a partir da informação no título e resumo, acesso aos artigos, além do período entre 2000 e 2017 e idioma em português e inglês.

DISCUSSÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) é uma alteração complexa e multifatorial que engloba fatores desencadeadores, distúrbios genéticos e o sistema imune¹. A alteração inicial na SN é a proteinúria, devido ao rompimento da membrana estrutural e/ou funcional da parede do vaso glomerular, que fisiologicamente bloqueia o trânsito de proteínas séricas para o filtrado².

A membrana de filtração glomerular é composta pelo endotélio fenestrado, membrana basal glomerular e pelos podócitos, bem como, esses últimos citados contém processos distais unidos entre eles para permitir o trânsito de água e pequenos solutos do plasma e restringir a passagem de albumina e proteínas plasmáticas aniônicas³. A proteinúria, nesse caso, se deve ao dano estrutural (inflamação, deposição de imunocomplexos ou proteínas paraneoplásicas, apoptose\ necrose de célula epitelial, com o uso de drogas) e à perda da continuidade da membrana da parede capilar⁵.

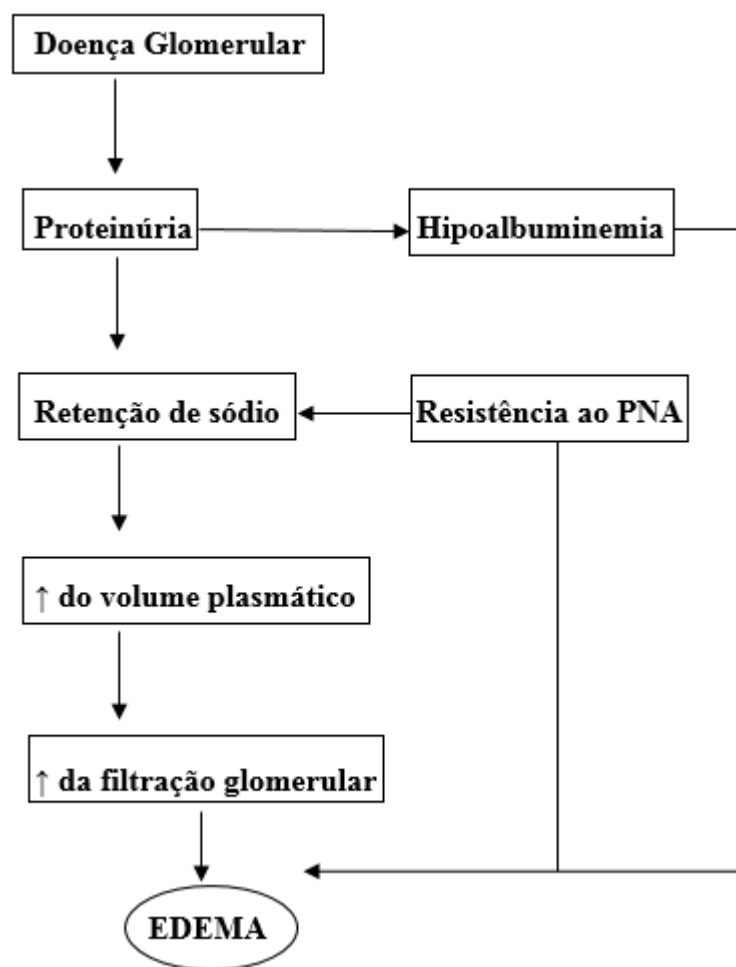


Figura 1: Mecanismo de “enchimento demasiado” (overflow) no edema da síndrome nefrótica, PNA: peptídeo natriurético atrial. FONTE: Morales², 2000

Evidências propõem que o sistema imunológico tem relevância a respeito de uma ação diferente dos linfócitos T, na alteração de sua dinâmica, em destaque os T reguladores, mas também linfócitos B teriam envoltura na fisiopatologia da doença¹. As células B têm capacidade de produzir citocinas promovedoras e inibitórias da inflamação⁶. Essas citocinas, em especial a IL-4, produzidas amplificam a ação da célula T na gênese da doença e estimula a irritação da membrana dos podócitos e a soltura deles da membrana basal⁶.

No entanto, também já se atribui de forma consensual há algum tempo uma associação entre o desequilíbrio na resposta imune entre as células T helper 1 e 2, além da relação com citocinas como IL-8 e IL-13 com o surgimento da Doença Mesangial Mínima (DMM)⁷.

Ultimamente, tem-se associado o CD80 com pacientes diabéticos nefropatas, após achados em biópsias⁷. Além disso, a lesão renal pelo IgA (IgAN), em testes de triagem urinária, foi notado em cerca de 70% da amostra com hematúria ou proteinúria, que com a terapia

recomendada apresentou recuperação, porém, na presença de obesidade e hipertensão houve recidiva do quadro pela glomerulopatia relacionada à obesidade⁸.

