



FACULDADE DE CIÊNCIAS GERENCIAIS DE MANHUAÇU

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇAS QUE CURSAM COM SÍNDROME
NEFRÓTICA**

Daniel Duarte Ferreira

Manhuaçu

2018



DANIEL DUARTE FERREIRA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇAS QUE CURSAM COM SÍNDROME
NEFRÓTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no curso de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Nefrologia.

Orientador: Dr. Felipe Moura Parreira.

Manhuaçu

2018



DANIEL DUARTE FERREIRA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOENÇAS QUE CURSAM COM SÍNDROME
NEFRÓTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no curso de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Nefrologia.

Orientador: Dr. Felipe Moura Parreira.

Banca Examinadora:

Aprovado em: ____/____/____

RESUMO

A Síndrome Nefrótica (SN) consiste no conjunto de manifestações renais e extrarrenais que decorrem do acometimento primário do rim ou secundário a doenças de repercussões sistêmicas. Embora apresente baixa prevalência, é de grande importância clínica, uma vez que pode cursar com múltiplas complicações graves. Na medida que a publicação de novos estudos/guidelines que contemplam o diagnóstico e a abordagem da SN seja muito necessária, a conduta clínico-laboratorial deve ser baseada na pesquisa de evidências científicas já recomendadas, pautadas em um padrão de investigação etiopatológico. Nesse contexto, a descrição e a avaliação dos principais critérios diagnósticos da SN tornam-se fundamentais, ressaltando-se a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e a Doença por Lesões Mínimas (DLM), patologias pertinentes que comumentemente cursam com a Síndrome Nefrótica. Desse modo, esse trabalho discute o uso do receptor solúvel de uroquinase (suPAR) como uma ferramenta adicional no estudo e na averiguação dessas entidades, baseado na produção científica atual.

Descritores: “Síndrome Nefrótica”; “Edema”; “Curva Roc”; “Diagnóstico” e “Diagnóstico Diferencial”.



SUMMARY

Nephrotic syndrome (NS) consists of a set of renal and extrarenal manifestations that result from primary involvement of the kidney or secondary to diseases with systemic repercussions. Although it presents low prevalence, it is of great clinical importance, since it can attend with multiple serious complications. To the extent that the publication of new studies / guidelines that contemplate the diagnosis and approach of the NS is very necessary, the clinical and laboratory behavior should be based on the research of scientific evidences already recommended, based on a pattern of etiopathological investigation. In this context, the description and evaluation of the main diagnostic criteria of NS become essential, emphasizing Segmental and Focal Glomerulosclerosis (GESF) and Minimal Injury Disease (DLM), pertinent pathologies that commonly occur with the Nephrotic Syndrome. Thus, this work discusses the use of the soluble urokinase receptor (suPAR) as an additional tool in the study and investigation of these entities, based on current scientific production.

Descriptors: " Nephrotic syndrome "; "Edema"; " Roc Curve "; " Diagnosis " and Differential Diagnosis ".

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
2. METODOLOGIA	08
3. DISCUSSÃO	09
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Nefrótica (SN) abrange o conjunto de manifestações renais e extrarrenais que decorrem do acometimento primário do rim por nefropatias ou secundário por doenças de repercussões sistêmicas. É caracterizada pela proteinúria nefrótica, classificado como acima de 3-3,5g/24h em adultos ou maior que 50mg/kg/24 h em crianças, agregada à hipoalbuminemia (<25g/l) e com a presença de edema. A dislipidemia, a lipidúria e a hipercoagulabilidade podem ou não estar presentes (KEDDIS M.T., KARNATH B.M., 2007).

A sua prevalência varia conforme a etiologia e idade do paciente, sendo em crianças estimada em cerca de 16 para 100.000 casos, com uma incidência de 2 a 7 casos por 100.000 crianças por ano (SWARTZ S.J., et. al., 2009). Em adultos, a incidência é contabilizada em 3 casos por 100.000 ao ano, aproximadamente. As causas primárias correspondem à cerca de 70% a 75% dos casos de SN, sendo as principais etiologias a glomeruloesclerose segmentar e focal (45,6%), a glomerulonefrite membranosa idiopática (28,3%), a doença de lesões mínimas (11,9%), e a glomerulonefrite membranoproliferativa (11,9%) (HULL R.P.; GOLDSMITH D.J.A. 2008). As causas secundárias incluem uma ampla lista de doenças, cuja representatividade pode diferir conforme idade e região.

A despeito de sua baixa prevalência, a SN pode evoluir com complicações graves, tais como a insuficiência renal aguda, fenômenos tromboembólicos (26,7% de incidência), doenças infecciosas (20% de incidência) e cardiovasculares, o que acrescenta importância à sua abordagem diagnóstica. Esse trabalho é uma revisão bibliográfica que descreve e avalia os principais métodos diagnósticos para a Síndrome Nefrótica conforme orientações do Ministério de Saúde, da Sociedade Brasileira de Nefrologia e da produção científica atual. Pode salientar-se que o objetivo desse trabalho é a discussão do receptor solúvel de uroquinase (suPAR) entre importantes diagnósticos diferenciais para a Síndrome Nefrótica, representadas pela doença por lesões mínimas (DLM) e a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).

2. METODOLOGIA

Para a realização da pesquisa avançada, foram utilizados os termos de busca “Nephrotic Syndrome”, “Edema”, “Roc Curve”, “Diagnosis” e “Diagnosis, Differential”, e seus equivalentes em português.

Os critérios para inclusão foram: artigos em humanos, em inglês, português ou espanhol, com data de publicação nas últimas 5 décadas, e a disponibilidade de artigo gratuito para download. Foram excluídos os relatos de casos. No pubmed foram encontrados 134 resultados; na BVS, 10 resultados; no Portal Capes, 120; na Scielo, 50 e no Hindawi Publishing Corporation, 14. Desses artigos, 61 foram selecionados para leitura de resumo com base em seu título, sendo apenas 21 considerados pertinentes para o tema. Foi realizada a busca manual às referências dos artigos utilizados, sendo selecionados 58 para leitura de resumo com base em seus títulos. Destes, 24 foram selecionados, totalizando 45 artigos. Também foi realizada a consulta às publicações da Sociedade Brasileira de Nefrologia e Ministério da Saúde relativas ao diagnóstico e abordagem de Síndrome Nefrótica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS

A avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de síndrome nefrótica não segue padrões rígidos, uma vez que não existem guidelines práticos publicados sobre o tema. No entanto, o Ministério da Saúde (2010) recomenda uma investigação clínico-laboratorial norteada por uma certa padronização dos critérios clínicos, laboratoriais e exame histopatológico. Segundo Kodner (2009), a avaliação clínica se inicia com a história pessoal pregressa. Nessa fase, busca-se avaliar a exposição prévia a toxinas e a medicamentos, presença de fatores de risco para HIV ou Hepatite, ou comorbidades como o diabetes e o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Sendo todos esses fatores sugestivos de SN. Por outro lado, nessa etapa também devem ser analisados sinais ou sintomas adicionais que possam sugerir diagnósticos diferenciais. Na história do paciente também devem ser avaliadas a existência de infecções prévias, e a história familiar, que pode ser sugestiva de síndromes genéticas (HULL; GOLDSMITH, 2008). Vale salientar que a principal manifestação clínica da SN é o edema, de surgimento insidioso, e de localização geralmente periorbital, genital, ou em membros inferiores, podendo evoluir com derrame pleural ou pericárdico e ascite, e em casos mais graves, pode se apresentar como anasarca. Em pacientes com quadro clínico sugestivo, a radiografia de tórax pode ser utilizada para avaliar presença de derrame pericárdico ou de derrame pleural. Os critérios de diagnóstico diferencial de edema são propostos a partir de algoritmos (TRAYES et. al., 2013). As características avaliadas incluem o tempo de instalação, a localização e o acometimento unilateral ou bilateral do edema.

