

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Luiz Fernando Resende Cabral
Matheus Andrade de Castro
Rafael Moraes de Castro Padovani
Sergio Luiz de Oliveira Junior**

**SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÕES MÍNIMAS EM ADULTO
JOVEM: revisão de literatura e relato de caso**

IPATINGA

2020

**Luiz Fernando Resende Cabral
Matheus Andrade de Castro
Rafael Moraes de Castro Padovani
Sergio Luiz de Oliveira Junior**

**SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÕES MÍNIMAS EM
ADULTO JOVEM: revisão de literatura e relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço como requisito
parcial para aprovação no Curso de Medicina

Prof. Orientador: Nicolas Drumond de Carvalho

IPATINGA

2020

SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÕES MÍNIMAS EM ADULTO JOVEM:

revisão de literatura e relato de caso

Luiz Fernando Rezende **Cabral**¹; Matheus Andrade de **Castro**¹, Rafael Moraes de Castro **Padovani**¹; Sérgio Luiz de Oliveira **Júnior**¹ & Nicolas Drumond de **Carvalho**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: A síndrome nefrótica é um distúrbio multifatorial no qual ocorre aumento da permeabilidade da membrana glomerular às proteínas plasmáticas. As principais manifestações clínicas são edema insidioso que evoluiu para anasarca. Em relação aos achados laboratoriais, proteinúria nefrótica, hipoproteinemia, dislipidemia, elevação dos níveis de colesterol total ou do colesterol de baixa densidade (LDL) ou de triglicérides. A doença por lesões mínimas (DLM) é a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, com variações na incidência com base na idade. Nos adultos, representa aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com síndrome nefrótica idiopática. **Objetivo:** Apresentar os principais achados clínicos e laboratoriais da Síndrome Nefrótica por Lesão Mínima e revisar as atuais recomendações de tratamento. **Relato de Caso:** Paciente do gênero feminino 35 anos, residente em Betim-MG e previamente hígida, iniciou subitamente edema em membros inferiores, primariamente em região pré-tibial, associado a espuma ao urinar. O edema evoluiu progressivamente para região abdominal e periorbital, com caráter simétrico e bilateral, culminando em anasarca, dias após seu início. Na admissão da paciente no HC-UFMG, foram realizados revisão laboratorial e exames sorológicos, no intuito de iniciar propedêutica especializada. Após toda a investigação descrita, o serviço de Nefrologia do (HC-UFMG) confirmou o diagnóstico de Síndrome Nefrótica por Lesões Mínimas e fora instituído tratamento com Prednisona associado à Hidroclorotiazida, Atorvastatina, Losartana e restrição hidrossalina. Houve remissão dos sintomas somado a regularização da proteinúria, hipoalbuminemia e dislipidemia, de maneira córtico-dependente. Nas tentativas de desmame, houve retorno de sintomas e parâmetros laboratoriais. Por esse motivo, foi realizada a troca da Prednisona por um imunomodulador, a Ciclosporina. Até a data de publicação deste artigo, a paciente se encontrou hígida, sem histórico de agudização recente, em acompanhamento para controle anual com médico de família e comunidade. **Conclusão:** Como a doença por lesão mínima é mais comum em crianças, alguns profissionais de saúde têm dificuldade em levantá-la como hipótese diagnóstica em adultos. Dessa maneira, ressalta-se a importância de, ao atender uma paciente adulta com quadro de síndrome nefrótica - seja em uma UPA ou em uma Unidade básica de saúde, encaminha-la a um serviço de referência para melhor investigação.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótica. Adulto. Glomerulopatia. Lesão Mínima.

Introdução

A síndrome nefrótica (SN) pode ser caracterizada como um distúrbio complexo e multifatorial no qual ocorre aumento da permeabilidade da membrana glomerular às proteínas plasmáticas, levando a um estado clássico de proteinúria, hipoalbuminemia, dislipidemia e edema. O aumento da permeabilidade da membrana glomerular ocorre como consequência da quebra de sua barreira estrutural e funcional. Tal fato leva ao extravasamento de proteínas para o filtrado glomerular (LAGE, 2014).

É considerada a glomerulopatia mais comum em idade pediátrica, principalmente entre o segundo e o sétimo ano de vida. Na população adulta, uma causa bem definida só está presente em 20% dos pacientes, sendo o restante associado a uma glomerulopatia primária (MORALES; VERONESE; WEBER, 2000).

Com relação à etiologia, a SN pode ser primária, em casos nos quais o acometimento patológico é iniciado nos rins, ou secundária, em grande parte por acometimento renal proveniente de doenças sistêmicas, como: doenças autoimunes, metabólicas, tumores sólidos ou hematopoiético e ainda infecções bacterianas ou virais. Dentre as condições sistêmicas subjacentes associadas à gênese de SN, as mais comuns são a diabetes mellitus tipo 2 e o Lúpus Eritematoso Sistêmico – LES (KODNER, 2016).