Apesar de possuir um mecanismo mal conhecido, níveis séricos elevados da apolipoproteína M (apoM), em células específicas do fígado e rins que funciona no metabolismo lipídico, foram detectados em pacientes com hiperlipidemia e síndrome nefrótica primária, mostrando sua importância nesses pacientes⁹.

Diversas complicações sistêmicas são associadas a SN. Embora a fisiopatologia destas ainda não seja completamente entendida, acredita-se que sejam resultado da superprodução de proteínas hepáticas e da perda de proteínas de baixo peso molecular na urina.⁴

Em suas fases iniciais, a SN apresenta como principais complicações, trombose venosa ou arterial, infecções bacterianas e insuficiência renal aguda⁹. Infecções cutâneas, pneumonia e peritonite espontânea correspondem à predominância em relação à infecção bacteriana^{4,10}.

Cerca de 40% dos pacientes adultos apresentam complicações tromboembólicas, principalmente a trombose venosa, sendo a mais comum a trombose de veia renal (29%), seguida do tromboembolismo pulmonar (17-28%)^{10,12}. Contudo, informações mais atuais demonstram um risco muito menor de trombose venosa em pacientes com SN (1,5%), sendo a trombose mais comum em adultos com nefropatia membranosa, do que outros tipos histológicos, com cerca de 7% de incidência¹¹. Crianças com SN têm um risco elevado a trombose, em destaque a de seios venosos cerebrais (TSVC), pois apesar de desconhecida a incidência desta afecção acompanhada da SN, acredita-se estar entre 4,7 e 6% de todos os casos de TSVC. Por acometer mais frequentemente o sistema nervoso superficial, maior dificuldade a se diagnosticar, sugerindo a incidência de 0,67 casos por 100 mil crianças/ano¹².

Dentre as potenciais infecções bacterianas que ocorrem como complicação da SN, destaca-se a celulite.⁴ Entretanto, como não há informações confiáveis sobre a sua incidência, não se recomenda antibioticoterapia profilática em pacientes com SN.⁴

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação rara da SN, sendo mais comum quando se associa com a nefrite lúpica e nefrite intersticial induzida por drogas.⁴ Dessa forma, é de extrema importância o acompanhamento da função renal, a partir da dosagem laboratorial de ureia e creatinina do paciente com SN.⁴

A dislipidemia é uma complicação comum da SN e, se caracteriza por qualquer concentração de lipoproteína potencialmente elevada.⁴ A falta de dados epidemiológicos não permite uma estimativa da gravidade do quadro, assim como do impacto do tratamento nesta complicação.⁴ Entretanto, acredita-se que a resolução do quadro de proteinúria já seja suficiente

para melhorar a dislipidemia associada à SN.⁴

No Brasil, evidenciou-se a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) (35%) e a Glomerulonefrite Membranosa Idiopática (GNMI) (33%) como as doenças renais que mais causam Síndrome Nefrótica Primária¹⁰. Em contraste, outro estudo compreendendo Ásia e África revela ocorrência de diferentes proporções das apresentações de GN. Foram acompanhados 100 pacientes, que foram submetidos a biópsias renais¹³. Os resultados do estudo revelaram 87 exames conclusivos e outros 13 inconclusivos para um diagnóstico histopatológico, e portanto, foram desconsiderados. ¹³ Do universo considerado (87), a média de idade aferida foi de 32,8 e um desvio padrão de $\pm 13,2$ ¹². A maioria dos casos estudados pertenciam ao sexo masculino (72,4%), enquanto o padrão residencial que mais se repetiu foi o rural (67,8%, contra 32,2% das regiões urbanas).¹² Foi identificada Síndrome Nefrótica idiopática ou primária em 94,3% dos pacientes e secundária nos restantes¹³.

GN Membranoproliferativa (GNMP) foi o tipo histopatológico mais comum de GN encontrado (em 36,8% casos.), seguido da GN Mesangial Proliferativa (32,1% dos casos)¹². Glomeruloesclerose segmentar e focal neste foi apenas o quarto tipo que mais ocorreu entre os pacientes (com 3,4% do total)¹³.