Com base na avaliação clínica do paciente, o algoritmo é capaz de direcionar os diagnósticos mais prováveis, e os respectivos exames complementares para diagnóstico diferencial. As principais patologias a serem consideradas incluem a insuficiência cardíaca, as doenças hepáticas, o linfedema, o mixedema e a apnéia obstrutiva do sono. Outras manifestações clínicas que podem estar presentes na SN incluem o cansaço e a dispnéia, associados ao derrame pleural resultante da hipoalbuminemia ou da insuficiência renal. Quando acompanhado de dor torácica, a dispnéia é sugestiva de tromboembolismo pulmonar associado à hipercoagulabilidade. Em alguns casos, a dislipidemia pode se expressar através de

xantelasmas, e a proteinúria pode levar à formação de urina espumosa (HULL; GOLDSMITH, 2008). Após a investigação clínica, devem ser realizados os exames laboratoriais. Inicialmente, é feita a avaliação da proteinúria por método semiquantitativo (Dipstick) com sensibilidade de 90%, e 72% de especificidade ou o recurso quantitativo (proteinúria de 24 horas ou índice proteinúria/creatininúria em uma amostra isolada). Para o método de urina de 24 horas, o ponto de corte para proteinúria nefrótica previstos pelo Ministério da Saúde (2010) é acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal/24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas. Na literatura, é descrito uma alta acurácia do índice proteinúria/creatininúria para proteinúria nefrótica quando comparado à proteinúria de 24 horas, e uma sensibilidade de 90% para proteinúria nefrótica representando uma alternativa viável na avaliação de pacientes com SN, tendo em vista às limitações práticas do método convencional (ANTUNES; VERONESE; MORALES, 2008) Em alguns casos, a proteinúria é acompanhada por hematúria microscópica, podendo também ser avaliada pelo Dipstick com uma sensibilidade de aproximadamente 50%. A dosagem da albuminemia sérica e o levantamento do perfil lipídico do paciente avaliam a existência e o grau de hipoalbuminemia e de dislipidemia respectivamente (HULL; GOLDSMITH, 2008).

A avaliação da função renal a partir da dosagem de creatinina sérica também foi preconizada, e em caso de alteração da função, pode ser realizado o ultrassom renal para observação de formato, do tamanho e de sinais de possíveis alterações, como obstrução ou agenesia (HULL; GOLDSMITH, 2008). O exame de urina de rotina pode evidenciar a presença de cilindros graxos e de corpos graxos ovalados, um achado de alta especificidade para SN (HEBERT et. al., 2013). Enquanto a urocultura pode ser realizada como critério de exclusão de infecção do trato urinário. Em casos sugestivos de SN secundária, ou como critério de exclusão de doenças sistêmicas subjacentes, outros marcadores podem ser avaliados, como: a glicemia para suspeitas de nefropatia diabética, a sorologia para hepatite B e C, o exame de fezes para esquistossomose, a sorologia de HIV, a eletroforese de proteínas séricas e urinárias para amiloidose, a reagina plasmática rápida para sífilis e a pesquisa de anticorpo plasmático e a dosagem do complemento para LES. A etapa final da investigação clínico-laboratorial proposta pelo Ministério da Saúde (2010)

corresponde à análise histopatológica, abrangendo a biópsia renal percutânea, a microscopia e a imunofluorescência.

Sabe-se que a doença por lesões mínimas pode ser admitida como a terceira causa de Síndrome Nefrótica primária em adultos, seguida pela glomeruloesclerose segmentar e focal e a nefropatia membranosa (FALK, 2004). Vale destacar que, nesse último grupo de pacientes, por vezes, faz-se necessário uma biópsia renal vinculada ao acompanhamento e ao tratamento dessas pessoas (VIVARELLI et. al., 2017).

Subsequentemente, vinculado a todo enredo acima relatado, pode-se declarar que existem diversas complicações possíveis vinculadas à Síndrome Nefrótica, mas admite-se que as preponderantes são: as infecções, a insuficiência renal aguda e a trombose venosa/arterial (VERONESE et. al., 2010). Em uma parcela significativa de pacientes que possuem a síndrome nefrótica, apresentam as infecções cutâneas, a peritonite espontânea e também a pneumonia (MATHIESON, 2015). Indivíduos que não são sensíveis aos tratamentos preestabelecidos da glomerulonefrite, geralmente, apresentam em meses/anos determinadas manifestações clínicas dessa síndrome, podendo evoluir com futuras comorbidades (VERONESE et. al., 2010). Além disso, a hiperlipidemia, a desnutrição, a insuficiência renal crônica ocasionada por àquela glomerulonefrite, podem surgir decorrentes desse quadro e favorecer diversos distúrbios endócrinos e/ou hidroeletrolíticos (THOMÉ et. al., 2006). Vale lembrar ainda que há estudos que demonstram que em até 40% dos pacientes adultos, advém algum episódio de trombose venosa (ORTH; RITZ, 1998). Sem embargo de poder verificar-se esses episódios em quaisquer casos, se destacam o tromboembolismo pulmonar, a trombose da veia renal e a trombose profunda de membros inferiores (VERONESE et. al., 2010). No que concerne a trombose vinculada as artérias, o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) representa um importante fator causal para a ocorrência desse tipo de transcorrência em indivíduos adultos, culminando em uma alta taxa de morbimortalidade em pacientes nefróticos (BELLOMO; ATKINS, 1993).