Entre as principais manifestações clínicas e laboratoriais, destaca-se o edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Em relação aos achados laboratoriais é habitualmente comum a presença de proteinúria nefrótica e hipoproteinemia. Também é rotineiro o aparecimento de dislipidemia, às custas da elevação dos níveis de colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL) e também de triglicerídeos. Em situações graves, tal fato pode causar lipidúria, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos.

Assim, em todos os casos de síndrome nefrótica primária e na maioria dos casos de síndrome nefrótica secundária é indicado a realização da biópsia renal percutânea, afinal, o exame histopatológico define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico (BRASIL, 2013).

Neste trabalho será apresentado o caso clínico de uma paciente com diagnóstico de Síndrome Nefrótica por Doença de Lesão Mínima (DLM). Também será descrito uma revisão bibliográfica acerca do tema.

Método

Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso e revisão bibliográfica a respeito da Síndrome Nefrótica, por Doença de Lesões Mínimas (DLM) em uma paciente jovem.

Para a realização da revisão de literatura foram selecionados artigos pelo sistema de base de dados da SciELO, PubMed e Ministério da Saúde, sendo eles limitados aos anos de 2005 a 2020. Em relação à pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-

chaves: Síndrome Nefrótica por lesões mínimas, epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

A indicação do tema foi feita por um médico que selecionou um caso clínico no qual ele acompanhava. Todo o relato e coleta de dados foram obtidos diretamente a paciente por meio de uma anamnese e entrevista, bem como consulta aos resultados de exames laboratoriais, de imagem e biópsia que se encontram com a paciente.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) foi apresentado e disponibilizado seguindo todas as normas, sendo ele assinado pela paciente e pelo pesquisador, assegurando todos os direitos da paciente quanto ao desenvolvimento do projeto. Por se tratar de um estudo descritivo do tipo relato de caso não houve qualquer tipo de intervenção e conseqüentemente risco para a paciente.

Um quadro com informações sobre o qualis das revistas utilizadas como referencial teórico deste estudo, de acordo com classificações da Plataforma Sucupira está apresentado em Apêndice B.

Relato do caso

Paciente do gênero feminino, 35 anos, residente em Betim-MG e previamente hígida, iniciou em 2013, após uma noite de sono habitual, edema em membros inferiores, primariamente em região pré-tibial, associado a presença significativa de espuma ao urinar. Progressivamente, o edema evoluiu para região abdominal e periorbital, com caráter simétrico e bilateral, culminando em anasarca (Figura 1), dias após seu início.

Após alguns atendimentos em serviço médico de urgência local (Unidade de Pronto Atendimento) e ineficácia em seguir propedêutica de forma adequada, a paciente foi orientada a procurar o serviço especializado em Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) em Belo Horizonte - MG.

Na admissão da paciente no HC-UFMG, foram realizados exames sorológicos, no intuito de iniciar propedêutica especializada, com resultados em abril de 2013: FAN negativo; Anti DNA negativo; Anti-Sm negativo; P-Anca negativo; C-Anca negativo; Antiestreptolisina "O" não reagente; C3 147 (VR: 79-152 mg/dl); C4 52 (VR: 16 a 38 mg/dl); Urina de 24 horas contendo: Creatinina 1,4 g/24h (VR: 0,74 a 1,57 g/24h), proteínas 1,5 g/24h (VR: menor que 140 mg/24h); Microalbuminúria 5,3 g de creatinina (VR: menor que 30 mg de creatinina); EAS: Urina de aspecto turvo, glicosúria de 1,0 g/L, hematúria de 25 eritrócitos/uL, proteinúria de 500 mg/dl e leucocitúria de 25 células/uL.

Também havia aumento da flora bacteriana no valor de 164,1/uL e a presença de cilindros hialinos e cilindros granulados; Glicose: 74 mg/dL (VR: menor que 100 mg/dL) Colesterol total: 531 mg/dL (VR: menor que 200mg/dL); LDL: 373 mg/dl (VR: menor que 100 mg/dL); Triglicérides: 347 mg/dl (VR: menor que 150 mg/dl); 25-hidroxi vitamina D: menor que 3 ng/ml (VR: menor que 10 ng/ml sugere deficiência); Ureia: 77 mg/dL (VR: 15 a 36 mg/dL); Creatinina: 1,55 mg/dL (VR: 0,52 a 1,04 mg/dL); Proteínas totais: 5,1 g/dL (VR: 6,3 a 8,2 g/dL); Albumina: 1,9 g/dL (VR: 3,5 a 5,0 g/dL); Globulinas 3,2 g/dL; Relação A/G: 0,6 (VR superior a 1,0); Hemograma, eletrólitos e íons estavam dentro dos padrões de referência laboratoriais.

Figura 1 — Paciente durante fase ativa da glomerulopatia em franca anasarca.



Fonte: Gentilmente cedida por A.P.M.A (2013).

Em maio de 2013 foi realizada Biópsia Óptica Renal, com conclusão: Biópsia renal com alterações discretas. Tal laudo, à priori, deixou remota a possibilidade de Glomeruloesclerose Focal Segmentar (GEFS), padrão histológico esperado pela epidemiologia. Assim, sugeriu-se acometimento renal por Doença de Lesão Mínima (DLM).

