

# SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÕES MÍNIMAS: RELATO DE CASO

## NEPHROTIC SYNDROME FOR MINIMUM INJURIES— A CASE REPORT

SAMYRA SARAH SOUZA **MARQUES**<sup>1\*</sup>, TARCÍSIO NERY DE **SOUZA**<sup>2</sup>, JULIANA FIALHO CAIXETA **BORGES**<sup>3</sup>, DANILLO TADEU AVILA **POTENZA**<sup>3</sup>, RAÍSSA ALMEIDA **FREITAS**<sup>3</sup>, CAIO CARLOS NOGUEIRA **SILVEIRA**<sup>3</sup>, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**<sup>4</sup>

1. Graduada em Farmácia pela Faculdade Pitágoras; Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH; 2. Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro; Acadêmico de Medicina-FAMINAS/BH; 3. Acadêmica(o) de Medicina-FAMINAS/BH; 4. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH.

\* Rua Bolívia, 112, Cariru, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-087. [samyrasarah@hotmail.com](mailto:samyrasarah@hotmail.com)

Recebido em 15/08/2016. Aceito para publicação em 15/10/2016

### RESUMO

A síndrome nefrótica (SN) é uma glomerulopatia que ocorre comumente na infância, sendo caracterizada por proteinúria severa, hipoproteïnemia, edema e hiperlipidemia. Na infância, em quase 100% dos casos, correspondem à SN primária ou idiopática, não sendo relacionada a nenhuma doença sistêmica, metabólica, hereditária, infecciosa ou uso de medicamentos ou outras drogas. É uma doença essencialmente pediátrica, sendo que a maioria dos casos ocorre antes dos cinco anos de idade. São características desta lesão, a perda seletiva de albumina, uma resposta positiva ao uso de corticoides e o excelente prognóstico renal. Pode ser observado também a quase inexistência de hematuria macroscópica. Desse modo, a primeira droga de escolha é o corticoide, apresentando um diagnóstico sugestivo de lesões mínimas. Finalmente, a biópsia renal somente será realizada caso exista fatores de risco sugerindo outras formas de síndrome nefrótica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome nefrótica; Lesões mínimas; Corticoide.

### ABSTRACT

The nephrotic syndrome (NS) is a nephropathy that commonly occurs in childhood and is characterized by severe proteinuria, hypoproteinemia, edema and hyperlipidemia. In childhood, almost 100% of the cases, correspond to primary or idiopathic SN not being associated with any systemic disease, metabolic, hereditary, infectious or use of medications or drugs. It is essentially a pediatric disease, wherein the majority of cases occur before the age of five. Are characteristics of the lesion, the selective loss of albumin, a positive response to the use of corticoids and excellent renal prognosis. It can also be observed the inexistence of gross hematuria. Thus, the first drug of choice is the corticosteroid, with a diagnosis suggestive of minimal lesions. Finally, the renal biopsy will be performed only if there is risk factors suggesting other forms of nephrotic syndrome.

**KEYWORDS:** Nephrotic syndrome; minimal lesions; Corticoids.

### 1. INTRODUÇÃO

Peres (2010)<sup>1</sup> afirma que a síndrome nefrótica é definida pela ocorrência de albuminúria superior a 3-3,5 g/dia, acompanhada de hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. Na prática clínica, muitos médicos referem-se à "proteinúria nefrótica"; independente do paciente apresentar as outras manifestações da síndrome completa, visto que estas últimas ocorrem em consequência da proteinúria. Quase todas as crianças nefróticas têm de um a seis anos de idade, apresentando padrão histológico renal de lesões glomerulares mínimas e ainda, há remissão da proteinúria pelo tratamento com corticosteroide, com bom prognóstico, não necessitando de realização de biópsia renal, usualmente. Holmberg *et al.* (2004)<sup>2</sup> afirma que a biópsia renal, usualmente, não é realizada nos pacientes que respondem ao tratamento com corticosteroide.

Já a Sociedade Brasileira de Nefrologia caracteriza a síndrome nefrótica pela presença de edema devido à hipoalbuminemia secundária a proteinúria. Na prática, a albuminemia costuma ser inferior a 3,0 g/dl e a proteinúria superior a 3,0 g/24h; não são constituintes essenciais da definição hiperlipidemia (aumento de colesterol e triglicérides) e lipidúria, embora em geral também estejam presentes<sup>3</sup>.