À vista de tudo isso, conclui-se que a síndrome nefrótica repercute negativamente na vida dos pacientes de múltiplas formas, podendo ampliar os riscos de doença arterial coronariana em cerca de quatro vezes mais, paralelamente a grupos controles para sexo e para idade (ORDÓÑEZ et. al., 1993). A progressão da

síndrome nefrótica pode se dar de forma aguda ou crônica, associada ao avanço do processo inflamatório nos glomérulos e às manifestações particulares a essa síndrome (VERONESE et. al., 2010). Quando se trata da insuficiência renal aguda é relatado que a hipovolemia pode ser deflagrada pelo uso de diuréticos, pela utilização de drogas nefrotóxicas e também pela trombose de veias renais, este último, menos usual (SCHRIER, 2007). Em pacientes que desenvolvem a insuficiencia renal crônica (IRC), geralmente se procura o tipo histológico da patologia de base e da resposta terapêutica observada (VERONESE et. al., 2010). Aproximadamente 50% de indivíduos com glomeruloescleroze segmentar e focal (GESF) ou glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) progridem à IRC em cerca de 10 anos e naqueles pacientes submetidos a transplante renal, também há chance de recorrência (FALK, 2014). Estudos recentes sugerem que em casos de glomerulonefrite membranosa idiopática (GMNI), pode-se verificar uma favorável remissão em cerca de 25% dos casos e, em aproximadamente 30% avançam à IRC nos próximos anos (5-10 anos) (VERONESE et. al., 2010). Já a doença por lesões mínimas, naturalmente ela avança a um quadro de insuficiência renal crônica progressiva (FALK, 2004). Vale ressaltar que em pacientes com proteinúria nefrótica, que corresponde a uma eliminação maior do que 3,5 gramas de proteínas por dia, eles demonstram cerca de 35% a mais de chance de progredir à IRC em 2 anos, em relação a indivíduos que não apresentam esse tipo de eliminação protéica na urina (RUGGENENTI et. al., 1998). Acrescido a essas circunstâncias, pode-se dizer que o diagnóstico da síndrome nefrótica (SN) se dá por meio de vários elementos, incluindo: a avaliação clínica, os exames laboratoriais e a averiguação histopatológica de fragmento renal obtido por biópsia (VERONESE et. al., 2010). Vale salientar que uma combinação bem constituída entre a clínica do paciente e os exames laboratoriais viabiliza cerca de 25% do montante da SN secundária (SCHNAPER; ROBSON; KOPP, 2006).

Diagnóstico clínico: admite-se que o edema se apresente como o sinal clínico de maior destaque vinculado a síndrome nefrótica. Geralmente se instala de forma suave e evolui com o tempo, podendo inclusive transformar-se em anasarca (edema generalizado) (VERONESE et. al., 2010). Há de se convir que os sinais/sintomas que o paciente exterioriza são devido os déficits habituais que eles apresentam, desde a insuficiência renal até os fenômenos tromboembólicos ou as

infecções (THOMÉ et. al., 2006). Vale lembrar que a anamnese e os exames físicos detalhados são essenciais para descartar outras patologias, como o diabetes mellitus, o lúpus eritematoso sistêmico, as infecções virais/bacterianas, a utilização de fármacos e também as neoplasias (VERONESE et. al., 2010).

Diagnóstico Histopatológico: na Síndrome Nefrótica Primária/Essencial, bem como na Síndrome Nefrótica Secundária, frequentemente opta-se pela realização da biópsia renal percutânea, de forma que este estudo mais minucioso da histopatologia pode auxiliar muito não somente o diagnóstico etiológico, mas também ajudar a arquitetar melhor um esquema terapêutico para os pacientes (VERONESE et. al., 2010).

Diagnóstico diferencial: é preconizado que para o estabelecimento de um diagnóstico patológico ideal, pode-se utilizar como ferramentas o afastamento de etiologias diferenciais que possam cursar com a síndrome nefrótica e gerar manifestações clínicas similares a essa patologia em questão. Tais doenças diferenciais podem ser: o diabetes mellitus, as hepatites virais (B e C), o HIV soropositivo, o Lúpus Eritematoso Sistêmico, a amiloidose, dentre outras patologias (FALK, 2004). Há de se dizer que em casos menos comuns, faz-se necessário o emprego de testes alternativos em prol da detecção de outras doenças, como: no caso de sífilis, da crioglobulinemia e da sarcoidose, por exemplo. Evidencia-se que as glomerulopatias podem ser diagnosticadas por meio da biópsia renal, associado ao hemograma, aos testes de coagulação e aos exames de imagem renais (VERONESE et. al., 2010). Sabe-se que o exame para a avaliação de elementos e de sedimentos anormais de urina representa um importante critério que analisa o desenvolvimento da patologia nefrótica e pode ser estabelecida através dos cilindros celulares (comumente, os cilindros hemáticos), da hematúria (mais de 5 hemácias por campo) e da proteinúria (THOMÉ et. al., 2006). Os recursos utilizados para diagnosticar as manifestações clínicas citadas, devem ser pautadas em um protocolo de análise assistencial ligada às glomerulopatias, como: o hemograma, a creatinina, a glicose, o exame para a avaliação de elementos e de sedimentos anormais de urina, o anti-HIV, o HBsAG, o anti-HCV, o VDRL, o fator antinuclear, o antiDNA ds, os complementos (C3 e C4), as crioglobulinas, a eletroforese de proteínas no sangue e na urina, a relação kappa/lambda no sangue e na urina. Ademais, a radiografia de tórax torna-se útil na averiguação de possíveis neoplasias,

além da ecografia abdominal total, do exame ginecológico e da mamografia, da colonoscopia e do PSA. Vale dizer que um exame mais minucioso do sistema urinário, como o ultrassom das vias urinárias, efetua-se também como critério fundamental para trazer à tona informações morfológicas da nefropatia, fora a constatação das medidas anatômicas apresentadas pelos rins do paciente, como o tamanho, a ecogenicidade e a presença ou não de sinais de insuficiência renal aguda/crônica, por exemplo (KIRSZTAJN et. al. 2005) (THOMÉ et. al., 2006) (FALK, 2004). Em face do exposto, pode-se dizer que para a síndrome nefrótica seja aconselhável a adoção de ferramentas típicas e de medidas de suporte para o tratamento, direcionadas pela origem da patologia renal prescritas até o presente momento. Dessa maneira, nota-se que a restrição de sal, o uso criterioso de diuréticos vinculados à presença de edema, a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina relacionada ao decréscimo da perda protéica, além do uso de estatinas associado a dislipidemia e o emprego de medicamentos anticoagulantes vinculados às alterações tromboembólicas podem ilustrar exemplos de medidas de suporte, em geral (KIRSZTAJN et. al., 2005) (THOMÉ et. al., 2006) (FALK, 2004). Vale destacar que ao recorrer a outras ferramentas específicas, pode-se desenvolver programas terapêuticos eficazes contra as etiologias primárias renais, principalmente quando vinculados à aplicação de corticosteróides e outros fármacos baseados na imunossupressão (VERONESE et. al., 2010).

Dado o exposto, pode-se sintetizar que a Síndrome Nefrótica (SN) pode ser determinada por uma proteinúria importante, que cursa com edema e também com uma relevante diminuição do volume intravascular vinculada à hipoalbuminemia (VIVARELLI et. al., 2017).