Age groups	MPGN Number (%)	MesPGN Number (%)	MGN Number (%)	MCD Number (%)	DPGN Number (%)	FPGN Number (%)	FSGN (%)	P
18 – 27	13 (35)	8 (21)	10 (27)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)		0.002
28 – 37	7 (35)	7 (35)	2 (10)	2 (10)	2 (10)			0.112
38 – 47	10 (50)	6 (30)	2 (10)				2 (10)	0.032
≥48	2 (20)	6 (30)	2 (10)					0.202

MPGN: Membranoproliferative GN, MesPGN: Mesangial proliferative GN, MGN: Membranous nephropathy, MCD: Minimal change disease, DPGN: Diffuse proliferative GN, FPGN: Focal proliferative GN, FSGN: Focal segmental GN, GN:

GLomerulonephritis, M: Male, F: Female, NS: Nephrotic syndrome. Chi-square (X^2) was employed to test significance of difference between various types of NS in each group. Tabela 1 – Frequência dos tipos histológicos de SN, de acordo com a

idade. FONTE: Yusuf ¹³, 2016

O diagnóstico de SN é realizado através de critérios clínicos, laboratoriais e por análise histopatológica por biópsia renal¹⁰. Clinicamente, o edema insidioso é o achado que mais representa a SN, já laboratorialmente, proteinúria >3,5g por 1,73m² de superfície corporal ou >50mg/kg de peso em urina de 24 horas, mas também uma biópsia renal para análise histopatológica define além da causa, o planejamento para tratamento e o prognóstico do paciente¹⁰.

Para o tratamento da SN são realizadas medidas gerais e medidas específicas, de acordo

com o tipo da doença primária renal¹⁰. Restrição de sal, uso criterioso de diurético para tratar o edema, inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) para diminuição da proteinúria, estatinas para tratar a dislipidemia e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos¹⁰. Após o resultado da biópsia renal, se faz o tratamento da doença primária renal, que baseia-se no emprego de corticosteroide e outros fármacos imunossupressores e deve-se avaliar a resposta ao tratamento a partir dos critérios na Tabela 2.¹⁰

Tipo de resposta	Crítérios 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 corticoide
4. Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 2 meses)
5. Dependência a 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 proteína/creatinina em amostra de urina.

Tabela 2 - Critérios de resposta ao tratamento na síndrome nefrótica primária em adultos. FONTE: Veronese 10,2010

O uso da corticotropina como alternativa para tratamento das glomerulopatias refratárias tem sido apoiado crescentemente¹³. A monoterapia com corticotropina de curta duração natural advinda de animais resultou em uma resposta rápida, elevando a diurese substancialmente, reduzindo o peso e atenuação parcial da proteinúria¹⁴.

Foi realizado um estudo longitudinal e retrospectivo de uma coorte de pacientes com diagnósticos de lesões mínimas (LM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), acompanhados no Setor de Glomerulopatias da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), por seis anos consecutivos. Dos 170 pacientes incluídos no estudo, 50 tinham diagnóstico de LM e 120 de GESF.¹⁵

Dos pacientes com LM, oitenta por cento foram considerados sensíveis à corticoterapia instituída: 74% apresentaram remissão total e 6%, parcial. Já os pacientes com GESF, apenas 58,4% foram responsivos a tal tratamento ($p = 0,01$): remissão total notada em 30,0% ($p = 0,002$) e parcial, em 28,4%. Foram relatadas 13 recidivas após corticoterapia no grupo LM e 14 no grupo GESF.¹⁵

Seis pacientes com LM apresentaram insuficiência renal aguda (IRA) pré-renal por ocasião do diagnóstico ou no seguimento, sendo casos atribuídos a hipovolemia. Deve-se destacar que,

em pacientes com GESF, a prevalência de IRA foi de 39%, e 10% precisaram de diálise ($p < 0,001$). Foram avaliados os riscos de desenvolver insuficiência renal crônica nos pacientes com GESF. Na análise, responder a corticoterapia reduziu em 83% o risco de insuficiência renal crônica ($p < 0,001$), e a remissão total, por sua vez, associou-se a uma redução no risco da ordem de 89% ($p < 0,001$).¹⁵

Quanto à terapia, é consenso que os corticosteroides são a primeira escolha para iniciar o tratamento de glomerulopatias, tanto para LM quanto para GESF¹⁵. A prednisona é usada desde 1947 e ainda é, nos dias de hoje, prescrita como terapia inicial.² Ressalta-se que está indicado um período mais prolongado de corticoterapia no caso de GESF.¹⁵ Os pacientes incluídos no estudo da UNIFESP, foram tratados com prednisona 1 mg/kg/dia por via oral.¹⁵

Por fim, o uso de drogas imunossupressoras como os corticóides deve ser adequado à idade do paciente (se menor ou maior de 65 anos), e à presença de falência renal, acompanhada via depuração de creatinina plasmática (DCP), igual ou menor que 60 ml por minuto.² Dessa forma, pode-se concluir que as condutas devem ser individualizadas.²

CONCLUSÃO

É possível constatar que, nas últimas décadas, houve grandes avanços no entendimento da fisiopatologia da síndrome nefrótica, mas que ainda persistem inúmeras dúvidas neste processo. Tais indefinições são decorrentes de uma fisiopatologia complexa e multifatorial, envolvendo agentes desencadeadores, alterações genéticas e do sistema imune.