Após toda a investigação descrita, o serviço de Nefrologia do (HC-UFMG) confirmou o diagnóstico de Síndrome Nefrótica por Doença Lesões Mínimas (DLM) e foi proposto o tratamento com Prednisona 80 mg/dia. Entre 2013 à 2015, a paciente se submeteu ao uso desse corticosteroide, associado à Hidroclorotiazida 25mg/dia, Atorvastatina 40mg/dia, Losartana 40mg/dia e restrição hidrossalina, apresentando remissão dos sintomas somado a regularização da proteinúria, hipoalbuminemia e dislipidemia, todavia, de maneira córtico-dependente, ao passo que, em todas as tentativas de desmame da droga, os sintomas e os parâmetros laboratoriais patológicos retornaram, chegando a apresentar em janeiro de 2014 proteinúria de 18,43 g/24h, em

dosagens sorológicas de controle. Por esse motivo, foi realizada a troca da Prednisona por um imunomodulador.

O Imunomodulador de escolha foi a Ciclosporina, na dose de 200 mg/dia e o tratamento realizado de 2015 à 2017. Durante esse período, os sintomas regrediram concomitante à queda dos parâmetros laboratoriais de proteinúria, hipoalbuminemia e dislipidemia. Somado a isso, foi realizado o desmame gradativo da droga até a completa normalização das alterações laboratoriais e estabilização da paciente.

Até a presente data de publicação deste artigo, a paciente se encontrou hígida, com nenhum histórico de agudização recente, em acompanhamento para controle anual com médico de família e comunidade.

Figura 2 — Paciente após controle da glomerulopatia, com aparência sem indícios de anasarca.



Fonte: Gentilmente cedida por A.P.M.A (2013).

Revisão da literatura

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A SN tem como características clínico laboratoriais: Proteinúria $>3,5\text{g}/24\text{h}$ nos adultos e $>40\text{mg}/\text{hora}/\text{m}^2$ nas crianças, hipoalbuminemia $<3,5\text{g}/\text{dl}$, edema, hipercolesterolemia e lipidúria (PAPADAKIS; McPHEE, 2019).

A DLM é definida pela ausência de anormalidades histológicas glomerulares, exceto pela evidência ultraestrutural de fusão dos processos podocitários, em um paciente que se apresenta com síndrome nefrótica tipicamente sensível ao corticosteroide. Síndrome nefrótica sensível ao corticoide é o termo usado para descrever a doença que ocorre em crianças com síndrome nefrótica que respondem aos corticosteroides, mas que não tiveram uma biópsia renal para fornecer a prova histológica da DLM. A presença de síndrome nefrótica é importante porque

achados histológicos semelhantes podem ser vistos em pacientes com proteinúria na ausência de síndrome nefrótica. Tais pacientes podem ter diferentes condições com diferentes prognósticos e necessidades de manejo. (JOHNSON; FEEHALLY; FLOEGE; 2016).

Entre os portadores de SN em idade adulta, cerca de 33% apresentam a síndrome como consequência de uma doença sistêmica de base, seja Diabetes Mellitus, Amiloidose ou Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Os demais apresentam a nefropatia por afecções renais primária. As causas mais comuns são: Doença de Lesão Mínima (DLM), Glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) e Nefropatia membranosa e Glomerulopatia Membranoproliferativa (GNMP) (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

A DLM é a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, com variações na incidência baseado na idade. Em crianças com menos de 10 anos, a DLM corresponde a 90% dos casos de síndrome nefrótica idiopática. Já na população adulta, esse padrão histopatológico representa aproximadamente 12% dos pacientes com síndrome nefrótica idiopática. A DLM pode ser definida pela inexistência de anormalidades histológicas glomerulares (VIVARELLI et al., 2007).

A maioria dos casos de DLM é primária, no entanto na DLM secundária, o aparecimento da síndrome nefrótica ocorre simultaneamente ou após um processo de doença extraglomerular ou glomerular. Dentre esses processos, podemos destacar: drogas (AINEs, alguns antimicrobianos, lítio, entre outros), neoplasias, infecções, alergias e outras patologias glomerulares (MEYRIER; RADHAKRISHNAN, 2020).

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo para ocorrência da proteinúria ainda não está totalmente elucidado, mas duas teorias já propostas merecem destaque. A primeira é a ocorrência da redução da eletronegatividade da membrana glomerular. Sabe-se que a barreira de filtração glomerular impede a passagem de moléculas maiores que 4,5 nm. Já as menores que esse diâmetro, como a albumina, não são filtradas livremente em decorrência de sua carga negativa. Fato é que na DLM, majoritariamente a proteinúria é consequência da perda de proteínas com raio menores que 4,5 nm, sugerindo que a lesão responsável por essa patologia tenha relação com a carga negativa da barreira de filtração glomerular. O fator que desencadeia a redução da eletronegatividade da parede do capilar glomerular ainda não está identificado. A segunda teoria elucidada que mecanismo patológico seria uma disfunção sistêmica das células T, resultando na produção de um

fator de permeabilidade glomerular. Esse fator atuaria diretamente na parede glomerular, culminando em acentuada proteinúria (HAUSMANN et al., 2010).