Para isso, a Sociedade Brasileira de Nefrologia afirma que se deve avaliar a presença e extensão do edema, assim como caracterizá-lo (locais e horários de surgimento ou agravamento, tempo de instalação, outras)<sup>3</sup>. Uma vez constatadas as alterações urinárias que levam a suspeita do quadro, a investigação deve ser completada com a determinação de creatinina sérica, das proteínas séricas (proteínas totais e frações ou eletroforese) e proteinúria de 24 horas, assim como pela realização de um exame ultrassonográfico renal. Uma vez feito o diagnós-

tico da síndrome nefrótica em si, deve-se proceder à investigação etiológica, que terá implicações na conduta terapêutica.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste relato de caso foram respeitadas as seguintes etapas: 1) identificação do caso norteador, seguida pela busca das palavras-chaves; 2) determinação dos critérios que seriam de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos e organização das informações relevantes; 4) avaliação dos estudos de acordo com os dados que foram extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados analisados, contextualizando ao conhecimento teórico; 6) apresentação e síntese de cada artigo revisado de maneira sucinta.

O presente estudo foi realizado entre abril e junho de 2016. Para a construção do mesmo, foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library online*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), com o intuito de analisar as discussões sob o ponto de vista de vários autores como Peres (2010)<sup>1</sup>, Holmberg *et al.* (2004)<sup>2</sup>, Fogo (2009)<sup>4</sup>, Pinheiro (2016)<sup>5,6</sup>, Riyuzo (2006)<sup>7</sup>, Goldman (2011)<sup>8</sup>, entre outros. Sendo que foram utilizados ao todo 13 artigos.

## 3. RELATO DE CASO

### Anamnese

Identificação: P.J.S, 5 anos, sexo masculino, pardo, natural de Itabira-MG e residente de Ribeirão das Neves. QP: “Inchaço nos olhos há 1 semana” HMA: Pai refere história de edema periorbitário há 1 mês. Na ocasião procuraram serviço de saúde onde foi feito diagnóstico de alergia (SIC). Apresentou regressão espontânea do quadro. Procurou este serviço em 17.05.16 com piora do edema facial principalmente em região periorbitária, mais intenso pela manhã. Em associação apresenta, há 10 dias, rinorreia amarelada, tosse produtiva e hiporexia. RS: Diurese presente, porém “espumosa”; evacuação fisiológica; nega dispneia ou ortopneia; sem queixas álgicas. Antecedentes: Nasceu de parto normal e a termo; sem intercorrências na gestação e parto; P: 3300g PC: 34 cm E: 50 cm Apgar:8/10; imunização atualizada; DNPM adequado para a idade; nega internações prévias, cirurgias ou hemotransfusões; SME até 6 meses de vida. Hábito de vida: mora em casa de alvenaria, saneamento básico completo; possui cachorro na residência; nenhum familiar tabagista ou etilista; refere alimentação com leite e pães, carnes, frutas e verduras. HMF: mãe, 22

anos, hígida; pai, 27 anos, “asma”; avó materna com “problemas renais”.

### Exame físico

Bom estado geral, ativo, hidratado, corado, acianótico, anictérico, eupneico e afebril ao toque; AR: MV fisiológico, sem RA; ACV: RCR em 2T, BNF, sem sopros; FC: 110bpm. PA: 140 x 109 mmHg; ABD: Plano, depressível, RHA+, sem hepatoesplenomegalia palpável; Extremidades: edema de MMII (+/4+); Edema periorbitário (+/4+).

### Exames laboratoriais

Foram solicitados pela emergência em 17.05.16: HC: Hemácias: 5.97; Hemoglobina: 15.1; Hematócrito: 47.7%; Leucócitos: 3.750; (35% neut; 41% linf; 10% mono; 3% eosin); Plaquetas: 205.000; EAS: Densidade: 1.025; pH: 5,5; Prot:+++; cels: 3 a 5 p/c; flora +; raros cilindros granulados. Bioquímica e eletrólitos: Colesterol total: 342, (HDL: 35; LDL: 261; VLDL: 46); Triglicérides: 229; Prot. T: 4,1 (Alb: 1,7); Ur: 44; Cr: 0,6; TGO: 45; TGP: 12 Na: 141; K: 4,7; Cl: 100.

### Avaliação do paciente nefrótico

Segundo Rodrigues (2012)<sup>9</sup> a avaliação inicial do paciente nefrótico inclui diversos exames laboratoriais para definir se ele apresenta síndrome nefrótica idiopática primária ou uma causa secundária relacionada a uma doença sistêmica.

Desse modo, Gross (2002)<sup>10</sup> afirma que as provas de triagem habituais incluem o nível de glicemia em jejum e a determinação da hemoglobina glicosilada para o diabetes mellitus, teste do anticorpo antinuclear para doença do colágeno, e o complemento sérico, que permite o rastreamento de numerosas doenças mediadas por imunocomplexos.