Vale ressaltar que por volta dos anos de 1950, a Síndrome Nefrótica (SN) fora admitida como uma doença idiopática e, até hoje, diversos trabalhos buscam elucidar melhor tais eventos, de modo que admitem ser uma doença que possui diversos espectros patológicos. Essas diferentes apresentações da doença, como já explanado, estariam vinculadas aos podócitos e, com isso, a DLM e a GESF, poderiam delimitar distintas apresentações (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

Dessa forma, a possibilidade da DLM e da GESF estarem vinculadas às alterações podocitárias e, além disso, a possibilidade dessas entidades se correlacionarem, são alternativas plausíveis, apesar de não se saber determinar isso

nos mínimos detalhes. Mas hoje, indiscutivelmente, pode ser dito que tais etiologias partilham diversos elementos coincidentes, de forma a poder-se defender que essas doenças consigam ser determinadas como patologias glomerulares multiformes (THOMÉ et. al., 2006). Vale salientar que as patologias em questão que cursam com a Síndrome Nefrótica, representam as causas mais frequentes dessa última, segundo diversos autores. Todavia, quando se observam somente a histologia como diagnóstico, constata-se que a GESF seria a principal etiologia da síndrome nefrótica. Por outro lado, há de se dizer que o tratamento dos pacientes que apresentam a síndrome nefrótica por DLM ou pela GESF, geralmente são baseados em corticosteróides ou em terapias imunossupressoras. Apesar da administração de tratamentos, vale ressaltar que a remissão da doença, por vezes, não está completamente descartada. Além disso, a mortalidade por doenças deletérias vinculada a DLM apresenta um maior risco quando não tratada adequadamente (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

Como dito, a DLM é uma importante etiologia da SN e em adultos, acredita-se que ela esteja envolvida por cerca de 15% dos diagnósticos de SN idiopática, além de ser admitido que um aumento percentual em indivíduos mais jovens, podendo alcançar até 70% a 90% em crianças maiores de 1 ano de idade (VIVARELLI et. al., 2017). Outrossim, se a apresentação da doença é comum entre as crianças e responsiva à corticoterapia convencional, geralmente não se opta pela realização de biópsia renal no seguimento terapêutico dessa entidade (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Assim, esta apresentação de SN que responde a esteróides é admitida como sendo sinônimo de DLM por certos autores. A doença pode ser delimitada por uma carência de constatações das alterações que podem ser visíveis pela microscopia de luz e do apagamento dos podócitos pela microscopia eletrônica. Além disso, a compreensão de toda essa sistemática evidenciada ainda não está totalmente desvendada. Admite-se que existam subdivisões da doença que cursam com um mecanismo de formação patológica distinta. Isso baseado em uma desregulação imunológica e nas diferenças podocitárias que contribuiriam às alterações da membrana glomerular e, culminariam, na proteinúria (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

No contexto geral, a prednisona se mostra eficiente no tratamento desta doença, mas há de se dizer que os pacientes que são sensíveis a esteróides

habitualmente recidivam, levando-os a um quadro que seja necessário a adoção de medicamentos imunossupressores poupadões de esteróides, como tratamento de segunda linha (KORBET, 2002). Vale salientar que o corolário se mostra cambiante, porém as formas de DLM que respondem aos esteróides, frequentemente não ocasionam lesões renais crônicas (VIVARELLI et. al., 2017).

Por outro lado, torna-se importante a ressalva de que aqueles subtipos que não respondem aos esteróides, podem apresentar uma maior tendência a evolução posterior à glomeruloesclerose segmentar e focal. Todavia, em um grande número de indivíduos, essa patologia é intermitente, de forma que seja necessária um tratamento com imunossupressores à longo prazo, podendo gerar complicações razoáveis devido às consequências de seu uso. Muitas inovações vinculadas a este tratamento, como à utilização de anticorpos anti-CD20, preconizam uma solução definitiva à patologia e, desta forma, propõe-se outros mecanismos associados ao início etiológico da patologia em questão. Sabe-se que em adultos, cerca de 10% a 15% das pessoas que evoluem com síndrome nefrótica, cursam com a doença por lesões mínimas (DLM) (FALK, 2004). Por outro lado, em pacientes menores de 12 meses de vida, essa última já seria a causa mais comum da síndrome nefrótica, correspondendo a cerca de 80% desse total (VIVARELLI et. al., 2017).

Vale salientar que em pacientes mais jovens, ocorre um decréscimo do número de pacientes acometidos pela DLM, enquanto outros tipos de patologias que acometem o rim não sucede, como a nefropatia membranosa. Vale ressaltar que desde 1950, fora observado alterações podocitárias microscópicas relativas aos glomérulos renais (VIVARELLI et. al., 2017). Dessa forma, aquilo que era conhecido no início dos anos 1900 como “nefrose lipóide” devido à presença de lipídios na urina e em células tubulares renais, passou a ser denominado de doença por lesões mínimas, visto que se tratava de mudanças reduzidas a nível glomerular (VIVARELLI et. al., 2017). Admite-se que a doença por lesões mínimas seja mais frequente na Ásia, com preponderância no sexo masculino, apenas no universo amostral com crianças, excluindo-se esse dado em jovens e em adultos. Essa patologia apresenta uma incidência de cerca de dois a sete novos casos em um montante de 100.000 crianças (GBADEGESIN; SMOYER, 2008). Quando se trata da prevalência, admite-se cerca de 10 a 50 casos por 100.000 crianças, apesar de se tratar de um pressuposto (VIVARELLI et. al., 2017). Sabe-se que a doença por

lesões mínimas apresenta uma taxa de incidência significativamente menor em pacientes adultos, apesar de não haver tantos estudos que demonstrem claramente tais informações (FALK, 2004). De acordo com à relação de sensibilidade a esteróides, pode ser constatado indagações depreciativas, uma vez que os pacientes que são sensíveis aos esteróides, podem não evoluir para insuficiência renal crônica (TONG et. al., 2015). Contraditoricamente a certas doenças renais, quando utiliza-se esteróides como tratamento, geralmente ocorre eliminação completa da proteinúria, por exemplo (VIVARELLI et. al., 2017). Há de se dizer que esse quadro de supressão devido aos esteróides se dá de forma diferente entre crianças e adultos (TONG et. al., 2015). Em adultos, observa-se que a remissão pode ser superior a 2 meses. Em contrapartida, em crianças cerca de 50% delas, alcançam a remissão após 8 dias de tratamento com esteróides (VIVARELLI et. al., 2017). Vale lembrar que a doença por lesões mínimas está muito vinculada a Síndrome Nefrótica primária em crianças (VIVARELLI et. al., 2017). Estudos recentes sugerem que tal associação se deva principalmente aquelas apresentações patológicas sensíveis aos esteróides (TONG et. al., 2015). Por outro lado, essa doença possui aspectos clínicos mais diversificados em adultos, diferentemente dos pacientes mais novos (VIVARELLI et. al., 2017).

Tratamento para a Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF): é sabido que a prednisona pode ser administrada como tratamento dessa doença e ela apresenta taxas de remissão parcial/total da proteinúria em cerca de 40 a 60%, destacando que o insucesso da resposta terapêutica está vinculada a um possível avanço à insuficiência renal crônica (MEYRIER, 1999). Vale ressaltar que nos pacientes que desenvolvem casos recidivantes com certa recorrência, com dependência de corticóides ou com certa resistência aos tratamentos convencionais, por ora, é recomendado o uso de ciclosporina ou de ciclofosfamida (VERONESE et. al., 2010).