Em pacientes com SN, a albumina é a principal proteína urinária, mas outras proteínas plasmáticas, incluindo inibidores da coagulação, transferrina, imunoglobulinas e proteínas transportadoras de hormônios, como a proteína de ligação à vitamina D, também podem ser perdidas. Além disso, é rotineiramente comum a perda de imunoglobulinas, fato que eleva o risco de infecções secundárias ao portador da síndrome (KUMAR et al. 2019).

Em situações de maior severidade, a albuminúria está associada a lesão tubular direta, podendo culminar em disfunção tubular e conseqüentemente perda da função renal em algum momento no decorrer da síndrome (BRASIL, 2013).

Outra característica marcante da SN é a resposta compensatória hepática. A redução da pressão oncótica plasmática estimula a síntese de lipoproteínas hepáticas, resultando em hipercolesterolemia. Somado à isso, a depuração diminuída também pode desempenhar um papel no desenvolvimento da hipercolesterolemia, ao passo que, a disfunção metabólica é a principal responsável pela hipertrigliceridemia nefrótica. Ademais, manifestações como: O aumento da fabricação de fatores pró coagulantes, a intensa perda urinária de Antitrombina III, a redução do volume do efetivo intracelular em associação à situação de baixa mobilidade do paciente durante a síndrome, cria um ambiente intensamente favorável a fenômenos tromboembólicos. Outro fato importante é o intenso estado catabólico, induzido pela hipoalbuminemia, contribuindo para um quadro de iminente de desnutrição do paciente (Sociedade Brasileira de Nefrologista, 2005).

O edema nefrótico, por sua vez, resulta da redução da pressão oncótica plasmática, resultante da elevada concentração de proteína na urina e hipoalbuminemia (VERONESE et al., 2010).

Classicamente, a DLM está associada a glomérulos de aparência normal na microscopia óptica. A fusão dos processos podais dos podócitos, disfunção histopatológica, é observada apenas na microscopia eletrônica, sendo a única anormalidade, embora não seja específica. O interstício tubular demonstra ausência de inflamação. Cilindros hialinos obstruindo os túbulos, raras células espumosas e ocasionalmente necrose tubular aguda podem ser vistos, especialmente se existir lesão renal aguda no momento da biópsia (VIVARELLI et al., 2007).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas clínicos da DLM são similares aos da SN por qualquer etiologia, no entanto nesses casos, a síndrome se apresenta com início abrupto, aumentando o risco de hipovolemia, particularmente em crianças. A distribuição do edema é gravitacional, com envolvimento facial rotineiro. A hepatomegalia é comum em idade pediátrica, mas pode passar despercebida pela presença de ascite. A hipertensão está algumas vezes associada à expansão do volume intravascular, mas pode paradoxalmente se relacionar à hipovolemia e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ANDRADE et al., 2013).

Em momentos prévios à introdução dos corticosteroides no tratamento, a morbidade e a mortalidade dos pacientes com DLM era maior devido às complicações da síndrome nefrótica, particularmente infecções. A peritonite permanece como a maior causa de mortalidade no mundo em desenvolvimento, sobretudo em crianças (KUMAR et al., 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da síndrome nefrótica é feito através da análise conjunta de critérios clínicos, laboratoriais e pelo histopatológico do material da biópsia renal.

O achado clínico mais característico é o edema que pode variar de leve a grave. O quadro pode iniciar de forma insidiosa ou não, muita das vezes com edema periorbital, podendo evoluir para anasarca. Somado a isso, a urina espumosa também é frequente nos pacientes devido ao quadro de proteinúria. A perda aguda da função renal, eventos tromboembólicos e infecções são manifestações clínicas que decorrem de complicações comuns na fase inicial do quadro. A história pregressa do paciente deve ser minuciosamente pesquisada devida a possibilidade do diagnóstico da síndrome por causa secundária, como em pacientes com diabetes mellitus, lúpus, carcinomas (BRASIL, 2020).

Os principais exames que devem ser solicitados são: EAS; Urina de 24h; Albumina sérica e Colesterol total e frações. A quantificação da perda de proteína na urina é de extrema importância para o diagnóstico da proteinúria nefrótica, sendo ela acima de 3,5g/24h/1,73m² ou ainda maior que 50 mg/kg/dia. Além disso, a relação de proteína/creatinina pode ser fundamental para orientar no diagnóstico. A hipoalbuminemia habitualmente está presente, bem como dislipidemia.

O exame histopatológico da punção renal deve ser realizado nos quadros de

síndrome nefrótica primária, pelo fato de definir a etiologia, o plano terapêutico e o prognóstico. Outros exames devem ser solicitados para descartar ou diagnosticar doenças subjacentes como Glicemia de jejum; Anti HIV; Anti HCV; HbsAg; Anti HBc; VDRL; FAN; Hemograma completo e Dosagem de complemento - C3 e C4 (BRASIL, 2020).

