

SÍNDROME NEFRÓTICA

Diagnóstico

- Síndrome clínica caracterizada por proteinúria maciça e hipoalbuminemia, geralmente acompanhadas por edema e hipercolesterolemia.

Proteinúria

Proteinúria	Criança (mg/kg/dia)	Adulto (g/dia)
Fisiológica	< 4	0.15
Leve	4 – 20	0.15 – 1.0
Moderada	20 – 50	1 – 3.5
Maciça	> 50	> 3.5

Proteinúria	Criança (g/m ² /dia)	Crianças > 1ano de idade (mg/m ² /hora)
Fisiológica	0.1	< 4
Intermediária	0.1 – 1.0	4 – 40
Nefrótica	1.0	> 40

Relação proteína creatinina na urina: *dificuldade de coleta de urina de 24 horas em crianças*

Idade (meses)	Proteína / creatinina na urina (mg/mg)	Proteína / creatinina na urina (mg/mmol)
1 a 6	0.55 – 0.70	-
6 a 24	0.20 – 0.50	< 50
> 24	≤ 0.20	< 20 – 25
Proteinúria nefrótica	> 2.00	200 – 250

Hipoalbuminemia e hipoproteinemia

	Criança	Adulto
Albumina sérica (g/dL)	≤ 2.5	≤ 3.0
Proteínas totais (g/dL)	≤ 5.0	≤ 6.0

Classificação da síndrome nefrótica

- **Primária ou idiopática:** síndrome nefrótica não associada com doença sistêmica identificável. Compreende grupo de pacientes sem inflamação glomerular na avaliação histológica.
- **Secundária:** síndrome nefrótica associada com doença sistêmica identificável, infecções, uso de drogas ou neoplasias.

Síndrome nefrótica idiopática na população pediátrica	
Características usuais	Características atípicas
Idade entre 1 e 11 anos	Menor de 1 ano, maior de 11 anos
Pressão arterial normal	Hipertensão arterial
Função renal normal	Comprometimento da função renal
Com ou sem hematúria microscópica	Hematúria macroscópica

Síndrome nefrótica pura (sem componentes nefríticos)

- SN sem hematúria macroscópica
- SN sem hipertensão arterial mantida
- SN sem insuficiência renal parenquimatosa

A principal causa de **síndrome nefrótica pura** na criança com idade entre **1 e 11 anos** é a **síndrome nefrótica idiopática da infância ou lesão glomerular mínima**, também conhecida por **nefrose**.

NEFROSE

Resposta da síndrome nefrótica idiopática ao tratamento com prednisona

- Córtico-sensibilidade (SNCS): negatização da proteinúria
- Córtico-resistência (SNCR): manutenção da SN ou da proteinúria maciça

Síndrome nefrótica idiopática da infância ou Nefrose - histologia

- Lesão glomerular mínima (LGM)
- Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF)
- Proliferação mesangial difusa (PMD)
- Embora as variantes histológicas tenham certo valor prognóstico, elas não podem ser consideradas como entidades distintas.

- A classificação mais apropriada com relação à evolução em longo prazo tem como base a resposta ao tratamento com corticosteroide.
 - Síndrome nefrótica córtico-sensível (SNCS): 80% dos casos de LGM e 20% das GESF
 - Síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR): 75% dos casos de GESF e 20% das LGM
- Por isso não se faz biopsia renal em crianças com SN idiopática que responde ao corticoide.
- Ela está indicada nos casos de resistência ao tratamento com prednisona.

Nefrose - Síndrome nefrótica idiopática da infância

Investigação laboratorial na apresentação do quadro

- Sangue: creatinina, albumina, proteínas totais e lipidograma.
- Urina: urina tipo 1 e proteinúria de 24 horas ou relação proteína/ creatinina em amostra de urina

Se a apresentação clínica for atípica ou sugerir SN secundária pedir também

- C3 e C4
- FAN / anti DNA nativo
- Sorologias: hepatites B e C, HIV, lues e toxoplasmose.