Tratamento destinado a Doença por lesões mínimas (DLM): existem determinados medicamentos e recomendações disponibilizadas ao tratamento da DLM, ligado principalmente à trabalhos averiguados em crianças com síndrome nefrótica primária em até 90% dos casos de pessoas com a DLM. Dessa forma, torna-se claro que se faz necessário mais estudos a respeito da compreensão patológica e do tratamento dessa doença em adultos e, atualmente, adota-se tais

trabalhos e conhecimentos presentes para se desenvolver planos terapêuticos (BARGMAN, 1999). Sabe-se que em relação à utilização de prednisona para tratamentos da doença por lesões mínimas (DLM), pode-se afirmar que o paciente apresenta resistência após dezessete semanas desse processo terapêutico com doses plenas (KIRSZTAJN et. al., 2005). Por meio dos recentes estudos visualizados, torna-se indiscutível que a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) seja uma patologia que comprometa a função dos glomérulos, de modo que acomete pessoas de ambos os sexos e das distintas faixas etárias, como as crianças, os adultos e os idosos (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). A evolução clínica dos pacientes afetados com essa doença pode oscilar muito entre as pessoas, em geral (THOMÉ et. al., 2006). Todavia, tais variações avançam gradualmente e podem originar a Síndrome Nefrótica (SN) em determinados indivíduos. Sabe-se que muitos pacientes com GESF são resistentes à terapia com corticóide, uma parte são córtico-dependentes e dificilmente apresentam-se sensíveis ao uso de corticóide com constantes recidivas (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

Há de se dizer que a proteinúria é um notável parâmetro vinculado a evolução para Insuficiência Renal Crônica (IRC) e, por isso, seu manejo é muito relevante para os pacientes que adquirem a glomeruloesclerose segmentar e focal (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Além disso, diversos outros imunossupressores são, frequentemente testados em prol do controle desta doença. Nesse sentido, esse trabalho empregou os avanços mais recentes e os aspectos consensuais vinculados ao tratamento desta patologia (THOMÉ et. al., 2006). Como explanado acima, ela geralmente pronuncia-se por meio da perda protéica na urina (proteinúria), podendo inclusive discorrer com a presença de hematúria microscópica (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Outrossim, certos indivíduos apresentam hipertensão e comprometimento funcional dos rins nas fases iniciais dos sintomas. Apesar da etiologia da GESF não ser totalmente esclarecida, sua prevalência idiopática tem se mostrado evolutivo (THOMÉ et. al., 2006). É sabido que essa patologia representa um significante pretexto a resistência quando os pacientes são tratados com corticóides e, essa, também estaria concatenada com a insuficiência renal crônica (IRC) na infância (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Frequentemente, essa patologia se demonstra com lesão e com prejuízo funcional renal de aspecto

evolutivo paulatino que culmina com a IRC terminal em cerca de 5 anos (25% a 30% dos casos) e em aproximadamente 10 anos de evolução (30% a 40% dos casos) (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Vale lembrar que existem nações que essa patologia representa a principal causa de IRC vinculada a doenças glomerulares, constatando-se tal fato em até 10% a 20% das crianças que necessitam de um transplante renal ou de diálise renal (MENDOZA et. al., 1990). Cerca de 60% dos pacientes adultos que apresentam síndrome nefrótica e a GESF falecem ou cursam com insuficiência renal crônica terminal em 10 anos (PASSERINI; PONTICELLI, 2001). Geralmente, a evolução clínica dessa doença é particular, haja vista que é determinada por uma progressão que pode variar entre os pacientes (PASSERINI; PONTICELLI, 2001). Indiscutivelmente, o controle da proteinúria em pacientes com a GESF se faz uma medida notável, visto que ela traduz uma razoável relação à evolução para a IRC. Isso, principalmente relacionado aos indivíduos que apresentam resistência ao tratamento com corticóides (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Quando se analisa pacientes com a GESF idiopática com proteinúria submetido a biópsia, obtém-se uma prevalência de 7% a 12%, aproximadamente (BURGUESS, 1999). No Brasil, há trabalhos que sugerem uma prevalência em cerca de até 25% a 30% (BAHIENSE et. al., 2004). Vale salientar que na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG, desde o ano de 1970, foi-se admitido 497 pessoas que apresentaram a Síndrome Nefrótica Primária e, desses, 97 pacientes que tinham um diagnóstico de GESF comprovado. Como já explanado, apesar de sua etiologia ainda ser enigmática, acredita-se que ela tenha uma relação com déficits funcionais nos podócitos renais (KORBET, 2002). Do mesmo modo, em pacientes acometidos pela glomeruloesclerose segmentar e focal parece ser plausível a existência de um elemento que altere a permeabilidade, ainda que esse mecanismo não seja muito claro (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Novos trabalhos sugerem que a proteinúria presente em pessoas que cursam com essa doença apresentam lesões diretas a nível podocitário, o que corrobora novamente os outros estudos já existentes (KORBET, 2002). Além disso, acredita-se que um elemento circulante possa estar envolvido na gênese da GESF, haja vista que a frequência e o tempo vinculado a presença de proteinúria em pacientes transplantados, sugeram tal desdobramento (KORBET, 2002). Na ocasião deste último elemento catalisar as lesões focais e segmentares glomerulares, o processo

terapêutico basearia-se no controle da proteinúria e medidas que possam evitar a formação de um progresso fibrótico a nível dos glomérulos, buscando-se impedir o encadeamento rumo a uma insuficiência renal crônica terminal ao paciente (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Distingue-se ainda que esse tipo de lesão nos glomérulos vinculados a GESF podem ser entendidos como um processo complexo de cicatrização segmentar e focal. O termo segmentar está relacionado ao comprometimento de determinados lóbulos em alguns glomérulos, ao passo que a palavra focal faz alusão a uma quantia de glomérulos prejudicados que poderiam ser observados à biópsia renal (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Quando se remete a um processo de esclerose global, pode-se afirmar que o acometimento glomerular passa a ser por inteiro (BURGUESS, 1999). Por vezes, pode ser analisado um denso processo cicatricial fibrótico permeando os diferentes segmentos glomerulares acometidos e a própria cápsula de Bowman (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Grande parte dos pacientes, apresentam uma cicatriz com focos de hialinose em porções glomerulares afetadas, enquanto os demais glomérulos se mostram típicos. Vale salientar que novos trabalhos publicados tem revelado que a preponderância de esclerose global ou cicatrizes glomerulares segmentares não se vinculam ao prognóstico dos pacientes (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). A histologia, tem-se demonstrado uma fonte mais segura para predizer sobre um melhor ou um pior prognóstico de um dado indivíduo, baseado na evidência de maiores índices de fibrose intersticial avançada (KORBET, 2002)(PASSERINI; PONTICELLI, 2001). Somado a esse encadeamento de informações, pode-se dispor da análise de um aumento da creatinina sérica no decorrer da doença ou, até mesmo, no período da realização da biópsia, com uma associação inversa em relação ao tempo para evoluir à IRC terminal (KORBET, 2002).