TRATAMENTO

A DLM é definida pela ausência de anormalidades histológicas glomerulares. O termo utilizado quando a doença responde ao uso de corticosteroide é Síndrome Nefrótica sensível. A presença do estado nefrótico é importante, pois histopatológicos semelhantes podem ser vistos em pacientes com proteinúria na ausência de síndrome nefrótica. Tais pacientes podem ter diferentes condições, com diferentes prognósticos e necessidades de manejo (BRASIL, 2020).

Uma das principais medidas para o adequado controle das complicações clínicas e laboratoriais é o suporte nutricional. As complicações de função renal, dislipidemia, infecções e eventos tromboembólicos são diretamente proporcionais a perda de proteínas. Sendo assim, o aporte calórico-proteico é fundamental para manutenção do estado nutricional adequado e para evitar as complicações supracitadas. Na presença de hiponatremia e hiposmolaridade sérica a restrição de líquidos é recomendada. Entretanto, no paciente com hipovolemia ou hipoperfusão renal, a restrição é contraindicada. A restrição de sódio é fundamental para o paciente com edema, sendo preconizado o uso de 2g de sódio ao dia ou 3-3,5g de cloreto de sódio. Não há um consenso sobre o consumo de proteínas para os pacientes com síndrome nefrótica. Contudo, naqueles com taxa de filtração glomerular normal é preconizado o uso de dietas normoproteicas, de 0,8-1g/kg/día. Além disso, deve haver restrição no uso de tabaco e álcool, devido à possibilidade de riscos adicionais para a doença renal crônica (BRASIL, 2020).

Nos pacientes com hipervolemia, o uso vigoroso de diuréticos é de grande relevância para o aumento da excreção de sódio e água, gerando redução do volume intravascular. O uso mais agressivo dessa classe de droga, irá depender do grau de edema e da resposta individual do paciente.

O diurético de alça mais utilizado no tratamento do edema nefrótico é a Furosemida, devido a sua curta duração de ação. Deve ser usado 2 a 3 vezes ao dia, 40 a 120 mg por dose. Se a resposta for insuficiente, deve-se aumentar a dose oral até

alcançar a dose máxima de 360 mg/dia. Caso não haja resposta terapêutica adequada está indicado iniciar a furosemida por via endovenosa. A dose inicial de 1 mg por kilo dividida em 2 a 3 vezes ao dia é preconizada, podendo ser aumentada até 0,5 a 1 mg por kilo a cada 6, 8 ou 12 horas (80 a 320 mg por dia).

Pode-se aplicar furosemida em bolus ou em infusão contínua, na dose máxima de 500mg/dia. Também é empregado os diuréticos tiazídicos ou a espironolactona, fármacos que promovem bloqueio sequencial do néfron e induzem a uma ação sinérgica de diuréticos. Tal fato pode efetivamente aumentar a excreção de sódio e a diurese, quando comparado ao uso isolado do diurético de alça. Rotineiramente, é preconizado monitorizar a calemia e o equilíbrio hidroeletrólítico no decorrer do uso de diuréticos (BRASIL, 2020).

O controle da pressão arterial nos pacientes com síndrome nefrótica é essencial para diminuir o índice de eventos adversos renais, como Doença renal crônica, e doenças cardiovasculares. Está indicado o uso de Inibidores da enzima de conversão de angiotensina ou Bloqueadores do receptor I da angiotensina II (BRASIL, 2020).

A dislipidemia é uma manifestação clínico-laboratorial da SN que se resolve quando o paciente apresenta resposta total ou parcial ao tratamento imunossupressor. No entanto, nos pacientes com SN prolongada e resistente ao tratamento e naqueles com outros fatores de risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia pode trazer benefícios na redução da taxa de eventos cardiovasculares.

Indica-se o uso das estatinas primeiramente. Caso o nível dos triglicéridos se encontre acima de 500 mg por dL é preconizado o uso dos fibratos (BRASIL, 2020).

Já a indicação de anticoagulação profilática é controversa, pelo fato da escassez de estudos clínicos de longo prazo. Contudo, fica a critério médico, após a exclusão de qualquer contraindicação a utilização ou não. O uso de anticoagulação profilática com heparina subcutânea (5.000 U SC cada 8-12 h) está indicado em internações por doenças intercorrentes e necessidade de repouso o leito (BRASIL, 2020).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde (2020) o tratamento de escolha para a SN por DLM é a prednisona administrada por via oral, uma vez ao dia. A dose recomendada é de 1mg/kg/dia, com dose máxima de 80mg/dia, por um período mínimo de 4 semanas e máximo de 16 semanas. A retirada do corticosteroide deve ser escalonada em um período de seis meses, na maioria das vezes. Entretanto, caso haja recidiva pode-se iniciar um novo ciclo de corticoide na mesma dosagem.