Manejo da criança com síndrome nefrótica

Repouso

- **CONTRAINDICADO**, pois pode favorecer fenômenos tromboembólicos.
- Nas crianças com anasarca, restrita ao leito, orientar mudança horária de decúbito e fisioterapia passiva.

Dieta

- Dieta com quantidades normais de proteínas e calorias (DRI)
- Não acrescentar sal aos alimentos durante a fase ativa de síndrome nefrótica (proteinúria maciça e hipoalbuminemia) e durante a fase de tratamento diário com prednisona.
- Oferecer água para sede. Não oferecer suco, chá ou refrigerantes.
- Oferecer 1 a 2 copos de leite por dia

Estado de hidratação

- Avaliar cuidadosamente o estado hemodinâmico. Checar sinais e sintomas que podem indicar:
 - Hipovolemia importante: dor abdominal, extremidades frias, taquicardia, pulso fino e pressão arterial baixa.
 - Hipervolemia: crepitação em bases pulmonares, desconforto respiratório e hipertensão arterial.

Uso de diuréticos

- **Diuréticos não são utilizados de rotina**
- Quando necessário, usar com cautela, pois pode precipitar ou agravar a hipovolemia.
- Furosemida
 - Nos pacientes com grandes edemas, a **furosemida** pode ser usada para aumentar a diurese. Nessa situação, principalmente se **albumina sérica < 1.5 g/dl**, associa-se a infusão de albumina 20 – 25% (0.5 – 1.0 g/kg) à furosemida (1 – 2 mg/kg/dose). Utilizar com cuidado, pois pode desencadear sobrecarga cardiovascular e edema pulmonar. Monitorar diurese e pressão arterial.
 - Algumas evidências sugerem que o uso de albumina pode retardar a resposta ao corticoide provavelmente por indução de dano epitelial glomerular mais grave.

- Hidroclortiazida: 1 – 2 mg/kg/dia
- Espironolactona: 2 mg/kg/dia

Albumina IV

- Não é utilizada de rotina
- Nos pacientes com hipovolemia importante ou pré-choque, administrar albumina 20 – 25%, IV, na dose de 0.5 – 1.0 g/kg, em 1 hora. Nesse caso não administrar diurético.
- Nos pacientes com grandes edemas e diurese reduzida, a albumina pode ser associada com furosemida (ver acima) para aumento do fluxo urinário.

Manejo das complicações da síndrome nefrótica

Hipovolemia

- Características clínicas: taquicardia, pulsos finos, extremidades frias, dor abdominal ou hipotensão arterial.
- Características adicionais: hemoconcentração (hematócrito elevado), ureia plasmática desproporcionalmente alta em relação à creatinina, fração de excreção de sódio bastante reduzida ($FENa < 0.5\%$) e relação $K / Na + K$ na urina > 0.6 (ver abaixo)
- *“It is useful to measure urinary sodium (UNa) excretion or fractional excretion of sodium (FENa) when evaluating **physical volume status**. Donckerwolcke et al. found a better correlation between **log aldosterone and urinary potassium / urinary potassium + urinary sodium (UK / UK+ UNa) ratio** than with other parameters measuring renal potassium and sodium handling. In patients with **renal sodium retention (FENa < 0.5%) + UK / UK + UNa ratio of higher than 0.6 (UK / UK + UNa > 60%) identifies patients with increased aldosterone levels and functional hypovolemia”***
- Tratamento: albumina 20 – 25%, IV, na dose de 0.5 – 1.0 g/kg, em 1 hora.
- Se albumina não estiver disponível, utilizar outros expansores semelhantes à albumina ou plasma.

Infecções

- Nível sérico diminuído de Ig G por perda urinária.
- Função anormal do linfócito T
- Níveis diminuídos dos fatores B (proativador de C3) e D (via alternativa do C – diminuição da opsonização de bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae*)

- Uso de esteroides e outros imunossupressores
- Infecções mais comuns: peritonite, celulite, sepse, meningite e pneumonia.
- Agentes infecciosos mais comuns:
 - *S. pneumoniae* (peritonite)
 - *Staphylococcus* (celulite)
 - *Escherichia coli* e *Hemophilus influenzae*.