Naquela Unidade de Nefrologia Pediátrica, os índices de creatinina acima de 1,0 miligrama/decilitro na admissão, representou-se como um critério relevante de evolução à IRC em 91 pacientes com a GESF. O início da doença que cursa com proteinúria, desde os anos de 1970, já revelam um determinado prognóstico aos pacientes (CAMERON et. al., 1978). Essa proteinúria nefrótica traduz uma progressão à IRC terminal em cerca de 5 a 10 anos. A presença de proteinúria maciça, índices maiores que 10 gramas/dia, possuem uma progressão maligna, de

forma que, em geral, todos esses pacientes evoluem a IRC em apenas 5 anos (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Em contrapartida, esse enredo contrasta com a relação prognóstica evidenciada por pessoas que apresentam índices de proteinúria não nefrótica, de forma tal que apresentam sobrevida de até 80% em 10 anos (BAHIENSE et. al., 2004). Decerto, existe algum elemento anormal entre a proteinúria e o tipo histológico de cada paciente, haja vista que pessoas que apresentam proteinúria maciça logo nas fases iniciais da patologia são comumente encontradas em indivíduos com maiores injúrias celulares em relação a pessoas com a GESF clássica (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015). Por conseguinte, a extinção da proteinúria, vinculada ao tratamento ou de maneira espontânea, parece sugerir um desfecho mais benéfico aos pacientes (PASSERINI; PONTICELLI, 2001). Vale ressaltar que em pacientes adultos ou crianças, que apresentem a síndrome nefrótica, uma porcentagem menor que 15% que cursam com remissão parcial ou total, progridem à IRC terminal, enquanto aqueles pacientes que são nefróticos constantemente, evoluem à esse quadro cerca de 50% dos casos (BAHIENSE et. al., 2004). Sabe-se que a GESF pode apresentar diversos quadros clínicos e/ou várias alterações inerentes, sobretudo injúrias podocitárias, culminada por múltiplos eventos, como: os agentes de permeabilidade no plasma, as mutações genéticas, as infecções de vírus, os produtos tóxicos, dentre outras causas (MOURA; FRANCO; KIRSZTAJN, 2015).

Por outro lado, esse procedimento invasivo em crianças preconizam determinados achados a fim de sugerir outros diagnósticos (VIVARELLI et. al., 2017). Tais elementos podem ser a idade menor que 1 ano ou maior que 12 anos, a presença de hematúria macroscópica, os valores séricos baixos de C3, a presença de hipertensão acentuada, a insuficiência renal que não apresente hipovolemia grave e uma história prévia que sugira causas secundárias (HERLITZ et. al., 2014). Somado a isso, é importante destacar que na região mesangial, um número maior que quatro células mesangiais e que interfiram, no mínimo, 80% de todos os glomérulos, podem determinar um subtipo diferente da doença por lesões mínimas, vinculada à hipercelularidade mesangial (RANGANATHAN, 2016).

Diferentemente das crianças com DLM que apresentam manifestações esperadas, para esses pacientes é previsto que eles podem apresentar hematúria e hipertensão (RANGANATHAN, 2016). Dado o exposto, é evidente que a

imunofluorescência para esses casos, frequentemente se mostra negativa (VIVARELLI et. al., 2017). Todavia, vale salientar que as gradações de cor relacionadas à imunoglobulina M mesangial vinculadas à baixa intensidade pode ser encontrada na DLM (VIVARELLI et. al., 2017). Por isso, admite-se que, por vezes, essa conjectura patológica seja acompanhada por depósitos de Imunoglobulina A do glomérulo, justificando que tal quadro histológico definiria à nefropatia por IgA com DLM (HERLITZ et. al., 2014). A caracterização segmentar focal da coloração IgM e de C3 apontam para a glomeruloesclerose segmentar e focal, ainda que não evidencie lesões escleróticas detectadas pela microscopia (VIVARELLI et. al., 2017). Já os vestígios de IgG e de IgA, podem sugerir diagnósticos alternativos. Utilizando-se à microscopia eletrônica, o apagamento dos podócitos se apresentam como uma atribuição morfológica ímpar da DLM (HERLITZ et. al., 2014). Dessa maneira, quando se verifica outros elementos patológicos anormais o diagnóstico de DLM deverá ser descartado (VIVARELLI et. al., 2017). Portanto, pode-se dizer que tal encadeamento de informações seja empregado como um diagnóstico de exclusão, principalmente em pacientes que apresente um quadro de edema nas fases iniciais da doença (HULL; GOLDSMITH, 2008). Somado a esse contexto teórico-prático, admite-se que, poucas vezes, o aumento da taxa de proteínas descartadas na urina seja um exame que constate esse quadro, de forma que a síndrome nefrótica seria a “manifestação” mais comum da DLM (VIVARELLI et. al., 2017). Tal presunção se apresentaria com edema periorbital (diagnóstico diferencial com processos alérgicos), de escroto, labial ou de extremidades inferiores. A presença de anasarca pode cursar com ascite e com derrame pleural e/ou pericárdico, gerando dor abdominal por hipoperfusão e/ou trombose, dispnéia (raro), extremidades corpóreas com decréscimo de temperatura e da pressão arterial (VIVARELLI et. al., 2017).

Além disso, a presença de infecções graves, como a sepse, a pneumonia e a peritonite, são mais evidentes em crianças (SHALOUB, 1974). A manifestação desses sinais/sintomas podem se desenrolar no início ou na evolução natural da doença, podendo justificar uma redução de imunoglobulinas e uma modificação da função das células T (SHALOUB, 1974). Somado a isso, infecções do trato respiratório superior, por vezes, podem se manifestar inicialmente em muitos pacientes que apresentem tais alterações patológicas (VIVARELLI et. al., 2017). Ainda há controvérsias se DLM e a GESF podem apresentar determinados

espectros de doença, ligados à mecanismos patológicos isolados ou associados (WALDMAN et. al., 2007). Descartando as formas secundárias de DLM, grande parte dos pacientes, desenvolvem a doença sem uma origem aparente ou algum tipo de predisposição (VIVARELLI et. al., 2017).

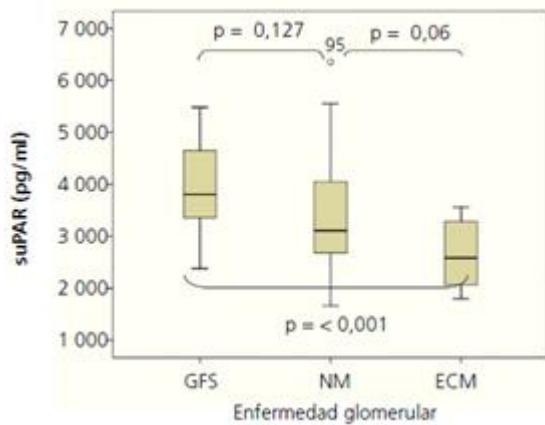
Sabe-se que à ocultação dos podócitos é um elemento essencial à microscopia eletrônica vinculada a histologia quando se trata da DLM (VIVARELLI et. al., 2017). Dessa maneira, novos estudos estão surgindo em prol de uma melhor compreensão acerca daquilo que alteraria essa limitação de filtração glomerular (TAVARES et. al., 2017). As modificações decorrentes do aumento da permeabilidade dos glomérulos, ocasionalmente seriam o que muitos especialistas admitem como uma explicação plausível para o mecanismo da glomeruloesclerose segmentar e focal, justificando as alterações observadas nessa patologia, como a proteinúria. Já na DLM, faltam mais indícios comprobatórios que expliquem melhor os seus mecanismos patológicos (VIVARELLI et. al., 2017).