## 4. DISCUSSÃO

### Quadro clínico

De acordo com a Portaria nº 459, de 21 de maio de 2012 a síndrome nefrótica (SN)<sup>11</sup> é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia e ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser dividida em secundária, quando causada por alguma outra doença, ou idiopática. Segundo RYIUZO, 2006 em crianças, a síndrome nefrótica primária ou idiopática representa 90% dos casos diagnosticados antes dos 10 anos de idade e 50% dos que se apresentam após essa idade. Apesar de menos frequente, a avaliação inicial deve afastar a presença de causas secundárias, como doenças sistêmicas, infecções,

neoplasias e uso de medicamentos.

Ainda em concordância com a Portaria nº 459, de 21 de maio de 2012<sup>11</sup>, os pacientes com síndrome nefrótica podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis ou resistentes ao corticosteroide. Os que não respondem ao curso inicial de glicocorticoide devem ser submetidos à biópsia renal para determinar o diagnóstico histológico e orientar novas escolhas terapêuticas.

Para Abeyagunawardena (2005), a resposta aos corticoides é altamente sugestiva de doença por lesão mínima (DLM), de forma que, à apresentação inicial, a biópsia renal não é realizada caso não haja fatores de risco sugerindo outras formas de síndrome nefrótica. Todavia, alguns pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal e glomerulopatia membranoproliferativa também apresentarão resposta ao corticoide.

Desse modo, Fogo (2009)<sup>4</sup> afirma que tanto a resposta aos corticoides quanto a frequência das recidivas após a terapia inicial são fatores prognósticos de evolução. Pacientes corticossensíveis geralmente mantêm sua função renal normal e aqueles com mais de duas recaídas nos primeiros 6 meses de tratamento têm mais recidivas no curso da doença quando comparados aqueles com duas ou menos recidivas. Estima-se que, com o passar dos anos, os períodos de atividade diminuem de frequência e que, aos 5 anos de doença, de 50 a 70% dos pacientes não apresentem recidivas e que, aos 10 anos, 85% estejam curados. Após a introdução de corticoide e antibiótico no tratamento de pacientes com SN, a mortalidade reduziu de 35 para 3%, pois a infecção é a principal causa de óbito nesses pacientes.

Segundo Paiva (2010)<sup>12</sup>, além dos processos infecciosos, o risco de tromboembolismo deve ser sempre considerado. Considera-se “eventualmente curada” uma criança que permanece 5 anos sem crises e sem medicação. Mesmo assim, às vezes, após períodos muito longos, podem surgir novas recorrências.

Peres (2010)<sup>1</sup> afirma que a alta incidência da doença por lesão mínima (DLM) permitiu grande quantidade de estudos e a determinação dos tratamentos adequados. De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira para o tratamento das glomerulopatias primárias, a DLM deve ser inicialmente tratada com prednisona, na dose de 1mg/kg/dia, ou 60mg/m<sup>2</sup>/dia (máximo de 80mg/dia) por quatro a seis semanas, tendo posteriormente sua dose reduzida para 40mg/m<sup>2</sup>/dia, em dias alternados, por mais quatro a seis semanas<sup>3</sup>. Nas recidivas, recomenda-se uso de prednisona por via oral nas doses originais até negatização da proteinúria, seguida de redução de dose, por quatro semanas.

Dados epidemiológicos do trabalho de Peres (2010)<sup>1</sup> mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por 100.000 crianças e a prevalência é de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade e 70%-80% dos casos

ocorrem em crianças com menos de 6 anos.

## Fiopatologia

Conforme Goldman (2011)<sup>8</sup> a hipoalbuminemia decorre da perda urinária de proteínas, e também ocorre devido ao catabolismo da albumina filtrada pelo túbulo proximal, bem como à redistribuição de albumina no organismo. Isso explica, em parte, a relação inexata entre a perda urinária de proteína, o nível sérico de albumina e outras consequências secundárias à albuminúria maciça.

Ainda segundo Goldman (2011)<sup>8</sup>, na síndrome nefrótica, a retenção de sal e de volume pode ocorrer por meio de pelo menos dois mecanismos importantes e distintos. Na teoria clássica, a proteinúria resulta em hipoalbuminemia, em pressão oncótica do plasma baixa e em depleção do volume intravascular. A hipoperfusão subsequente do rim estimula os sistemas hormonais de retenção do sódio, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com conseqüente aumento na retenção de sódio renal e de volume. Nos capilares periféricos com pressão hidrostática normal e redução da pressão oncótica, as forças de Starling provocam extravasamento de líquido transcápsular e edema.