Existe uma segunda escolha de tratamento com a ciclofosfamida na dose de 2mg/kg/dia, via oral, uma vez ao dia, durante doze semanas nos casos de dependências

ou recidivas ao uso da prednisona. Outra opção é a ciclosporina na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, via oral, de doze em doze horas nos primeiros seis meses com posterior redução de dose conforme resposta ao tratamento. Essa medicação é recomendada como segunda escolha em jovens ou em mulheres que desejam engravidar (BRASIL, 2020).

Discussão

De acordo com Königshausen e Sellin (2017) a etiologia da síndrome nefrótica por lesões mínimas, em adultos, é complexa. Sabidamente, sua manifestação pode ocorrer de maneira primária ou secundária à alguma outra condição. Em idade adulta, são três os principais padrões histopatológicos relacionados à doença primária: Nefropatia membranosa idiopática (GNPM), Doença de lesões mínimas (DLM), e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).

Concordando com tais autores, na gênese da investigação da paciente discutida neste artigo, por epidemiologia, as três principais hipóteses para explicar a síndrome nefrótica eram essas, após a exclusão das causas secundárias.

Em um comparativo, em idade pediátrica, cerca de 90% dos casos de síndrome nefrótica primária são decorrentes de padrões histológicos de GEFS e DLM, ao passo que, em idade adulta esses dois padrões, em conjunto correspondem à 30%, com maior prevalência para a GEFS (FERNANDEZ-JUAREZ et al., 2016). No presente caso, observou-se que a propedêutica para diagnóstico sugeriu DLM, contrapondo o esperado epidemiológico de GEFS.

O diagnóstico da Síndrome Nefrótica é realizado através de critérios clínicos, laboratoriais e por análise histopatológica por biópsia renal. 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 paciente (VERONESE et al., 2010).

Corroborando com esse autor, em nosso estudo a paciente apresentou um quadro clínico edematoso de início súbito em MMII, com rápida progressão, evoluindo para edema generalizado, acometendo principalmente face e região periorbital. Além disso, os exames laboratoriais realizados também foram concordantes apresentando uma proteinúria maciça.

Em relação ao diagnóstico histopatológico de material obtido por biópsia renal, todos os casos de síndrome nefrótica primária em adultos, e na maioria dos casos de síndrome nefrótica secundária, o exame histopatológico define o plano terapêutico, auxilia a definição do diagnóstico etiológico e do prognóstico (BRASIL, 2020).

A biópsia renal da Síndrome Nefrótica de Doença por Lesões mínimas geralmente mostra ausência de alterações histológicas à microscopia óptica (daí o nome da doença), com imunofluorescência negativa. A região túbulo-intersticial também não costuma mostrar alterações, à exceção dos casos nos quais há sinais de necrose tubular. Quando há sinais de fibrose túbulo-intersticial, deve-se considerar a possibilidade de GESF, uma vez que a lesão típica desta glomerulopatia é focal e pode não estar representada na biópsia nas fases iniciais da doença. À microscopia eletrônica, nota-se apagamento e fusão podocitária, alteração que não é patognomônica de lesões mínimas (BRASIL, 2020).

Similar ao indicado pela literatura, a biópsia histopatológica da paciente do estudo afastou a possibilidade de GESF, pois segundo o laudo de seu exame a amostra não apresentou quantidade suficiente de glomérulos acometidos. Outra característica analisada foi a discreta presença de fibrose, atrofia e infiltrado inflamatório intersticial que são favoráveis ao diagnóstico de Doença por Lesões mínimas. Porém, a microscopia eletrônica é essencial para o diagnóstico definitivo.

Com relação ao tratamento farmacológico há consenso que o pilar é o emprego de corticóides, embora ainda sejam necessárias evidências de melhor qualidade, no que tange à dosagem e duração do tratamento em adultos, já que grande parte das diretrizes atuais para o manejo da Síndrome Nefrótica por DLM, advém da nefrologia pediátrica.

Ainda em paralelo entre o manejo de adultos e crianças, é conhecido que neste último grupo, a resposta ao corticosteroide é vigorosa, rápida e com excelentes possibilidades de cura após interrupção da droga, ao passo que, na população adulta a resposta é mais lenta, frequentemente após 3 ou 4 meses do início do tratamento. Além disso, estima-se que 50% dos adultos apresentam recaídas após o desmame da droga e mais de 30% se mantêm com recaídas após um novo ciclo de tratamento ou definitivamente, se tornam córtico-dependentes.

Os fatos citados foram bem representados pela paciente discutida no presente artigo, já que em seu tratamento foi notório o longo período entre início do corticóide e resposta desejada, além do caráter córtico-dependente assumido após tentativas de desmame. Tais sucessivos fatos foram imperativos para o emprego da Ciclosporina no seguimento da propedêutica (KDIGO, 2012).

Conclusão

O presente estudo evidenciou a história de uma paciente que desenvolveu sintomas clássicos de Síndrome nefrótica. Os principais sinais e sintomas apresentados foram edema insidioso que evoluiu para anasarca, proteinúria maciça e hiperlipidemia.