Nesse sentido, um mediador circulante proveniente de células T anormais tem sido defendido, desde 1974, baseado nas seguintes afirmações: remissão poderia vincular-se ao sarampo; a DLM poderia acontecer na doença de Hodgkin; foi observado que a DLM é sensível aos tratamentos correlacionados a imunossupressores; diferente de outras doenças glomerulares, não há deposição humoral nos glomérulos (ELIE et. al., 2012). Além disso, observa-se que tal situação pôde ser averiguada por outros trabalhos vinculados ao apagamento dos podócitos e a proteinúria em ratos, de forma que esse mecanismo proposto, fora por ora, ratificada. A partir daí, o controle e a ligação dos linfócitos T na alteração dos podócitos na DLM, foram conhecidos e relacionados como provável relação a essa patologia. Tudo isso fora legitimado com os tratamentos imunossupressores. Seja por prednisona, seja com agentes poupadões de esteróides quaisquer, favoreceu ainda mais, todo esse contexto acima relatado. Em geral, tais trabalhos (SAHALI et. al., 2014)(FÁTIMA et. al., 2014) constataram um desbalanço quantitativo nos linfócitos T concatenados no curso usual da doença, destacando-se os linfócitos T Killer que intensificariam as lesões renais específicas da síndrome nefrótica em ratos (WANG et. al., 2001).

Vale salientar que tal situação fora admitida com uma prevalência de um espectro de citocina relativa aos linfócitos T auxiliares do tipo 2 (LTH2), contribuindo

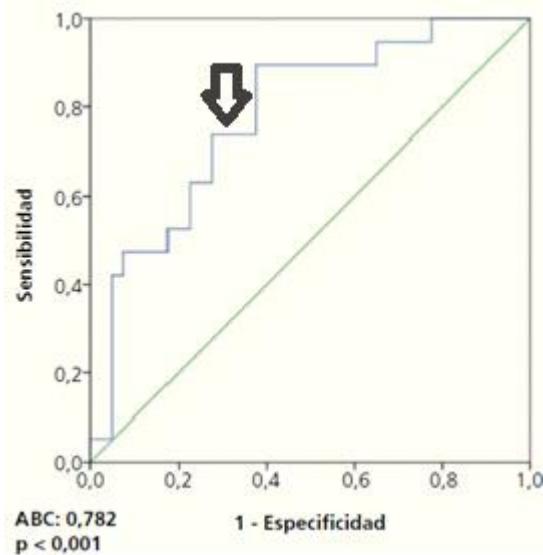
para a correspondência da síndrome nefrótica idiopática em ratos (LE BERRE et. al., 2005). Essas avaliações indicam uma analogia entre a DLM e a atopia, visto que seriam deflagrações alérgicas oriundas dos LTH2. Outro fato relevante, é aquele conectado às alterações dos podócitos e a proteinúria em ratos, quando estes superexpressam a Interleucina-13 (IL-13) (LAI et. al., 2007). Obviamente isso, por si só, não explicaria toda patogenia deste distúrbio, mas poderia catalisar o entendimento e apontar indícios que sugerem vários agentes no mecanismo da gênese patológica em questão (BERTELLI et. al. 2016). Somado a isso, outros estudos prescrevem que em pacientes adultos com a DLM, esses apresentariam Linfócitos T reguladores com função diminuída, o que poderia prenunciar outras doenças que causem irregularidades imunes, vinculadas a DLM (LIU et. al., 2011). A terapêutica dessa patologia inclui a limitação do sal e de líquidos na dieta, com objetivo de se evitar problemas clínicos, como o edema (MCCAFFREY; LENNON; WEBB, 2016). Convencionalmente, o tratamento baseado em doses de prednisona é o padrão nessa doença. Vale ressaltar que não existe um protocolo específico a respeito das doses ou um tempo ideal de tratamento para todos os tipos de pacientes (VIVARELLI et. al., 2017).

A análise de resultados consiste em um importante critério de diagnóstico etiológico definitivo e é fundamental para avaliação prognóstica e o planejamento terapêutico. Baseado em todo a conjuntura acima relatada, estudos recentes propõem o uso de biomarcadores como critério de diagnóstico etiológico para SN, alternativo à biópsia percutânea, e de forma menos invasiva (SILVA, 2014). Segarra et al (2014) realizou um estudo com 60 adultos diagnosticados com SN por biópsia renal, associando os níveis de receptor solúvel de uroquinase (suPAR) em cada etiologia.



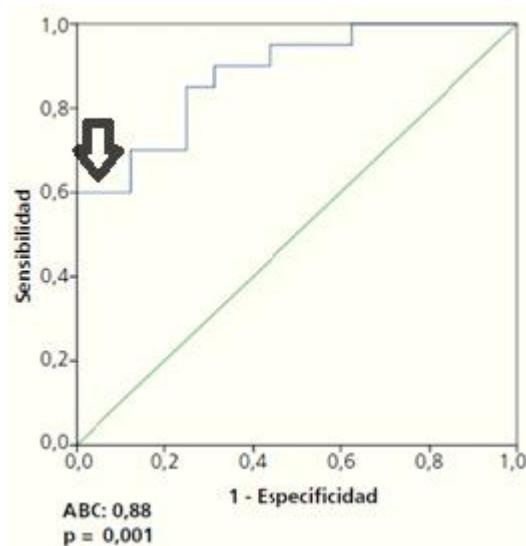
Fonte: Segarra et al (2014).

Segundo Segarra et al (2014), pode-se dizer que os níveis de suPAR de pacientes com DLM foram significativamente inferiores àqueles com GFS. Em compensação, fora observado que não houve diferença significativa entre pacientes com a GNMI e a GESF, tampouco entre os pacientes com DLM e com GNMI. Além desse achado, foram encontrados níveis de suPAR de pacientes com a doença por lesões mínimas significativamente inferiores àqueles com glomeruloesclerose focal segmentar ($p < 0,001$). Foi avaliado o valor diagnóstico de GESF com base nos níveis séricos de suPAR através de curvas ROC (SEGARRA et. al., 2014).



Fonte: Segarra et al (2014).

Quando o número 3452 pg/ml é aplicado como o ponto de corte, fora encontrado os seguintes achados: sensibilidade de 73,7% e especificidade de 72,5% (SEGARRA et. al., 2014).



Fonte: Segarra et al (2014).

Elevado os pontos de corte, obtêm-se alta especificidade, atingindo 99,93% em valores $\geq 3530,9$ pg/ml (SEGARRA et. al., 2014). Neste ponto de corte, houve aumento da área abaixo da curva (0,88) quando comparado ao valor de 3452 pg/ml (0,782), expressando dessa forma uma maior acurácia (SEGARRA et. al., 2014). À vista disso, todo esse cenário poderia sugerir que o receptor solúvel de uroquinase (suPAR) estabeleceria uma nova investigação alternativa vinculada à relevantes diagnósticos diferenciais de síndrome nefrótica que foram abordadas neste trabalho, enfatizando-se um possível diagnóstico da GESF.