Todavia, Goldman (2011)<sup>8</sup> explica que em alguns pacientes foi constatado que o volume intravascular medido apresenta-se aumentado juntamente com a supressão do eixo da renina-angiotensina-aldosterona. Um modelo animal de proteinúria unilateral fornece evidências de retenção renal primária de sódio em um local distal do nefron, talvez devido à alteração da responsividade a hormônios, como o fator natriurético atrial. Nesse modelo, apenas o rim proteinúrico retém sódio e volume, com o animal ainda não hipoalbuminêmico. Assim, fatores locais no rim também devem ser responsáveis pela retenção de volume observada no paciente nefrótico.

## Diagnóstico

Para Goldman (2011)<sup>8</sup> estudos epidemiológicos mostram claramente um aumento no risco de complicações ateroscleróticas na síndrome nefrótica. Em sua maioria, os pacientes nefróticos apresentam níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL), com valores baixos ou normais de lipoproteína de alta densidade (HDL). Os níveis de lipoproteína A (LpA) também estão elevados e normalizam-se com a remissão da síndrome nefrótica. Com frequência, os pacientes nefróticos apresentam um estado de hipercoagulabilidade e são propensos a desenvolver trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia renal.

Segundo Pinheiro (2016)<sup>5</sup> o diagnóstico da síndrome nefrótica é feito em duas etapas. A primeira parte consiste na identificação de uma proteinúria excessiva. Exames de urina

como o EAS (urina tipo 1) e a urina de 24 horas são as análises mais usadas para identificar e quantificar a perda de proteínas na urina. Assim, ainda de acordo com Pinheiro (2016)<sup>5</sup>, uma vez identificada a proteinúria nefrótica, o próximo passo é diagnosticar a causa. Nos pacientes com diabetes há muito anos, a causa é óbvia e raramente faz-se necessária uma investigação mais complexa. Já em pacientes previamente saudáveis, sem doenças conhecidas, a elucidação da origem da proteinúria costuma dar mais trabalho. Exames de sangue, como sorologias para hepatite, HIV e sífilis, e pesquisa de auto anticorpos, como o fator antinuclear (FAN) ajudam a direcionar a investigação. Em geral, porém, a biópsia renal acaba sendo necessária para o diagnóstico final, principalmente se a causa for uma glomerulopatia primária.

## Tratamento

Para Goldman (2011)<sup>8</sup>, uma vez excluídas as causas secundárias, o tratamento do paciente adulto nefrótico requer comumente a realização de biópsia renal. Em muitos estudos, os pacientes com proteinúria grave e síndrome nefrótica apresentam grande benefício da realização da biópsia renal, em função do estabelecimento do diagnóstico específico, do prognóstico e do tratamento. Em alguns pacientes adultos com síndrome nefrótica, como os idosos, o quadro clínico da doença é ligeiramente diferente. Todavia, mesmo neste caso, a biópsia renal continua sendo a melhor diretriz para o tratamento e o prognóstico.

Assim, Goldman (2011)<sup>8</sup> avalia que a doença por lesão mínima constitui o padrão mais comum de síndrome nefrótica em crianças e responde por 5 a 10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em adultos.

Desse modo, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a doença de lesões mínimas também pode ocorrer em associação a medicamentos (como anti-inflamatórios não esteroidais e lítio) ou a tumores, como doença de Hodgkin, assim como leucemias<sup>3</sup>. Goldman (2011)<sup>8</sup> completa dizendo que, tipicamente, os pacientes apresentam edema periorbitário e periférico relacionado à proteinúria, que habitualmente encontra-se dentro da faixa nefrótica. Outros achados em adultos incluem hipertensão e hematúria microscópica, cada uma delas ocorrendo em cerca de 30% dos pacientes.

Na doença por lesão mínima verdadeira, a histopatologia tipicamente não revela qualquer anormalidade glomerular à microscopia óptica. Os túbulos podem exibir acúmulo de gotículas de lipídios em consequência das lipoproteínas absorvidas, o que remete a um termo mais antigo, a nefrose linfóide. A imunofluorescência e a microscopia eletrônica não revelam qualquer tipo de depósito imune. Na ME, a MBG apresenta-se normal, e observa-se o apagamento ou "fusão" dos processos podocitários ao longo de praticamente toda a alça capilar.