Embora o diagnóstico clínico e laboratorial consiga ser realizado sem maiores dificuldades, o diagnóstico etiológico da doença ainda é um desafio em muitos casos. Dessa forma, o tratamento desta síndrome fica restrito ao manejo das complicações do estado nefrótico, sendo que grande parte dos pacientes permanecem com proteinúria e suas consequências, além de constantes recidivas da doença.

Logo, como o prognóstico da SN é altamente dependente da sua causa, o melhor esclarecimento do mecanismo fisiopatológico da SN é fundamental para detecção de pacientes propensos a ter uma má evolução, ou ainda, para desenvolver tratamentos mais específicos e eficazes para a doença.

Conclui-se, portanto, que estudos que objetivam o conhecimento mais apurado da fisiopatologia da SN são fundamentais, uma vez que permitiriam uma abordagem terapêutica mais específica e com menos efeitos colaterais, assim como estratégias de nefroproteção que impeçam as frequentes recidivas e/ou evolução para quadros de doença renal crônica.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Carlos Pereira Nunes agradecemos a forma como nos conduziu durante o cenário de prática, tornando-o uma experiência prazerosa, orientando e estimulando a busca pelo conhecimento no decorrer de todo o período.

REFERÊNCIAS

1. Lage1 FB. Recomendação proteica para crianças com síndrome nefrótica. *Revista Brasileira de Nutrologia Clinica* 2014; 29 (4): 360-6
2. Morales JV , Veronese F , Weber R. Fisiopatologia e tratamento da síndrome nefrótica: conceitos atuais. *Revista HCPA* 2000;20(3):290-301
3. Noyla Denise Alencar de Sá; Maria Valéria Leimig Telles; Catarina Fernandes Macêdo Bezerra; Samuel de Oliveira Ribeiro; Maria Iaponira Fernandes Macêdo Bezerra. Síndrome Nefrótica Congênita: Relato de Caso.
4. Charles Kodner. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *American Academy of Family Physicians*. Volume 93, número 6. 2016, Março.
5. Andrade LC, Almeida EC, Baumgratz R , Bastos MC. Tratamento da Síndrome Nefrótica Primária do Adulto. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* Volume XXVI - nº 1 - Março de 2004.
6. Kim AH, Chung JJ, Akilesh S, Koziell A, Jaind S, Hodgins JB , et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight* 2017.
7. Khullar B, Balyan R, Oswal N, Jain N, Sharma A, Abdin MZ , et al. Interaction of CD80 with Neph1: a potential mechanism of podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 2017.
8. Matsukura H, Sakaribara M, Sakamoto I, Tatematsu M. Proteinuria rebound in IgA nephropathy associated with obesity-related glomerulopathy. *CEN Case Rep*. 2016 Nov; 5(2): 131–136.
9. Lagu He, Pengfei Wu, Li Tan, Bai Le, Wenhan Du, Ting Shen. Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome. *Lipids Health Dis*.2017; 16: 167.
10. Veronese FV, Morales DD, Barros EV, MoralesJV. Síndrome nefrótica primária em adultos. *Rev HCPA* 2010;30(2):131-139
11. McCloskey O, Maxwell AP. Diagnosis and management of nephrotic syndrome. *Practitioner*,2017 Feb;261(1801):11-5.
12. Torres RA, Torres BR, Castilho ASR, Honorato R. Trombose de seios venosos em criança com síndrome nefrótica: relato de caso e revisão da literatura. *Revista Brasileira Terapia Intensiva*. 2014;26(4):430-434
13. Yusuf MG, dAS bb, Shaha AC, Hossain MZ. Histopathological types in adult nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*.2016 Maio;27(3):576-80.
14. Wang P, Zhang Y, Wang Y, Brem AS, Liu Z, Gong R. Acquired Resistance to Corticotropin Therapy in Nephrotic Syndrome: Role of De Novo Neutralizing Antibody. *Pediatrics*.2017 Jul;140(1).
15. Moura LRR, Franco MF, Kirsztajn GM. Doença de lesões mínimas e glomeruloesclerose segmentar e focal em adultos: resposta a corticoide e risco de insuficiência renal. *Jornal Brasileiro Nefrologia* 2015;37(4):475-480.