Assim como identificado por meio da literatura, os autores desse estudo destacam a importância da correlação do quadro clínico com biópsia renal analisada por microscopia óptica de luz/eletrônica como elemento fundamental para diagnóstico, tratamento e prognóstico das Glomerulopatias.

Como a doença por lesão mínima é mais comum em crianças, alguns profissionais de saúde têm dificuldade em levantá-la como hipótese diagnóstica em adultos. Dessa maneira, ressalta-se a importância de, frente ao atendimento de uma paciente adulta com quadro de síndrome nefrótica – seja em uma Unidade de Pronto Atendimento ou Unidade Básica De Saúde – a necessidade de encaminhamento a um serviço de referência para melhor investigação.

Ademais, ressaltamos a dificuldade de acesso á artigos atualizados sobre esta patologia em adultos. Sendo assim, é imprescindível o desenvolvimento de trabalho científico atualizados sobre o tema.

NEPHROTIC SYNDROME BY MINIMUM INJURY IN A YOUNG ADULT: literature review and case report

Abstract

Introduction: Nephrotic syndrome is a multifactorial disorder there is an increase in the permeability of the glomerular membrane to plasma proteins. The main clinical manifestations are insidious edema that has evolved to generalized edema. Laboratory findings were nephrotic proteinuria, hypoproteinemia, dyslipidemia, elevated levels of total cholesterol or low density cholesterol (LDL) or triglycerides. Minimal injury disease (MLD) is the most common cause of nephrotic syndrome in children, with variations in incidence based on age. In adults, it represents approximately 10% to 15% of patients with idiopathic nephrotic syndrome. **Objective:** To present the main clinical and laboratory findings of Nephrotic Syndrome by Minimal Injury and review the current treatment recommendations. **Case Report:** A 35-year-old female patient, resident in Betim-MG and previously healthy, suddenly started edema in the lower limbs, primarily in the pre-tibial region, associated with foam when urinating. The edema progressed progressively to the abdominal and periorbital region, with a symmetrical and bilateral character, culminating in anasarca, days after its onset. Upon admission of the patient to HC-UFGM, laboratory review and serological exams were carried out in order to initiate specialized propaedeutics. After all the investigation described, the Nephrology Service of (HC-UFGM) confirmed the diagnosis of Nephrotic Syndrome by Minimal Injuries and treatment with Prednisone associated with Hydrochlorothiazide, Atorvastatin, Losartan and hydrosaline restriction was instituted. There was remission and remission of symptoms plus regularization of proteinuria, hypoalbuminemia and dyslipidemia, in a cortico-dependent manner. In weaning attempts, symptoms and laboratory parameters returned. For this reason, Prednisone was replaced by an immunomodulator, Ciclosporin. Until the date of publication of this article, the patient was healthy, with no history of recent worsening, being monitored for annual control by a family and community doctor. **Conclusion:** As the disease due to minimal injury is more common in children, some health professionals have difficulty in raising it as a diagnostic hypothesis in adults. Thus, the importance of caring for an adult patient with nephrotic syndrome - either in a UPA or in a basic health unit - is referred to a referral service for better investigation.

Keywords: Nephrotic syndrome. Adult. Glomerulopathy. Minimal Injury.

Referências

- ANDRADE, L.C.F; ALMEIDA, E.C; PAULA, R.B.; BASTOS, M.G. Tratamento da síndrome nefrótica primária do adulto. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Juiz de Fora, v. 26, n.1, 2004. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n1a06.pdf. Acesso em 09 jun 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome nefrótica primária em adultos. Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC, Brasília, n.512, 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_SindromeNefrotica_FINAL_512_2020.pdf. Acesso em 22 jun 2020.
- BRASIL. Portaria SAS/MS n 1.320, de 25 de novembro de 2013. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas), p 531-553, 2013B. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150075>. Acesso em 17 jun 2020.
- FERNANDEZ-JUAREZ, G.; VILLACORTA, J.; RUIZ-ROSO, G.; PANIZO, N.; MARTINEZ-MARÍN, I.; MARCO, H.; ARRIZABALAGA, P.; DÍAZ, M. Therapeutic variability in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, **Clinical Kidney Journal**, Madri, v.9, n.3, 2016.
- HAUSMANN, R.; KUPPE, C.; EGGER, H.; SCHWEDA, F.; KNECHT, V.; ELGER, M., et al. Electrical Forces Determine Glomerular Permeability. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Aachen, v.21, n. 12, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014018/>. Acesso em 12 maio 2020.
- JOHNSON, R.J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. **NEFROLOGIA CLÍNICA: Abordagem abrangente**. 5 ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda, 2016. 1253p.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. **Official Journal of the International Society of Nephrology**, v.2, n.2, 2012. Disponível em: <http://discussoesclinicas.com.br/wp-content/uploads/2012/08/KDIGO-GN-Guideline.pdf>. Acesso em 09 mar 2020.
- KODNER, C. Diagnosis and management of nephrotic Syndrome in adults. **American Academy of Family Physicians**. Louisville, v.93, n. 6, 2016. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2016/0315/p479.pdf>. Acesso em 10 abr 2020.
- KÖNIGSHAUSEN, E.; SELLIN, L. Recent treatment advances and new trials in adults nephrotic syndrome. **Biomed Research International**, Duesseldorf, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434278/pdf/BMRI2017-7689254.pdf>. Acesso em: 18 jul 2020.
- KUMAR, M.; GHUNAWAT, J.; SAIKIA, D.; MANCHANDA, V. Incidência e fatores de risco para infecções graves em crianças hospitalizadas com síndrome nefróticas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Nova Deli, v. 41, n.4, 2019. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles_xml/2175-8239-jbn-2019-0001/2175-8239-jbn-2019-0001-pt.pdf. Acesso em 11 maio 2020.