4. CONCLUSÃO

Não obstante a Síndrome Nefrótica (SN) pronuncia-se com uma baixa prevalência, suscitando uma grande importância na clínica por favorecer uma miscelânea de repercussões/complicações aos pacientes. A escassez de trabalhos de revisão sistemática e de estudos randomizados referentes ao uso do receptor solúvel de uroquinase (suPAR) para diagnósticos diferenciais que cursam com a SN, dificultam a realização de estudos comparativos sobre o tema. Sem embargo, a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e a Doença por Lesões Mínimas (DLM) adquirem grande representatividade nessa conjuntura por serem importantes patologias que cursam com a Síndrome Nefrótica. Desse modo, esse trabalho discute o uso do receptor solúvel de uroquinase (suPAR) como uma ferramenta adicional à biópsia percutânea no estudo e na averiguação dessas entidades como um potencial diagnóstico etiológico diferencial de doenças que cursam com a SN, baseado na produção científica atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, V.V.H., VERONESE, F.J.V., MORALES, J.V. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 7, p. 2242-2246, 2008.

BAHIENSE, O.M, SALDANHA, L.B., MOTA, E.L., PENNA, D.O., BARROS, R.T., ROMÃO, J.E. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? **Clin Nephrol**, 61 (2), p. 90 – 7; 2014.

BARGMAN, J.M. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. **Kidney International**, v. 55, p. S3-S16, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/cop0036_18_10_2010.html; Acesso em 30 de Julho de 2018.

BELLOMO, R., ATKINS, R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted?. **Nephron**, v. 63, n. 3, p. 249-254, 1993.

BERTELLI, R., BONANNI, A., DONATO, A.D., CIONI, M., RAVANI, P., GHIGGERI, G.M. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 183, n. 2, p. 166-174, 2016.

BURGESS, E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. **Kidney International**, v. 55, p. S26-S32, 1999.

CAMERON, J.S., TURNER, D.R., OGG, C.S., CHANTLER, C., WILLIAMS, D.G. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. **Clinical nephrology**, v. 10, n. 6, p. 213-218, 1978.

ELIE, V., FAKHOURY, M., DESCHÊNES, G., AIGRAIN, J.E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. **Pediatric nephrology**, v. 27, n. 8, p. 1249-1256, 2012.

FALK, R. J. Primary glomerular disease. **Brenner & Rector's the kidney**, 2004.

FÁTIMA P. W., MELO, G.E.A.B., GUIMARÃES, F.T.L., CARVALHO, T.G.R., MATEO, E.C., SILVA, A.C.S. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. **Inflammation Research**, v. 63, n. 1, p. 1-12, 2014.

GBADEGESIN, R.; SMOYER, W.E. Nephrotic syndrome. In: **Comprehensive pediatric nephrology**. Elsevier Inc., 2008.

HERLITZ, L. C., BOMBACK, A.S., STOKES, M.B., RADHAKRISHNAN, J., AGATI, V.D.D., MARKOWITZ, G.S. IgA nephropathy with minimal change disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, p. CJN. 11951113, 2014.

HULL, R. P.; GOLDSMITH, D. J.A. Nephrotic syndrome in adults. **Bmj**, v. 336, n. 7654, p. 1185-1189, 2008.

KEDDIS, M. T .; KARNATH, B. M. A síndrome nefrótica. **Hospital Physician** , v. 38, p. 25-30, 2007.

KIRSZTAJN, G. M. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 27, n. 2 Supl 1, p. 1-38, 2005.

KODNER, C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. **American family physician**, v. 80, n. 10, 2009.

KORBET, S. M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. **Kidney international**, v. 62, n. 6, p. 2301-2310, 2002.

LAI, K. *et al.* Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 5, p. 1476-1485, 2007.

LE BERRE, L. *et al.* Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. **Kidney international**, v. 68, n. 5, 2005.

LIU, L. *et al.* Th17 / Treg desequilíbrio em pacientes adultos com síndrome nefrótica de alteração mínima. **Clinical immunology**, v.139, n. 3, p. 314-320, 2011.

MATHIESON, P. Primary glomerular disease. **Medicine**, v. 43, n. 9, p. 507-512, 2015.

MCCAFFREY, J.; LENNON, R.; WEBB, N.J.A. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 1383-1402, 2016.

MENDOZA, S. A. *et al.* Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. **Pediatric nephrology**, v. 4, n. 4, p. 303-307, 1990.

MEYRIER, A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association**, v. 14, n. suppl_3, p. 74-78, 1999.

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**, v. 37, n. 4, p. 475-480, 2015.

ORDÓÑEZ, J. D. *et al.* The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. **Kidney international**, v. 44, n. 3, p. 638-642, 1993.

ORTH, S. R.; RITZ, E. The nephrotic syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 17, p. 1202-1211, 1998.

PASSERINI, P.; PONTICELLI, C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 10, n. 2, p. 189-193, 2001.

RANGANATHAN, S. Patologia das podocitopatias causadoras de síndrome nefrótica em crianças. **Fronteiras em pediatria**, v. 4, p. 32 de 2016.

RUGGENENTI, P. *et al.* Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. **Kidney international**, v. 53, n. 5, p. 1209-1216, 1998.

SAHALI, D. *et al.* Imunopatogênese da síndrome nefrótica idiopática com recidiva. In: **Seminários em imunopatologia**. Springer Berlin Heidelberg, p.421-429, 2014.

SCHNAPER, H. W.; ROBSON, A. M.; KOPP, J. B. Nephrotic syndrome: minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy. In: **Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 8th Edition P: 2006; pp. 1585-1673**. Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 1585-1673.

SCHRIER, R. W. (Ed.). **Diseases of the kidney and urinary tract**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

SEGARRA, A. *et al.* Valor diagnóstico de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en adultos con síndrome nefrótico idiopático. **Nefrología (Madrid)**, v. 34, n. 1, p. 46-52, 2014.

SHALHOUB, R. J. Patogênese da nefrose lipoide: um distúrbio da função das células T. **The Lancet**, v. 304, n. 7880, p. 556-560, 1974.

SWARTZ, S. J. *et al.* Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 6, p. 1187, 2009.

TAVARES, M. B. *et al.* **Marcadores biológicos para necrose tubular aguda em pacientes com doença glomerular**. Tese de Doutorado. Instituto Gonçalo Moniz. 2017.

THOMÉ, F. S. *et al.* Doença renal crônica. **Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçaves LF. Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento.** 3a ed. Porto Alegre: Artmed, p. 381-404, 2006.

TONG, J. *et al.* Comparison of glomerular transcriptome profiles of adult-onset steroid sensitive focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. **PLoS one**, v. 10, n. 11, p. e0140453, 2015.

TRAYES, K. P. *et al.* Edema: diagnóstico e manejo. **Médico de família americano**, v. 88, n. 2 de 2013.

VERONESE, F. J. V. *et al.* Síndrome nefrótica primária em adultos. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 30, n. 2,(2010)**, p. 131-139, 2010.

VIVARELLI, M. *et al.* Doença de mudança mínima. **Revista Clínica da Sociedade Americana de Nefrologia**, v. 12, n. 2, p. 332-345, 2017.



WALDMAN, M. *et al.* Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 3, p. 445-453, 2007.

WANG, Y. *et al.* Papel das células CD8 + na progressão da nefropatia por adriamicina murina. **Rim internacional**, v. 59, n. 3, p. 941-949, 2001.