Tromboembolismo

- O risco de fenômenos tromboembólicos é de 1.8 – 5 %
- Anormalidades da cascata de coagulação
 - Aumento da síntese hepática de fatores de coagulação: I, II, V, VII, VIII, X e XIII
 - Perda urinária de inibidores da coagulação como antitrombina III
- Agregabilidade plaquetária aumentada e às vezes trombocitose
- Hiperviscosidade do sangue (aumento do fibrinogênio, hiperlipemia, imobilização prolongada e uso de diuréticos).
- Geralmente trombose venosa (veias profundas das pernas, íleo-femorais e cava inferior)
- Trombose de veia renal: hematúria macroscópica com ou sem insuficiência renal aguda.

Vacinação

- Indicar imunização contra pneumococo, varicela e gripe.
- Vacina contra gripe, para o paciente e os familiares residentes no mesmo domicílio, deve ser feita anualmente
- Adie a vacinação até a prednisona alcançar uma dose de menor que 1 mg/kg/dia (< 20 mg/dia) ou 2 mg/kg em dias alternados (< 40 mg em dias alternados)

TRATAMENTO DA SINDROME NEFROTICA COM PREDNISONA

Primeiro tratamento - HCFMRP-USP: esquema Dr Paulo Franco

Tratamento curto – 4.5 meses

- Fase I: prednisona 60 mg/m²/dia, máximo de 60 mg, por 4 a 6 semanas
- Fase II: prednisona 60 mg/m² em dias alternados, por 8 semanas
- Fase III: diminuição de 10 mg/m², em dias alternados, a cada 15 dias (50 – 40 – 30, total = 45 dias)

Tratamento longo – avaliação do comportamento evolutivo: nível de dependência da prednisona

Fase I: prednisona 60 mg/m²/dia, máximo de 60 mg, por 4 a 6 semanas

- Fase II: prednisona 60 mg/m² em dias alternados, por 8 semanas
- Fase III: diminuição de 10 mg/m², em dias alternados, a cada 15 dias, até chegar em 20 mg/m², em dias alternados
- Fase IV: 20 mg/m² em dias alternados por 3 meses
- Fase V: < 20 mg/m², em dias alternados (diminuição da dose para 10 mg/m² em dias alternados por 3 meses e depois para 5 mg/m²)
- Fase VI: suspensão da prednisona

KDIGO 2012

- Prednisona ou prednisolona deve ser dada por pelo menos 3 meses
- 60 mg/m²/dia, máximo de 60 mg/dia, por 4 a 6 semanas
- Após remissão passar para 40 mg/m², dias alternados, máximo de 40 mg/dose, com diminuição progressiva da dose por 2 a 5 meses

Pulso de metil prednisolona

- Ausência de resposta após 4 – 6 semanas de prednisona na dose de 60 mg/m²/dia
- Dose: 1 g/1.73 m² ou 10 – 20 mg/kg, 3 - 6 doses

Agentes utilizados para redução ou eliminação do uso de corticoide em pacientes com SN córtico-dependentes em nível alto (dependentes de doses de prednisona > 20 mg/m², em dias alternados)

Agentes alquilantes

- Ciclofosfamida ou clorambucil (utilizados desde década de 1960)
- Efeitos colaterais: supressão da medula óssea com leucopenia, cistite hemorrágica e toxicidade gonadal. Mais raramente queda ou afinamento dos cabelos.

Ciclofosfamida VO

- Dose: 2 mg/kg/dia, máximo de 12 semanas (dose cumulativa máxima = 168 mg/kg)
- Alguns serviços: 3 mg/kg, por 8 semanas
- A ciclofosfamida deve ser iniciada após o paciente entrar em remissão com prednisona
- *Drágea de 50 mg e frasco ampola de 1g*
- *Controle com hemograma (Hb, GB e plaquetas) a cada 15 dias e urina tipo 1 (hematúria)*
- *Suspender temporariamente se HB < 10, GB < 4.000, N < 2000, L < 500 e plaquetas < 100.000*
- Não utilizar um segundo tratamento com ciclofosfamida.