LAGE, F.B. Recomendação proteica para crianças com síndrome nefrótica. **Revista Brasileira de Nutrologia Clínica**. São Paulo, v.29, n.4, 2014. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/11/15-Recomenda%C3%A7%C3%A3o-proteica.pdf>. Acesso em 15 jun 2020.

MEYRIER, A.; RADHAKRISHNAN, J. Etiology, clinical features, and diagnosis of Minimal change disease in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-diagnosis-of-minimal-change-disease-in-adults?search=glomerulopatia%20les%C3%A3o%20m%C3%ADnima&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H17. Acesso em 10 jul 2020.

MORALES, J.V; VERONESE, F.J; WEBER, R. Fisiopatologia e tratamento da síndrome nefrótica: conceitos atuais. **Revista HCPA**. Porto Alegre, v.20, n.3, 2000. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164004/000344787.pdf?sequence=1>. Acesso em: 15 nov 2020.

MOURA, L. R. R.; FRANCO, M. F.; KIRSZTAJN, G. M. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 37, n. 4, p.745-489, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150075>. Acesso em: 17 out 2019.

PAPADAKIS, M.A.; McPHEE, S.J. **Current: Medical Diagnosis & Treatment**. 58 ed. San Francisco, Mc Graw Hi Education, 2019. 1884p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Manual de orientação: Doenças Glomerulares. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v.27, n.2, p.1-41, 2005. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/uploads/recomendacoes1.pdf>. Acesso em 08 nov 2019.

VERONESE, F.V.; MORALES, D.D.; BARROS, E.J.G.; MORALES, J.V. Síndrome nefrótica primária em adultos. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v.30, n.2, p.131-139, 2010. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/159355>. Acesso em 25 out 2019.

VIVARELLI, M.; MASSELA, L.; RUGGIERO, B.; EMMA, F. Minimal change disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Roma, v. 12, n. 2, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293332/>. Acesso em 10 maio 2020.



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Pinheiro Araújo, 179, Venâncio I - Itapira-MG
Cep: 35164-254, Telefone: 31.2109000

7. A (s) Sra. (Sr.) não terá **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação. **SEU CASO** Se existir qualquer despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa por Lesões Mínimas: Relato de caso em adulto.

Pesquisador(a) Responsável: Nicolas Drumond de Carvalho

Telefone(s) de contato: (31) 988994180

E-mail: carvalho1105@hotmail.com

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. **1. A (s) Sra. (Sr.) está sendo convidada (o) a permitir que o seu caso clínico seja publicado pelos pesquisadores Luis Fernando Cabral Rezende, Mathews Andrade de Castro, Rafael Moraes de Castro Padovani, Sérgio Luis de Oliveira Junior, na forma de relato de caso, em encontros científicos e Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.**

por as perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da sua doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames realizados

Nome do Participante: Ariana Pereira Machado **contatário médico bem como permite o uso de imagens, desde**

Assinatura do participante: *Ariana Pereira Machado* **que autoriza assim o uso de suas imagens e sua identificação pessoal em caso de uso de imagens**

CPF: 06499598839 Data: 03/03/2020

3. Ao participar desta pesquisa a (s) Sra. (Sr.) pode não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua

Nome do pesquisador responsável: Nicolas Drumond de Carvalho **para que o estado de seu caso possa**

Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): *N. Drumond de Carvalho*

CPF: 04179084660 Data: 03/03/2020

a não trará complicações legais. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar deste estudo, estão relacionados à exposição do seu caso e uma expectativa pessoal de que os pesquisadores possam melhorar sua situação clínica. Salienta-se que sua identidade será totalmente preservada e que possíveis benefícios da realização do estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos com você;

5. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios de Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à sua dignidade.

6. A (s) Sra. (Sr.) tem liberdade de se recusar a permitir que seu caso seja publicado e ainda se recusar a continuar participando até que o trabalho seja publicado, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores.

APÊNDICE B

Título da Revista	Classificação
American Academy Of Family Physician	B2
Biomed Research International	B1
Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology (Online)	A1
Clinical Kidney Journal	A2
Journal Of The American Society Of Nephrology	A1
Jornal Brasileiro De Nefrologia	B3
Revista Hcpa (Ufrgs. Impresso)	C
Official Journal Of The Internacional Society Of Nephrology (KIDNEY INTERNATIONAL)	A1