Para Pinheiro (2016)<sup>6</sup> a evolução da síndrome nefrótica

por lesão mínima caracteriza-se frequentemente por remissões e recidivas, com respostas ao tratamento adicional. Assim, de acordo com a Portaria nº 459, de 21 de maio de 2012<sup>11</sup>, quando tratadas com corticosteroides durante oito semanas, 90 a 95% das crianças apresentam remissão da síndrome nefrótica. Nos adultos, o índice de resposta é ligeiramente menor, e 75 a 85% dos pacientes respondem a esquemas de terapia com prednisona administrada diariamente (60 mg) ou em dias alternados (120 mg), com redução gradual da dose depois de 2 meses de tratamento. O tempo necessário para obter uma resposta clínica é mais demorado nos adultos. Entretanto, esses pacientes só devem ser considerados resistentes aos corticoides quando não se verifica uma resposta dentro de 16 semanas de tratamento. Segundo Goldman (2011)<sup>8</sup>, uma vez obtida a remissão, a redução da dose de corticosteroides deve ser gradual, no decorrer de 1 a 2 meses. Tanto as crianças quanto os adultos tendem a sofrer recidiva da doença por lesão mínima após a interrupção dos corticosteroides. Cerca de 30% dos adultos apresentam recidiva dentro de 1 ano, e 50%, dentro de 5 anos.

Logo, Goldman (2011)<sup>8</sup> explica que maioria dos médicos trata a primeira recidiva de modo semelhante ao episódio inicial de síndrome nefrótica. Os pacientes que sofrem recidiva pela terceira vez, ou que se tornam dependentes de corticosteroides, ou seja, àqueles pacientes que são incapazes de diminuir as doses de prednisona sem haver recorrência da proteinúria, podem ser tratados por 2 meses com um agente alquilante, a ciclofosfamida, em dose de até 2 mg/kg/dia. Até 50% desses pacientes apresentam uma remissão prolongada da síndrome nefrótica (de pelo menos 5 anos). O índice de resposta é menor nos pacientes dependentes de corticosteroides.

Desta maneira, para a Sociedade Brasileira de Nefrologia uma alternativa para o tratamento de pacientes resistentes ao corticosteroide, que apresentam remissões frequentes, é a administração de doses baixas de ciclosporina (4 a 6 mg/kg/dia, durante 4 meses). Porém, esta abordagem está associada a algum risco de nefrotoxicidade e a uma maior taxa de recidiva<sup>3</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Por conseguinte, pode-se concluir que a síndrome nefrótica na infância é comumente causada por lesões mínimas e que se trata de um problema muito frequente em ambulatórios de pediatria. Sendo que os corticosteroides continuam sendo a primeira escolha terapêutica. Entretanto, crianças corticodependentes oferecem dificuldades no seu manejo.

Felizmente, o conhecimento médico e científico sobre os diversos aspectos da síndrome nefrótica na infância apresentaram uma grande evolução, mas as características relacionadas às respostas ao tratamento ainda são escassas.

## REFERÊNCIAS

- [1] Peres LAB, Assumpção, Botinha RA. Síndrome Nefrótica Idiopática em Crianças. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Rev. Med. Res. 2010; 12 (3 e 4):124-129.
- [2] Holmberg C. *et al.* Congenital nephrotic syndrome. In: AVNER, E.D. et al. Pediatric Nephrology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 25:503-16.
- [3] Sociedade Brasileira de Nefrologia. Apresenta o censo brasileiro de nefrologia de 2002 [acesso em 2016 Ago 20]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/censo02.htm>
- [4] Fogo AB. Renal Pathology. In: Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology, 6.ed. Springer-Verlag, 2009; 565.
- [5] Pinheiro P. Síndrome Nefrótica – Causas, Sintomas e Tratamento. Revista eletrônica MD Saúde. Ano 2016.
- [6] Pinheiro P. Doença De Lesão Mínima – Síndrome Nefrótica Infantil. Revista eletrônica MD Saúde. Ano 2016.
- [7] Riyuzo MC, *et al.* Síndrome nefrótica primária grave em crianças: descrição clínica e dos padrões histológicos renais de seis casos. J Bras Patol Med Lab. 2006; 42(5):393-400.
- [8] Goldmna L, Ausiello D. Cecil: Medicina Adaptado à realidade brasileira. 23ª Edição. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2011.
- [9] Rodrigues CE, Titan S, Woronik V. Síndrome Nefrótica. Revista. Eletrônica Medicinanet. Ano 2012.
- [10] Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol 2002; 46:16-26.
- [11] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 459, de 21 de maio de 2012.
- [12] Paiva MRSAQ. Síndrome Nefrótica em Pediatria. Revista eletrônica medicina net. Ano. 2010.
- [13] Abeyagunawardena AS. Treatment of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome. Indian J. Pediatr. 2005; 72 (9):763-9.