Ciclofosfamida IV

- Dose: 500 - 750 mg/m², 1 vez por mês
- Tempo: 6 meses
- Diluir a dose em 100 ml de SG 5% e correr em 1 hora

Clorambucil

- Dose: 0.15 – 0.2 mg/kg/dia
- Tempo: 8 – 12 semanas (dose cumulativa máxima = 11.2 mg/kg)
- Usar como alternativa para a ciclofosfamida

Levamisole

- Modo de ação não está claro, embora seja atribuído a seu efeito imuno-modulador.
- Geralmente utilizado nos casos de SN córtico-sensível com recidivas associadas a infecções.
- 2 - 2.5 mg/kg, em dias alternados, por pelo menos 12 meses
- Dose máxima = 150 – 160 mg
- Efeitos colaterais leves: neutropenia, erupção, vasculite e sintomas gastrintestinais.

Inibidores da calcineurina

- Ciclosporina ou tacrolimo
- Inibem a ativação da célula T dependente da IL-2
- Drogas eficazes no tratamento de SN dependente de doses altas de prednisona
- Desvantagem: necessidade de uso prolongado

Ciclosporina

- Ciclosporina: 4 – 5 mg/kg/dia (150 mg/m²), dividida em 2 tomadas
- Nível sérico (vale): 50 – 100 ng/ml. Nos casos de recidivas durante o uso de ciclosporina, alguns pesquisadores recomendam a manutenção de níveis séricos mais elevados como nos transplantados renais.
- Desenvolvimento de dependência de ciclosporina
- Uso prolongado: nefrotoxicidade, hipertensão arterial e efeitos cosméticos (hipertricose e hiperplasia gengival)
- Alterações histológicas leves a moderadas (fibrose intersticial): mais de 5 anos de uso ou uso em combinação com IECA ou ARA II

Tacrolimo

- Tacrolimo: 0.1 mg/kg/dia, dividida em 2 tomadas (se os efeitos cosméticos da CsA forem inaceitáveis).
- Menos estudos do que com CsA, maior risco de desenvolvimento de diabetes.
- Nível sérico alvo: 5 – 6 ng/mL. Tempo de administração: pelo menos 1 ano

Opções de tratamento para a síndrome nefrótica cortico-sensível (resumo).

Husen & Kemper. *Pediatr Nephrol* (2011) 26: 881 – 892

Droga	Vantagem	Desvantagem	Comentário
Levamisole	Toxicidade baixa	Menos eficaz em casos de SNCDNA. Disponibilidade.	Primeira opção para os casos menos graves
Ciclofosfamida (clorambucil)	Tratamento curto pode induzir remissão prolongada	Toxicidade com uso prolongado (infertilidade).	Parece ser menos eficaz em pacientes mais velhos e do sexo feminino. Não repetir tratamento.
Ácido micofenólico (AMF)	Ausência de nefrotoxicidade	Dependência ao AMF Menos eficaz que os ICa. Proporção que alcança remissão prolongada não está clara	Alternativa aos inibidores da calcineurina. Monitoramento da dose terapêutica pode não ter efeito sobre a resistência ao corticoide.
Ciclosporina	Eficaz em casos de córtico-dependência em nível alto	Dependência à CsA. Efeitos colaterais	Utilizar a menor dose possível.
Tacrolimo	Eficaz em casos de córtico-dependência em nível alto	Dependência ao Tac Efeito pelo uso prolongado ainda incerto	Utilizar a menor dose possível.
Rituximab	Eficaz em casos de córtico-dependência em nível alto	Efeitos em longo prazo ainda desconhecidos	Proporção de pacientes em remissão prolongada e livre de droga é desconhecida.

Bibliografia

Husen M & Kemper M J. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26: 881 – 892, 2011

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012

Peyser K et al. The value of tacrolimus drug levels in the management of nephrotic syndrome in children. *The Internet Journal of Nephrology*. Volume 6 Number 2, 2012